



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

**ÉVALUATION DU RAPPORT ALBUMINURIE/CRÉATININURIE
DANS LE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE RÉNALE CHRONIQUE
CHEZ L'ADULTE**

Décembre 2011

Service Évaluation des actes professionnels

Ce rapport d'évaluation technologique est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service documentation – information des publics
2, avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Ce rapport d'évaluation a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en **décembre 2011**.

© Haute Autorité de Santé – **2011**.

L'ÉQUIPE

Ce rapport d'évaluation a été réalisé par M. Olivier ALLAIRE, chef de projet au Service évaluation des actes professionnels sous la responsabilité de M. Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, et de M^{me} Sun-Hae LEE-ROBIN, chef de service.

La recherche documentaire a été effectuée par M^{me} Mireille CECCHIN, documentaliste, avec l'aide de M^{me} Maud LEFEVRE, sous la responsabilité de M^{me} Christine DEVAUD, adjointe au chef de service, et de M^{me} Frédérique PAGES, chef de service.

L'organisation logistique et le travail de secrétariat ont été réalisés par M^{me} Stéphanie BANKOUSSOU et M^{me} Banedé SAKO.

Pour tout contact au sujet de ce rapport :

Tél. : 01 55 93 71 12

Fax : 01 55 93 74 35

Courriel : contact.seap@has-sante.fr

TABLE DES MATIÈRES

L'ÉQUIPE	3
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	6
RÉSUMÉ.....	7
INTRODUCTION.....	9
CONTEXTE.....	10
I. SOURCES D'INFORMATION	10
II. LA MALADIE RÉNALE CHRONIQUE	10
II.1 Épidémiologie	10
II.2 Définition et classification de l'IRC	10
<i>II.2.1 ANAES (2002)</i>	<i>10</i>
<i>II.2.2 NKF/KDOQI (2002).....</i>	<i>10</i>
<i>II.2.3 Classifications</i>	<i>11</i>
II.3 Évolution	12
II.4 Prévention.....	12
II.5 Traitement de l'IRC.....	12
II.6 Intérêt de santé publique	12
III. ÉVALUATION DE LA FONCTION RÉNALE : PROTÉINURIE ET ALBUMINURIE	13
III.1 Préambule	13
III.2 Définition.....	13
<i>III.2.1 La microalbuminurie.....</i>	<i>13</i>
<i>III.2.2 La protéinurie.....</i>	<i>13</i>
<i>III.2.3 Recommandations</i>	<i>13</i>
MÉTHODE D'ÉVALUATION.....	15
I. RECHERCHE DOCUMENTAIRE	15
I.1 Liminaire	15
I.2 Recherches dans les bases de données bibliographiques et sur les sites Internet	15
<i>I.2.1 Méthode.....</i>	<i>15</i>
<i>I.2.2 Résultats.....</i>	<i>16</i>
I.3 Autres sources	16
II. SÉLECTION DES DOCUMENTS IDENTIFIÉS.....	16
II.1 Première sélection des documents identifiés par la recherche bibliographique	16
II.2 Sélection des documents analysés dans ce rapport	16
<i>II.2.1 Recommandations</i>	<i>16</i>
<i>II.2.2 Études comparatives.....</i>	<i>16</i>
II.3 Récapitulatif de la stratégie bibliographique.....	17
III. GROUPE DE TRAVAIL	17
III.1 Constitution	17
III.2 Composition.....	18
III.3 Déclarations d'intérêts	19
III.4 Recueil de la position argumentée du groupe de travail	19
ARGUMENTAIRE : LE RAPPORT ALBUMINURIE/CRÉATININURIE SUR ÉCHANTILLON D'URINE EST-IL SUFFISAMMENT PERFORMANT POUR ÉVALUER L'ALBUMINURIE ?.....	20
I. ANALYSE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE.....	20
I.1 Analyse des recommandations identifiées.....	20
<i>I.1.1 Sélection des recommandations identifiées par la recherche bibliographique</i>	<i>20</i>
<i>I.1.2 Validité méthodologique de la revue systématique identifiée.....</i>	<i>20</i>
<i>I.1.3 Résultats.....</i>	<i>21</i>

1.1.4	Conclusions du NICE.....	23
I.2	Analyse de la littérature publiée depuis 2008	25
1.2.1	Sélection des articles.....	25
1.2.2	Paramètres recherchés dans les études.....	25
1.2.3	Présentation des études identifiées.....	25
1.2.4	Présentation des résultats	25
I.3	Conclusions de l'analyse de la littérature	30
I.4	Que disent les autres recommandations ?	30
1.4.1	Renal Association, 2011	30
1.4.2	Guidelines and Audit Implementation Network (GAIN), 2010.....	30
1.4.3	Société de néphrologie, 2009	30
1.4.4	Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN), 2008.....	30
1.4.5	Canadian Society of Nephrology (CSN), 2008.....	30
1.4.6	Société française d'hypertension artérielle, 2008.....	31
1.4.7	British Columbia Guidelines, 2008.....	31
1.4.8	Veterans Affairs, Department of Defense (Va/DoD), 2007.....	31
1.4.9	Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), 2005	31
1.4.10	Cari Guidelines, 2004.....	31
II.	POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL	32
	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	33
	ANNEXES	34
I.	ANAES 2002 : RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE À CHAQUE STADE DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE	34
II.	HAS : GUIDE ALD NÉPHROPATHIE CHRONIQUE GRAVE : PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE LA MALADIE RÉNALE	35
III.	QUAND RECHERCHER UNE INSUFFISANCE RÉNALE ET UNE MALADIE RÉNALE CHRONIQUE (ANAES 2002).....	36
IV.	MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉLABORATION D'UN RAPPORT D'ÉVALUATION D'UNE TECHNOLOGIE DE SANTÉ.....	38
V.	RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....	40
V.1	Bases de données bibliographiques	40
V.2	Liste des sites Internet consultés	43
VI.	QUESTIONNAIRE ENVOYÉ AUX MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL	46
VII.	COMPTE-RENDU GROUPE DE TRAVAIL	47
VIII.	ÉVALUATION DE QUALITÉ DES RECOMMANDATIONS SÉLECTIONNÉES PAR LA GRILLE « AGREE »	51
IX.	GRILLES D'ANALYSE DES ÉTUDES UTILISÉES PAR LE ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS 54	
X.	ÉVALUATION DE LA PROTÉINURIE : PRÉSENTATION DES ÉTUDES SÉLECTIONNÉES	56
XI.	ÉVALUATION DE LA PROTÉINURIE : ANALYSE DES ÉTUDES SÉLECTIONNÉES PAR LA GRILLE DE LECTURE QUADAS	57
XII.	GRADES DES RECOMMANDATIONS	58
XII.1	Renal Association Guidelines.....	58
XII.2	Scottish Intercollegiate Guidelines Network.....	58
XII.3	Canadian Society of Nephrology (CSN).....	59
XII.4	CARING FOR AUSTRALIANS WITH RENAL IMPAIRMENT (CARI).....	59
	RÉFÉRENCES	60

LISTE DES ABRÉVIATIONS

A/C	: Rapport albuminurie/créatininurie
ANAES	: Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
CNAMTS	: Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
DFG	: Débit de filtration glomérulaire
DGS	: Direction générale de la santé
eDFG	: DFG estimé
HTA	: Hypertension artérielle
IRC	: Insuffisance rénale chronique
IRCT	: Insuffisance rénale chronique terminale
KDIGO	: <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
NICE	: <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NKF/KDOQI	: <i>National Kidney Disease/ Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
P/C	: Rapport protéinurie/créatininurie
QUADAS	: <i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies</i>
ROC	: <i>Receiver Operating Characteristic</i>

RÉSUMÉ

Titre : Évaluation du rapport albuminurie (ou protéinurie)/créatininurie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte.

Objectif : L'objectif de ce travail était d'évaluer les performances diagnostiques des rapports A/C et P/C sur échantillon d'urine par rapport au recueil des urines de 24 heures pour détecter une albuminurie (ou protéinurie) significative et de voir si, *in fine*, le prélèvement d'un échantillon urinaire pouvait se substituer au recueil des urines des 24 heures pour le diagnostic précoce de la maladie rénale chronique dans une population adulte à risque.

Résultats et conclusions : La recommandation retenue (NICE) préconise de détecter l'excrétion urinaire de protéine par les rapports P/C ou A/C sur échantillon d'urine plutôt que le recueil des urines des 24 heures. La littérature identifiée publiée depuis ne remet pas en cause cette conclusion.

Les corrélations des rapports A/C et P/C avec l'albuminurie et la protéinurie obtenues à partir des urines des 24 heures étaient très bonnes pour des patients insuffisants rénaux. Les aires sous la courbe ROC, toujours proches de 1, témoignent de l'excellent pouvoir discriminant des rapports A/C et P/C pour détecter une albuminurie ou une protéinurie.

La sensibilité du rapport P/C à détecter une protéinurie supérieure à 500 mg/24 heures était d'au moins 91 % pour des spécificités d'au moins 85 % pour un seuil de positivité du rapport P/C de 50 mg/mmol. Les rapports de vraisemblance positifs étaient supérieurs à 6.

La sensibilité du rapport A/C à détecter une albuminurie supérieure à 300 mg/24h était de 100 % pour un seuil de positivité du rapport A/C de 30 mg/mmol et d'au moins 78 % pour un seuil de positivité du rapport A/C de 70 mg/mmol. Les rapports de vraisemblance positifs étaient supérieurs à 15.

Chez le patient diabétique, la sensibilité du rapport A/C pour rechercher une microalbuminurie était d'au moins à 88 % (seuils A/C inférieurs à 2,25 mg/mmol).

Conclusion des données de la littérature :

En situation de dépistage d'une protéinurie ou d'une albuminurie dans une population adulte à risque, les rapports P/C et A/C sur un échantillon d'urine montrent des performances suffisantes pour pouvoir se substituer au recueil des urines de 24 heures.

Recommandations : Sur la base de l'analyse de la littérature et sur la position du groupe de travail, les conclusions sont les suivantes :

- la détermination de l'excrétion urinaire d'albumine (ou protéine) doit être réalisée à partir d'un échantillon urinaire pouvant être prélevé à tout moment de la journée (très bonnes performances diagnostiques permettant de remplacer la mesure des urines des 24 heures par un prélèvement urinaire) ;
- en conséquence ; le recueil des urines des 24 heures n'est pas nécessaire ;
- le résultat doit être exprimé i) sous la forme d'un ratio Protéinurie/Créatininurie (P/C) ou Albuminurie/Créatininurie (A/C) et ii) dans les unités du système international (mg/mmol).

Recherches supplémentaires : Une perspective de ce travail sera de définir précisément la place des rapports A/C et P/C chez le patient non diabétique.

Méthode : Analyse critique des données cliniques publiées de janvier 2000 à septembre 2011, après recherche documentaire par interrogation de la base de données Medline, Pascal et de la *Cochrane Library*. Une recommandation satisfaisant les critères méthodologiques AGREE et trois études ont été analysées. Les résultats de cette analyse ont été discutés par un groupe de travail pluridisciplinaire comprenant : quatre

néphrologues, quatre biologistes médicaux, deux gériatres, un endocrinologue, un radiologue, un anesthésiste, un ingénieur, un cardiologue et un médecin généraliste.

INTRODUCTION

La maladie rénale chronique est définie comme une diminution progressive des fonctions rénales objectivée par une diminution permanente du débit de filtration glomérulaire (DFG). Des critères de définition de la maladie rénale chronique ont été proposés. Ils consistent en une atteinte rénale d'une durée supérieure à trois mois se manifestant par des anomalies histologiques ou des marqueurs tels que des anomalies sanguines, urinaires ou de l'imagerie, ou une baisse du DFG en dessous de 60mL/mn/1,73m².

L'ANAES en 2002 avait défini des recommandations sur la prise en charge de la maladie rénale chronique. De nombreuses recommandations internationales ont été publiées depuis et certaines recommandations de l'ANAES avaient besoin d'être revues ou précisées.

Dans ce contexte, les demandeurs, la CNAMTS et la DGS, en vue d'améliorer la détection précoce de la maladie rénale chronique et améliorer les pratiques professionnelles, ont souhaité que soient réévalués certains outils de l'évaluation de la fonction rénale, tels que l'estimation du DFG à partir des dosages de créatininémie et l'évaluation de marqueurs particuliers de l'atteinte rénale, l'albuminurie et la protéinurie.

Ce document concerne l'évaluation des performances diagnostiques du rapport albuminurie/créatininurie et du rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon d'urine par rapport à la protéinurie/albuminurie sur recueil des urines des 24 heures. La question de l'estimation du DFG et des méthodes de dosage de la créatininémie est traitée dans un autre document.

CONTEXTE

I. SOURCES D'INFORMATION

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus :

- des revues de synthèse ;
- des articles d'épidémiologie ;
- des articles généraux ;
- des recommandations nationales et internationales ;
- l'encyclopédie médico-chirurgicale.

II. LA MALADIE RÉNALE CHRONIQUE

II.1 Épidémiologie

Le rapport 2008 du registre français des traitements de suppléance indique que fin 2008, 37 000 personnes étaient traitées par dialyse et 31 000 patients étaient porteurs d'un greffon rénal fonctionnel. Le nombre total de malades traités par dialyse ou greffe de rein augmente de 4 % par an.

En 2008, l'incidence globale de l'insuffisance rénale terminale (IRCT) est de 147 par million d'habitants. Tous les ans, près de 9 000 patients débutent un traitement de suppléance, par épuration extrarénale ou greffe. (1)

A ce jour, les données épidémiologiques françaises de la maladie rénale chronique non traitée sont parcellaires. Toutefois, l'IRC est une pathologie fréquente estimée à 3 300 cas par million d'habitants. (2,3)

Aux États-Unis, en 1999-2004, la prévalence d'IRC non traitée par suppléance atteignait 13 % de la population âgée de plus de 20 ans. (4).

II.2 Définition et classification de l'IRC

L'IRC est définie comme une diminution progressive des fonctions rénales objectivée par une diminution permanente du débit de filtration glomérulaire (DFG). Celui-ci est, chez un individu normal, supérieur à 90 mL/mn/1,73 m².

II.2.1 ANAES (2002)

L'ANAES (2002) définit l'IRC par une diminution permanente du DFG. (5)

Quel que soit le DFG, la persistance pendant plus de trois mois d'un ou plusieurs 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 (diabète, hypertension, néphropathie glomérulaire, interstitielle ou héréditaire...) et une surveillance néphrologique.(5).

Un DFG inférieur à 60 mL/mn/1,73 m² signe une **insuffisance rénale** indiscutable qu'il y ait ou non des marqueurs d'atteinte rénale associés (biologiques et/ou morphologiques et/ou histologiques). On parle d'IRC si l'insuffisance rénale est présente depuis au moins trois mois.(5).

II.2.2 NKF/KDOQI (2002)

Des critères de définition de la maladie rénale chronique ont été proposés en 2002 par la *National Kidney Foundation* (USA) (6) :

1 - atteinte rénale supérieure à trois mois, définie comme une anomalie structurelle ou fonctionnelle du rein avec ou sans diminution du DFG et qui se manifeste par :

- des anomalies histologiques ;
- des marqueurs d'atteinte rénale tels que des anomalies sanguines et/ou urinaires ou des anomalies à l'imagerie.

2 - baisse du DFG en dessous de 60 mL/mn/1,73 m² depuis plus de trois mois, avec ou sans altération rénale.

II.2.3 Classifications

II.2.3.1 ANAES et KDOQI (2002)

Les critères de diagnostic et du degré de sévérité se fondent actuellement sur les classifications de l'IRC adoptées en 2002 par l'ANAES et le NKF/KDOQI (6) (tableau 1).

Très longtemps latents, les signes initiaux de l'IRC restent en général ignorés. Les patients qui présentent une IRC de stade 1-2 ANAES (1-3 KDOQI) sont généralement asymptomatiques et les anomalies urinaires sont cliniquement silencieuses.

En l'absence de signes cliniques, le diagnostic de l'IRC reposera donc sur les résultats des analyses biologiques : le **DFG** ou son estimation (eDFG) et/ou la présence de marqueurs d'atteinte rénale dont la **protéinurie**.

Tableau 1. Classifications ANAES et KDOQI de maladie rénale chronique et de sévérité de l'IRC

DFG (mL/mn/1,73m ²)	ANAES (2002)	NKF/KDOQI (2002)
≥ 90		Stade 1: Atteinte rénale avec DFG normal ou↑
60-89	Stade 1: Maladie rénale chronique* (DFG > 60)	Stade 2: Atteinte rénale avec légère ↓ du DFG
30-59	Stade 2: Insuffisance rénale modérée	Stade 3: Diminution modérée du DFG
15-29	Stade 3: Insuffisance rénale sévère	Stade 4: Diminution sévère du DFG
<15	Stade 4: Insuffisance rénale terminale†	Stade 5: Défaillance rénale

*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/mn/1,73 m² indépendamment du début du traitement de suppléance (dialyse ou transplantation)

Pour les premiers stades de la maladie, le DFG seul ne suffit pas à affirmer le diagnostic. La définition du stade 1 (ANAES) requiert la persistance de marqueurs d'atteinte rénale.

Le dosage de l'urée sanguine n'a aucun intérêt dans le diagnostic positif de l'insuffisance rénale (5).

L'absence de signes initiaux de l'IRC peut conduire à une découverte parfois très tardive, au stade d'IRC terminale (stade 4 ou 5) : en 2008, un malade sur trois a commencé son traitement en urgence par une hémodialyse (1).

II.2.3.2 Classification KDIGO 2010

Dans le but d'améliorer les résultats pour le patient, une fondation internationale à but non lucratif dédiée à l'amélioration de la prise en charge des insuffisants rénaux, le *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), a proposé en 2010 une nouvelle classification basée sur la classification KDOQI. Elle repose sur le DFG, le ratio albuminurie/créatininurie (A/C) et met l'accent sur le diagnostic clinique (7).

Cette nouvelle classification KDIGO pourrait s'imposer dans les années à venir. Une place plus importante y est donnée à l'albuminurie (exprimée en rapport albuminurie sur

créatininurie), en raison du risque accru de morbidité ou de mortalité cardiovasculaire associé à l'albuminurie (7) (tableau 2).

Tableau 2. Classification KDIGO, d'après Levey *et al.*, 2010 (7)

Diagnostic	DFG (mL/mn/1,73m ²)	Albuminurie (ACR, mg/g)
Diabète	≥ 90	<30
Hypertension	60-89	
Maladie glomérulaire	45-59	30-299
Autres maladies	30-44	
Transplanté	15-29	>300
Inconnu	<15	

ACR : Ratio albuminurie/créatininurie

DFG : Débit de filtration glomérulaire

KDIGO: *Kidney Disease : Improving Global Outcomes*

II.3 Évolution

L'IRC est une maladie progressive longtemps silencieuse qui peut évoluer vers un stade terminal où le rein ne peut plus assumer ni ses fonctions d'épuration, ni ses fonctions endocrines (rénine, érythropoïétine...) et qui nécessite un traitement de suppléance par dialyse ou transplantation rénale (8).

La progression vers les stades ultimes de l'IRC est dépendante de différents paramètres d'évolution. Les principaux facteurs modifiables de la progression de l'IRC sont la protéinurie et l'hypertension artérielle (HTA). La correction de ces anomalies permet de ralentir l'évolution de l'IRC (8).

II.4 Prévention

La prévention primaire de la maladie rénale chronique, asymptomatique mais détectable, repose essentiellement sur l'adoption d'une hygiène de vie saine (activité physique, conseils diététiques, sevrage tabagique...) pour les populations à risque faible (6).

La prévention secondaire consiste en la prévention du risque cardiovasculaire chez les patients atteints de maladie rénale ou d'insuffisance rénale chronique avec notamment la surveillance de l'albuminurie (ou protéinurie) de la pression artérielle et du DFG (6,8).

Pour les patients hypertendus et/ou diabétiques, le contrôle de la pression artérielle et la réduction de l'albuminurie sont essentiels au traitement de la maladie rénale chronique pour réduire le risque cardiovasculaire et ralentir la progression de l'insuffisance rénale (9).

II.5 Traitement de l'IRC

A chaque stade d'IRC correspond une prise en charge spécifique, depuis le ralentissement de l'évolution vers l'IRCT jusqu'aux traitements de suppléance (dialyse et greffe) (cf. annexes I et II).

Chez l'adulte, l'intervention du néphrologue est indispensable au stade évolué de l'insuffisance rénale (stades 4 et 5) (10).

Le traitement poursuit deux objectifs : ralentir la progression vers l'IRCT et prévenir les complications cardiovasculaires.

II.6 Intérêt de santé publique

Les traitements de suppléance représentent un coût important pour la collectivité. Il apparaît donc essentiel, dans la mesure où des traitements retardant l'évolution de la maladie sont disponibles, de pouvoir effectuer précocement le diagnostic de la maladie rénale chronique. De même, la connaissance de la fonction rénale d'un patient est

fondamentale pour prévenir la prescription de médicaments ou de produits de contraste néphrotoxiques.

III. ÉVALUATION DE LA FONCTION RÉNALE : PROTÉINURIE ET ALBUMINURIE

III.1 Préambule

Compte tenu de sa prévalence, le dépistage ou le diagnostic précoce de l'IRC constitue un enjeu de santé publique pour tous les pays. Alors que la Société internationale de néphrologie recommande le dépistage chez tous les individus, la Société de néphrologie britannique recommande un diagnostic précoce pour les diabétiques et les hypertendus. L'ANAES le recommande pour des populations à risque par une estimation du DFG et la recherche de marqueurs d'atteinte rénale (cf. annexe III) (5,11).

III.2 Définition

L'atteinte rénale peut être estimée, en cas de DFG normal, par le dosage de l'albuminurie et de la protéinurie.

III.2.1 La microalbuminurie

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

III.2.2 La protéinurie

Elle peut être recherchée avec une bandelette urinaire. En cas de positivité, elle est confirmée et quantifiée.

III.2.3 Recommandations

III.2.3.1 Diagnostic et bilan initial de maladie rénale ou d'insuffisance rénale

Selon l'ANAES, une estimation du DFG et **une recherche de marqueurs d'atteinte rénale** est recommandée chez les patients à risque de maladie rénale chronique et d'IRC. Selon les classifications ANAES et KDOQI, la recherche de la protéinurie permet d'établir le diagnostic de maladie rénale lorsque le DFG est supérieur à $60\text{mL}/\text{mn}/1,73\text{m}^2$ (5). La protéinurie est recherchée pour évaluer le risque de progression de l'IRC. La correction de la protéinurie et de l'hypertension artérielle étant les principaux facteurs modifiables qui permettent de ralentir la progression de l'IRC, elles doivent être évaluées pour définir la stratégie thérapeutique (8).

Selon l'ANAES, la **protéinurie** doit être recherchée lors du bilan étiologique de la maladie rénale, lors du suivi et pour l'estimation du risque cardiovasculaire.

Une **microalbuminurie** peut également être recherchée pour le diagnostic étiologique ou pour l'évaluation de la sévérité de l'atteinte rénale (5).

III.2.3.2 Estimation de la fonction rénale en cas d'HTA

Les recommandations professionnelles sur la prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle préconisent, lors du bilan initial, la recherche d'une **protéinurie** sur bandelette et une quantification en cas de positivité. La recherche d'une **microalbuminurie** peut être effectuée pour évaluer une atteinte des organes cibles et stratifier le niveau de risque cardiovasculaire (12).

III.2.3.3 Estimation de la fonction rénale en cas de diabète

Le guide ALD indique la recherche de microalbuminurie lors du bilan initial et du suivi du diabète pour évaluer une atteinte des organes cibles et estimer le risque cardiovasculaire (9).

III.2.3.4 Albuminurie et risque cardiovasculaire

Récemment, les travaux des KDIGO ont montré une association entre un rapport albuminurie/créatininurie (ACR) divisé en trois strates (moins de 30 mg/g, de 30 à 299 et plus de 300) et le niveau de risque de mortalité, d'IRCT et de complications cardiovasculaires, indépendamment du niveau de DFG (7). Selon ces travaux, le rapport ACR apparaît non seulement comme un élément important du diagnostic de la maladie rénale, mais également comme un élément pronostique de la progression de la maladie et ses complications cardiovasculaires.

Question à laquelle l'évaluation se propose de répondre :

- Dans le diagnostic précoce de la maladie rénale chez des patients à risque, quelle est la meilleure méthode pour évaluer la protéinurie : recueil des urines des 24 heures ou rapport protéinurie (ou albuminurie)/créatininurie sur échantillon d'urine ?

Comment répondre à cette question ?

- L'étude de la corrélation entre la protéinurie calculée à partir des urines des 24 heures et le rapport ACR ou PCR obtenu à partir d'échantillons permettra de statuer sur la possibilité de substitution d'une méthode par l'autre.
- L'étude des performances diagnostiques (sensibilité, spécificité, rapport de vraisemblance et valeurs prédictives) permettra d'évaluer les risques d'erreurs diagnostiques liés à la substitution.

MÉTHODE D'ÉVALUATION

La méthode d'évaluation utilisée dans ce rapport par la HAS (cf. annexe IV) est fondée sur :

- l'analyse critique des données identifiées de la littérature scientifique :
 - pour ce travail, l'analyse a consisté en la recherche de recommandations fiables satisfaisant les critères de validité de la grille AGREE (13) et concernant les questions posées lors du cadrage de cette évaluation ;
 - l'existence d'une recommandation fiable sur la question à traiter impliquait une analyse restreinte à la littérature publiée depuis la fin de la période de recherche bibliographique de cette recommandation ;
 - l'absence de recommandation fiable impliquait une période de recherche étendue à dix ans ;
- la position argumentée de professionnels de santé réunis en un groupe de travail.

I. RECHERCHE DOCUMENTAIRE

I.1 Liminaire

Ce travail s'est intégré dans une évaluation globale du diagnostic précoce de la maladie rénale chronique. La stratégie de recherche documentaire présentée ici correspond aux recherches réalisées pour l'ensemble de cette évaluation qui concerne à la fois les rapports A/C et P/C (traités dans ce document) et l'estimation du DFG avec la méthode de dosage de la créatininémie (traitée dans un autre document).

I.2 Recherches dans les bases de données bibliographiques et sur les sites Internet

I.2.1 Méthode

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec le chef de projet, et a été limitée aux publications en langue française et anglaise.

Elle a porté sur la période janvier 2000 – avril 2011 ; une veille a été réalisée jusqu'en septembre 2011.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature française : la base de données Pascal ;
- pour la littérature internationale : la base de données Medline ;
- la *Cochrane Library* ;
- les sites Internet publiant des recommandations ou des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Le tableau en annexe V présente de façon synthétique les étapes successives de la stratégie de recherche dans Medline et Pascal. Dans ce tableau, la dénomination indiquée du type de document correspond à celle fournie par les bases. Elle ne constitue pas le résultat de l'appréciation méthodologique, réalisée par la HAS lors de l'analyse critique – postérieure à la recherche documentaire – des documents concernés, ce qui explique la différence entre les résultats de ce tableau et les résultats de l'analyse (cf. infra).

En annexe V est indiquée par ailleurs la liste des sites Internet consultés.

I.2.2 Résultats

Le nombre de références identifiées dans les bases de données bibliographiques est de 1 635 et le nombre de références trouvées sur Internet est de 171, totalisant 1 806 références.

I.3 **Autres sources**

Les recherches précédentes (bases bibliographiques et Internet) ont été complétées par les références citées dans les documents analysés et les documents présents au service documentation de la HAS.

Le nombre de références ainsi identifiées s'élève à 55 documents.

II. **SÉLECTION DES DOCUMENTS IDENTIFIÉS**

II.1 **Première sélection des documents identifiés par la recherche bibliographique**

La recherche bibliographique présentée ci-dessus a permis d'identifier 1 861 documents.

Une première sélection sur titres et résumés a permis de retenir :

- 14 recommandations ;
- 45 articles pour la question du rapport albuminurie-protéinurie/créatininurie.

Les articles hors-sujet, les revues générales, les éditoriaux et les études de cas ont été exclus.

II.2 **Sélection des documents analysés dans ce rapport**

Une lecture plus approfondie des documents a permis d'exclure les revues narratives, les lettres et éditoriaux, les articles hors-sujet, les articles sans résultats originaux et les études réalisées chez les enfants non-exclus sur titres et résumés.

Une sélection plus spécifique à chaque question posée a été réalisée en fonction des critères suivants.

II.2.1 Recommandations

Pour être sélectionnées, les recommandations devaient :

- se baser sur une analyse de littérature (recherche documentaire et critères de sélection explicites) ;
- fournir les données chiffrées de performance diagnostique étayant les recommandations formulées ;
- satisfaire les critères de qualité définis dans la grille AGREE (13).

Résultats : une recommandation.

II.2.2 Études comparatives

Pour la question de l'estimation de la protéinurie par les rapports ACR ou PCR pour le diagnostic précoce de la maladie rénale chez des patients à risque, ont été exclus de l'analyse :

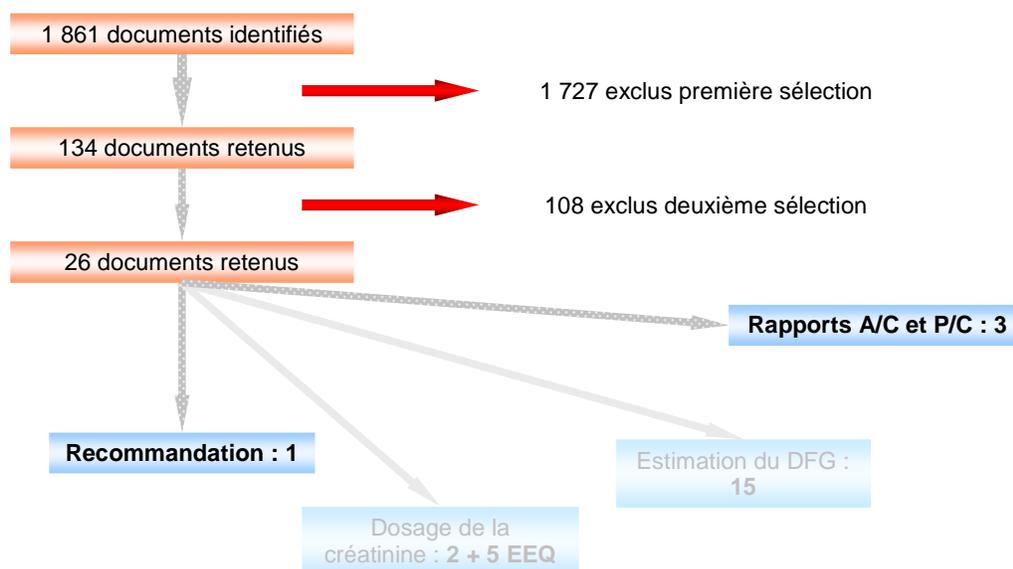
- les articles déjà analysés dans les recommandations respectant les critères méthodologiques AGREE ;
- les articles ne permettant pas la comparaison directe avec une protéinurie/albuminurie effectuée sur un recueil de 8 heures ou de 24 heures ;
- les articles ne fournissant pas de résultats de corrélation, sensibilité et spécificité ;

- les articles ne donnant pas de seuil de positivité pour les rapports P/C et A/C où les unités de mesure n'étaient pas précisées ;
- les études présentant des biais ou des risques de biais importants estimés à partir de la grille lecture QUADAS (14).

Résultats : trois études sélectionnées.

II.3 Récapitulatif de la stratégie bibliographique

Le schéma suivant présente l'ensemble de la recherche réalisée sur le thème du diagnostic précoce de la maladie rénale chronique. Les rapports A/C et P/C sont traités dans ce document. L'estimation du DFG et la méthode de dosage de la créatininémie sont traitées dans un autre document.



III. GROUPE DE TRAVAIL

Le groupe de travail a été interrogé sur les différents aspects. Les rapports A/C et P/C sont traités dans ce document. L'estimation du DFG et la méthode de dosage de la créatininémie sont traitées dans un autre document.

III.1 Constitution

Les disciplines suivantes ont été sollicitées pour participer à cette évaluation :

- néphrologie ;
- biologie médicale ;
- médecine générale ;
- gériatrie ;
- cardiologie ;
- diabétologie ;
- anesthésie-réanimation ;
- radiologie.

Le groupe de travail a été constitué par des professionnels de santé indiqués par les organismes professionnels suivants :

- Société de néphrologie ;
- Société francophone de dialyse ;
- Société française de biologie clinique ;
- Société française de gériatrie et de gérontologie ;
- Collège professionnel des gériatres français ;
- Conseil national professionnel de cardiologie ;
- Union nationale de formation et d'évaluation en médecine cardiovasculaire ;
- Conseil national d'endocrinologie – diabétologie – maladies métaboliques ;
- Société française d'anesthésie – réanimation ;
- Société française de radiologie.

Le Regroupement des Sociétés scientifiques de médecine générale avait également été sollicité mais n'a pas indiqué de noms d'experts.

Parallèlement, un appel public à candidatures d'experts a été effectué le 24 juin 2011, expirant le 10 juillet 2011. Un expert a répondu à cet appel.

III.2 Composition

Les membres ayant participé au groupe de travail sont :

- P^f Jean-Jacques BOFFA, néphrologue, Hôpital Tenon, Paris (75) ;
- D^f Franck BOURDON, néphrologue, Polyclinique du Bois, Lille (59) ;
- D^f Marie-Christine CARLIER, biologiste médical (biochimie), Hospices Civils de Lyon, Centre hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Bénite (69) ;
- P^f Olivier CLÉMENT, radiologue, Hôpital européen Georges Pompidou, Paris (75)
- P^f Jean-Paul CRISTOL, biologiste médical (biochimie), Hôpital Lapeyronie, Montpellier (34) ;
- D^f Vincent DELATOURE, ingénieur, Responsable technique groupe "Biomedical", Laboratoire national de métrologie et d'essais, Paris (75) ;
- D^f Dominique ELADARI, néphrologue, Hôpital européen Georges Pompidou, Paris (75) ;
- P^f Armelle GENTRIC, gériatre, CHU La Cavale Blanche, Brest, (29) ;
- P^f Thierry HANNEDOUCHE, néphrologue, CHU Strasbourg, Strasbourg (67) ;
- P^f Olivier HANON, gériatre, Hôpital Broca, Paris (75) ;
- D^f Olivier JOANNES-BOYAU, anesthésiste, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac (33) ;
- D^f Laurence PIÉRONI, biologiste médical (biochimie), Centre hospitalier Henri Duffaud, Avignon (84) ;
- P^f Ronan ROUSSEL, endocrinologue, Hôpital Bichat, Paris (75) ;
- D^f Bruno SCHNEBERT, cardiologue, Centre de cardiologie Baron, Orléans (45) ;
- D^f Brigitte TREGOUET, médecin généraliste, cabinet médical, La Roche-sur-Yon (85).

III.3 Déclarations d'intérêts

L'ensemble des membres du groupe de travail a rempli une déclaration publique d'intérêts ; ces déclarations sont présentes et consultables sur le site Internet de la HAS (www.has-sante.fr). Après analyse de ces déclarations, selon le « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS » (guide disponible sur le site de la HAS) de mars 2010, celle-ci a estimé que les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail étaient compatibles avec leur participation au groupe de travail.

III.4 Recueil de la position argumentée du groupe de travail

Le groupe de travail s'est réuni le 26 septembre 2011.

Les experts ont été interrogés avant la réunion.

Un argumentaire bibliographique et un questionnaire comprenant des propositions de conclusions ont été envoyés à chaque membre du groupe de travail. Le questionnaire comprenait une échelle numérique discontinue de 1 à 9 (annexe VI). Les réponses à ce questionnaire étaient attendues au plus tard la veille au soir de la réunion.

Ces réponses ont permis de focaliser les débats sur les points de désaccord et le groupe a été ensuite sollicité pour tenter d'élaborer des conclusions communes.

Le compte-rendu de cette réunion pour la partie concernant les rapports A/C et P/C est reproduit *in extenso* en annexe (annexe VII). Il a été validé par le groupe de travail, à l'exception d'un de ses membres (biologiste médical) qui n'a pas souhaité non plus que son nom figure dans ce rapport.

ARGUMENTAIRE : LE RAPPORT ALBUMINURIE/CRÉATININURIE SUR ÉCHANTILLON D'URINE EST-IL SUFFISAMMENT PERFORMANT POUR ÉVALUER L'ALBUMINURIE ?

I. ANALYSE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE

I.1 Analyse des recommandations identifiées

I.1.1 Sélection des recommandations identifiées par la recherche bibliographique

Parmi les 14 recommandations publiées depuis 2003 et issues de la recherche bibliographique, 11 répondent à la question des performances du rapport albuminurie sur créatininurie par rapport au recueil des urines des 24 heures pour évaluer l'albuminurie.

Pour pouvoir être retenues dans cette analyse, les recommandations devaient :

- se baser sur une analyse de littérature (recherche documentaire et critères de sélection explicites) ;
- fournir les données chiffrées de performance diagnostique étayant les recommandations formulées ;
- satisfaire les critères de qualité définis dans la grille AGREE (13).

Une seule recommandation satisfaisait ces critères de sélection (cf. annexe VIII) :

- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) : National clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care, 2008 (15).*

I.1.2 Validité méthodologique de la revue systématique identifiée

Questions posées par le Royal College :

- Quels sont les bénéfices en termes d'exactitude et de coût de la mesure du rapport albuminurie/créatininurie relativement au rapport protéinurie/créatininurie pour quantifier la protéinurie chez des adultes insuffisants rénaux ?
- Quelle est l'équivalence entre le rapport albuminurie/créatininurie et le recueil des urines des 24 heures et le rapport protéinurie/créatininurie ?

Recherche bibliographique

Les sources d'informations consultées pour la recherche bibliographique sont semblables à celles habituellement interrogées par la HAS. La recherche dans les bases automatisées couvre une période suffisamment large pour garantir l'exhaustivité (1966-2008).

Pour répondre à la deuxième question, le *Royal College* a complété sa recherche bibliographique par une recherche de données non identifiées par la recherche standard (*Call for Evidence*) (16).

Critères d'inclusion et d'exclusion des articles identifiés

- Inclusion : Comparaison des ratios albuminurie ou protéinurie sur créatininurie avec le recueil des urines de la nuit ou le recueil des urines des 24 heures pour dépister et quantifier l'albuminurie.

- Exclusion : Les études dont les effectifs étaient inférieurs à 100 ont été exclues. Les études utilisant comme référence des tests de coagulation thermique, l'acide sulfosalicylique, ou l'électrophorèse pour doser l'albuminurie ont été exclues.

Analyse méthodologique des articles identifiés par le *Royal College*

La méthode d'analyse des études retenues proposée dans la revue systématique n'est pas celle qui a été effectivement utilisée.

Le *Royal College of Physicians* semble avoir utilisé les niveaux de preuve formalisés par le « *Centre for Evidence-Based Medicine* » (CEBM) de l'université d'Oxford (annexe IX).

Pour l'analyse des performances diagnostiques et de la corrélation du rapport protéinurie/créatininurie, les études retenues sont des études transversales totalisant 2 102 patients.

Pour l'analyse des performances diagnostiques et de la corrélation du rapport albuminurie/créatininurie, les études retenues sont des études transversales totalisant 5 759 patients.

I.1.3 Résultats

I.1.3.1 Ratio protéinurie/créatininurie versus recueil des 24 heures

Le tableau 4 représente les principaux résultats des études retenues par le NICE (15).

Seules deux études retenues par le NICE (15) donnaient des résultats de corrélation avec le ratio protéinurie/créatininurie. Les corrélations étaient très bonnes dans ces deux études (> 0,9).

Aucune de ces études ne donnait de résultats de sensibilité et spécificité.

Une autre étude citée par le NICE, issue d'une recherche hors bases de données (*Call for Evidence*) et totalisant 1 739 patients, montre que pour prévoir une protéinurie >1g/24h, un ratio protéinurie/créatininurie de 98 mg/mmol permet d'atteindre une sensibilité de 95 % et une spécificité de 83 %, et que pour prévoir une protéinurie >450mg/24h, un ratio protéinurie/créatininurie de 45 mg/mmol permet d'atteindre les mêmes performances.

Tableau 3. Sensibilité, spécificité et corrélation du ratio P/C avec le recueil des urines des 24 heures dans les études retenues par le *Royal College of Physicians*, d'après NICE, 2008

Études	N	Patients	Référence	Seuil (référence)	Seuil (test)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Précision	Corrélation
Rodby, 1995	229	Diab. Type 1	24h					Perte de précision lorsque les concentrations urinaires en protéine augmentent	0,9
Ruggementi, 1998	177	Non diab. avec protéinurie >1g	24h						0,932
Mac Gregor, 2007*	1 696	IRC	24h	>1g/24h	98 mg/mmol	95	83		0,91
Mac Gregor, 2007*	1 696	IRC	24h	> 450mg/24h	45 mg/mmol	95	83		

* : Issue de la recherche « *Call for Evidence* ».

I.1.3.2 *Ratio albuminurie/créatininurie versus recueil des 24 heures ou minuté*

Le tableau 5 représente les principaux résultats des études retenues par le NICE (15).

Trois études retenues par le NICE (15) donnaient des résultats de corrélation avec le ratio albuminurie/créatininurie. Les corrélations étaient bonnes dans ces trois études ($> 0,9$).

Les performances diagnostiques étaient très différentes d'une étude à l'autre, mais les seuils retenus pour la mesure de référence et pour le ratio albuminurie/créatininurie étaient différents d'une étude à l'autre, rendant toute comparaison entre les études impossible.

Une autre étude citée par le NICE, issue d'une recherche hors base de données (*Call for Evidence*) et totalisant 1 739 patients, montre que pour prévoir une protéinurie $>1\text{g}/24\text{h}$, un ratio albuminurie/créatininurie de $16,5\text{ mg}/\text{mmol}$ permet d'atteindre une sensibilité de 95 % et une spécificité de 70 %, et que pour prévoir une protéinurie $>450\text{mg}/24\text{h}$, un ratio albuminurie/créatininurie de $9,5\text{ mg}/\text{mmol}$ permet d'atteindre une sensibilité de 95 % et une spécificité de 77 %.

I.1.4 Conclusions du NICE

- Ne pas utiliser de bandelettes urinaires tant qu'elles ne pourront pas mesurer spécifiquement une albuminurie de faible concentration.
- Pour détecter et identifier une protéinurie, utiliser de préférence le ratio A/C en raison d'une meilleure sensibilité que le ratio P/C pour des faibles niveaux de protéinurie. Pour la quantification et le suivi de la protéinurie, le ratio P/C peut être une alternative, le ratio A/C étant recommandé chez les diabétiques.
- Pour la détection initiale d'une protéinurie, si le ratio A/C est $\geq 30\text{ mg}/\text{mmol}$ (ratio P/C $\geq 50\text{ mg}/\text{mmol}$ ou protéinurie $\geq 0,5\text{g}/24\text{h}$) et $< 70\text{ mg}/24\text{h}$ (ratio P/C $< 100\text{ mg}/\text{mmol}$ ou protéinurie $< 1\text{ g}/24\text{h}$), il convient de confirmer le résultat sur un échantillon des urines du matin.
- Chez le patient non diabétique, on considère une protéinurie cliniquement significative lorsque le ratio A/C est supérieur ou égal à $30\text{ mg}/\text{mmol}$ (ratio P/C $\geq 50\text{ mg}/\text{mmol}$ ou protéinurie $\geq 0,5\text{g}/24\text{h}$).
- Chez le patient diabétique, on considère une albuminurie cliniquement significative lorsque le ratio A/C est supérieur à $2,5\text{ mg}/\text{mmol}$ chez l'homme et supérieur à $3,5\text{ mg}/\text{mmol}$ chez la femme.

Tableau 4. Corrélations et performance diagnostiques du ratio A/C par rapport à l'albuminurie (ou protéinurie) des 24 ou 8 heures dans les études retenues par le NICE, d'après NICE, 2008

Études	N	Patients	Référence	Seuil (référence)	Seuil (Test)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP	VPN	Corrélation
Hutchison, 1988	261	Diab.	8h (nuit)	30 µg/mn	3 mg/mmol	96,8	93,9	68,2	99,5	0,921
Gatling, 1988	446	Diab.	8h (nuit)							0,71**
Gatling, 1988	311	Diab.	8h (nuit)	30 µg/mn	3 mg/mmol ⁽¹⁾	80	81			0,96
Gatling, 1988	441	Diab.	8h (nuit)	30 µg/mn	3,5 mg/mmol	88	99			
Gatling, 1988	441	Diab.	8h (nuit)	30 µg/mn	2 mg/mmol	96	100			
Chaiken, 1997	123	Diab. (pop. noire)	24h	30 µg/mn						0,96
Gansevoort, 2005	2 527	Pop générale Diab. exclu	24h	30 µg/mn	30 mg/mmol	49	98,7			
Gansevoort, 2005	2 527	Pop générale Diab. exclu	24h	30 µg/mn	9,9 mg/mmol ⁽²⁾	87,6	87,5			
Marshall, 1986	129	Diab. (bandelette négative)	8h (nuit)	30 µg/mn	3,5 mg/mmol	98	63			
Marshall, 1986	129	Diab. (bandelette négative)	8h (nuit)	30 µg/mn	4,5 mg/mmol	96	72			
Jafar, 2007	577	Pop générale (H) >40 ans	24h	30mg/24h	30 mg/g	60	97	72	95	
Jafar, 2007	577	Pop générale (F) >40 ans	24h	30mg/24h	30 mg/g	46	95	72	95	
Mac grégor, 2007*	1696	IRC	24h	>1 g/24h	16,5 mg/mmol	95	70			
Mac grégor, 2007*	1696	IRC	24h	> 450 mg/24h	9,5 mg/mmol	95	77			

* : Issue de la recherche « *Call for Evidence* » ; ** : coefficient de Kendall (test non paramétrique, test de corrélation des rangs et non des valeurs).

I.2 Analyse de la littérature publiée depuis 2008

I.2.1 Sélection des articles

La sélection bibliographique présentée plus haut a permis de sélectionner trois articles publiés depuis 2008 et permettant d'apprécier les performances diagnostiques des rapports PCR et ACR pour détecter une protéinurie ou une albuminurie.

La présentation de ces études sous forme de tableau figure en annexe X.

I.2.2 Paramètres recherchés dans les études

Les performances des ratios PCR et ACR pour détecter une protéinurie seront appréciées par :

- l'étude de la corrélation entre la protéinurie calculée à partir des urines des 24 heures et le ratio P/C ou A/C obtenus à partir d'échantillons d'urine ;
- l'étude des performances diagnostiques (aires sous la courbe ROC, sensibilité, spécificité, rapports de vraisemblance et valeurs prédictives) des ratios P/R et A/C à détecter la présence d'une protéinurie et/ou d'une albuminurie.

I.2.3 Présentation des études identifiées

Parmi les trois sélectionnées, deux études transversales prospectives (17,18) totalisaient 376 patients et une étude rétrospective totalisait 1 696 patients.

La qualité méthodologique des études a été évaluée avec la grille QUADAS (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*). Parmi les 14 items de la grille de lecture QUADAS, deux n'étaient pas applicables au schéma des études retenues (annexe XI). Malgré son caractère rétrospectif, l'étude Methven *et al.* (19) ne semble pas présenter de risque de biais majeurs. Les études de Sampaio *et al.* (18) et de Guy *et al.* (17) satisfaisaient tous les items applicables de la grille de lecture. Enfin, le recueil de données effectué par Methven, étalé dans le temps, n'a pu garantir l'homogénéité des méthodes de dosage de l'albuminurie et de la protéinurie pour tous les patients inclus dans l'étude (changement d'automate en août 2006). Toutefois, l'auteur précise qu'après vérification interne, aucune différence significative en termes de précision et d'exactitude n'a été constatée entre les deux procédures concernant ces deux métabolites.

I.2.4 Présentation des résultats

Les données entre les études sont difficilement comparables.

Methven s'est intéressé aux performances des ratios P/C et A/C à détecter une protéinurie de 0,5 et 1 g/24h. Guy s'est intéressé aux performances du ratio P/C à détecter une protéinurie supérieure à 0,5 g/24h et aux performances du ratio A/C à détecter une albuminurie de 300 mg/24h. Ces deux études concernaient des patients souffrant d'IRC. Enfin, Sampaio *et al.* (18) s'est intéressé aux performances diagnostiques du ratio A/C à détecter une albuminurie de 30 mg/24h chez des patients diabétiques. Seule l'étude de Sampaio fournit des intervalles de confiance pour les résultats de sensibilité/spécificité.

Ces trois études fournissaient des données de corrélation et de performances diagnostiques.

Les résultats présentés dépendent du seuil retenu pour définir une protéinurie positive avec les urines des 24 heures et du seuil retenu pour définir une protéinurie positive avec les ratios P/C et A/C. Les seuils de positivité retenus pour les ratios ont parfois été calculés à l'aide de courbe ROC de manière à obtenir le meilleur couple sensibilité/spécificité.

1.2.4.1 Étude de la corrélation

Les tableaux 6 et 7 représentent les coefficients de corrélation du ratio P/C avec la protéinurie des 24 heures et du ratio A/C avec l'albuminurie des 24 heures (17,18) ou la protéinurie des 24 heures (19). Le coefficient de corrélation utilisé est le coefficient des rangs de Spearman (r_s).

- Ratio P/C :

Tableau 5. Corrélation du ratio P/C avec la protéinurie des 24 heures

Étude, Année (Référence)	Type d'étude	Patients	N	Corrélation
Methven <i>et al.</i> ,2010 (19)	Rétrospective	IRC Age >18ans Exclusion : dialysés et transplantés	1 696	$r_s=0,91$
				$r_s=0,9$ (2 ^e M)
Guy <i>et al.</i> ,2009 (17)	Étude transversale	IRC	83	$r_s=0,91$ (3 ^e M) $r_s=0,87$ (UM)

IRC : Insuffisant rénal chronique ; r_s : Coefficient de corrélation des rangs de Spearman ; UM : urine du matin ; 2^eM : deuxième miction ; 3^eM : troisième miction.

Dans les deux études, les corrélations entre le ratio P/C et la protéinurie des 24 heures étaient très bonnes.

- Ratio A/C :

Tableau 6. Corrélation du ratio A/C avec l'albuminurie ou la protéinurie des 24 heures.

Étude, Année (Référence)	Type d'étude	Patients	N	Corrélation
Methven <i>et al.</i> ,2010 (19)	Rétrospective	IRC Age >18ans Exclusion : dialysés et transplantés	1 696	$r_s=0,84$
				$r_s=0,97$ (2 ^e M)
Guy <i>et al.</i> ,2009 (17)	Étude transversale	IRC	83	$r_s=0,96$ (3 ^e M) $r_s=0,97$ (UM)
Sampaio <i>et al.</i> ,2008 (18)	Étude transversale	Diabétiques	293	$r_s=0,7$

IRC : Insuffisant rénal chronique ; r_s : Coefficient de corrélation des rangs de Spearman ; UM : urine du matin ; 2^eM : deuxième miction ; 3^eM : troisième miction.

Guy et Sampaio (17,18) montrent une bonne corrélation entre le ratio A/C et l'albuminurie des 24h.

Methven (19) montre une bonne corrélation du ratio A/C avec la protéinurie des 24 heures. Toutefois, cette corrélation est inférieure à celle obtenue avec le ratio P/C.

1.2.4.2 Étude de la capacité de discrimination des ratios P/C et A/C

Les tableaux 8 et 9 montrent les différentes valeurs des aires sous la courbes ROC obtenues à différents degrés de protéinurie et d'albuminurie pour différents seuils de positivité du ratio P/C et A/C.

- Ratio P/C :

Tableau 7. Aires sous la courbe ROC montrant la capacité du ratio P/C à prévoir une protéinurie supérieure à 0,15g/24h, 0,30 g/24h, 0,5 g/24h et 1 g/24h.

Étude, Année (Référence)	Patients	N	Seuil (référence)	AUC [IC95]
Methven <i>et al.</i> ,2010 (19)	IRC	1 696	0,5 g/24h	0,967
			1 g/24h	0,968
			0,15 g/24h	0,91 [0,85-0,97] (2 ^{ème} M)
				0,92 [0,87-,98] (3 ^{ème} M)
Guy <i>et al.</i> ,2009 (17)	IRC	83	0,30 g/24h	0,90 [0,84-0,97] (UM)
				0,97 [0,94-1,00] (2 ^{ème} M)
			0,5 g/24h	0,98 [0,96-1,00] (3 ^{ème} M)
				0,97 [0,93-1,00] (UM)
			1 g/24h	1,00 [0,99-1,00] (2 ^{ème} M)
				0,99 [0,97-1,00] (3 ^{ème} M)
0,99 [0,98-1,00] (UM)				
0,99 [0,97-1,00] (2 ^{ème} M)				
			0,99 [0,97-1,00] (3 ^{ème} M)	
			0,98 [0,96-1,00] (UM)	

IRC : Insuffisant rénal chronique ; AUC : aire sous la courbe ROC ; UM : urine du matin ; 2^{ème}M : deuxième miction ; 3^{ème}M : troisième miction.

Les résultats obtenus montrent des valeurs proches de 1 pour des seuils de protéinurie des 24 heures compris entre 0,15g et 1g/24h. Ces valeurs témoignent de couples de sensibilité/spécificité excellents et montrent ainsi une bonne capacité du rapport P/C à prédire la présence d'une protéinurie chez les patients.

- Ratio A/C :

Tableau 8. Aires sous la courbe ROC montrant la capacité du ratio A/C à prévoir une protéinurie supérieure à 0,5 g/24h et 1 g/24h et une albuminurie supérieure à 30 mg/24h, 300 mg/24h, 700 mg/24h.

Étude, Année (Référence)	Patients	N	Seuil (référence)	AUC [IC95]			
Methven <i>et al.</i> ,2010 (19)	IRC	1 696	0,5 g/24h (protéinurie)	0,951			
			1 g/24h (protéinurie)	0,947			
			30 mg/24h	0,98 [0,96-1,00] (2 ^{ème} M)			
				0,99 [0,98-1,00] (3 ^{ème} M)			
Guy <i>et al.</i> ,2009 (17)	IRC	83	300 mg/24h	0,98 [0,96-1,00] (UM)			
				1,00 [0,99-1,00] (2 ^{ème} M)			
			700 mg/24h	1,00 [1,00-1,00] (3 ^{ème} M)			
				1,00 [1,00-1,00] (UM)			
			Sampaio <i>et al.</i> ,2008 (18)	Diabétique	293	0,03 g/24h	1,00 [1,00-1,00] (2 ^{ème} M)
							0,99 [0,96-1,00] (3 ^{ème} M)
	1,00 [0,96-1,00] (UM)						
	0,878 [0,835-0,913]						

IRC : Insuffisant rénal chronique ; AUC : aire sous la courbe ROC ; UM : urine du matin ; 2^{ème}M : deuxième miction ; 3^{ème}M : troisième miction.

Les valeurs sont très bonnes (valeurs proches de 1). Ces résultats montrent que le ratio A/C est performant pour détecter des protéinuries supérieures à 0,5 et 1 g/24h (19) et pour détecter des albuminuries supérieures 30, 300 et 700 mg/24h (17,18).

Les résultats de l'étude de Guy *et al.* (17) montrent que le choix du prélèvement (urine du matin, 2^{ème} ou 3^{ème} miction) n'a pas d'impact sur les performances du ratio A/C.

1.2.4.3 Étude des performances diagnostiques des ratios P/C et A/C

Les tableaux 10 et 11 présentent les performances diagnostiques (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives et rapports de vraisemblance) des ratios P/C et A/C à détecter une protéinurie ou une albuminurie positive.

- Ratio P/C :

Les sensibilités du ratio P/C pour détecter une protéinurie supérieure à 500 mg/24h, étaient bonnes pour les deux études (91,3 % et 100 %) pour des spécificités de 87,5 % et 85 %. Le seuil de positivité pour le ratio P/C était défini à 50 mg/mmol.

Seule l'étude de Methven fournissait des résultats de sensibilité pour une protéinurie des 24 heures supérieure à 1 g/24h, celle-ci atteignait 93,9 % pour une spécificité de 88,5 % avec un seuil de positivité pour P/C défini à 100 mg/mmol.

Les rapports de vraisemblance positifs systématiquement supérieurs à 6 tendent à démontrer l'efficacité du ratio P/C sur échantillon d'urine à détecter une protéinurie positive.

Les taux de faux positifs variaient de 11,5 % à 15 %.

- Ratio A/C :

Parmi les études retenues, Methven était le seul à s'intéresser aux performances du ratio A/C à détecter une protéinurie supérieure à 0,5 et 1 g/24h. La sensibilité du ratio A/C pour détecter une protéinurie supérieure à 500mg/24h était de 78,2 % avec une spécificité de 94,6 % pour un seuil de positivité du ratio A/C défini à mg/mmol, avec des rapports de vraisemblance positifs supérieurs à 14.

Guy *et al.* (17) et Sampaio *et al.* (18) montrent les performances du ratio A/C à prévoir une albuminurie supérieure à 300 mg/24h et supérieure à 30mg/24h, respectivement.

Pour un seuil de positivité du ratio A/C fixé à 30 mg/mmol, Guy *et al.* obtenait une sensibilité de 100 % avec une spécificité de 93 %. Les rapports de vraisemblance positifs étaient supérieurs à 15. Avec un seuil de positivité remonté à 70 mg/mmol, la spécificité s'élevait (>98 %, peu de faux positifs) au détriment de la sensibilité (78 à 91 % selon le type d'échantillons) et les rapports de vraisemblance devenaient très élevés (>50).

Sampaio s'est intéressé aux performances de ratio A/C à différents seuils de positivité pour détecter une albuminurie de 30 mg/24h. Très logiquement, plus les seuils de positivité s'abaissaient, plus les sensibilités étaient grandes et plus les spécificités étaient basses. *A contrario*, lorsque l'on élève les seuils de positivité, les sensibilités baissent et les spécificités augmentent. Le choix du seuil pour le ratio A/C dépendra donc de ce que l'on souhaite privilégier : peu de faux positifs ou peu de faux négatifs. Un seuil de 0,010 mg/mg génère une sensibilité de 96,7 % mais presque 51 % de faux positifs.

Tableau 9. Performances diagnostiques du ratio P/C à détecter une protéinurie de 0,5 g/24h et 1 g/24h à des seuils fixés à 50 mg/mmol et 100 mg/mmol

Étude, Année (Référence)	Patients	N	Comparateur	Seuil* référence	Seuil† P/C	Échantillon	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	LR+	LR-	Taux de FP (%)
Methven <i>et al.</i> ,2010 (19)	IRC	1 696	Recueil 24h	0,5	50	Au hasard	91,3	87,5	82,5	94	7,3	0,1	12,5
						Au hasard	93,9	88,5	71	98	8,2	0,07	11,5
						2 ^e M	100	87	81	100	7,7	0	13
Guy <i>et al.</i> ,2009 (17)	IRC	83	Recueil 24h	0,5	50	3 ^e M	93	85	77	96	6,3	0,1	15
						UM	100	87	81	100	7,7	0	13
						2 ^e M	69	100	100	86	Élevé	0,3	0
					100	3 ^e M	70	100	100	86	Élevé	0,3	0
						UM	69	100	100	86	Élevé	0,3	0

* : exprimé en g/24h ; † : exprimé en mg/mmol ; IRC : Insuffisant rénal chronique ; NR : non renseigné ; P/C : ratio protéinurie sur créatininurie ; UM : urine du matin ; 2^eM : deuxième miction ; 3^eM : troisième miction.

Tableau 10. Performances diagnostiques du ratio A/C à détecter une protéinurie de 0,5 g/24h et 1 g/24h et une albuminurie de 30 et 300 mg/24h

Étude, Année (Référence)	Patients	N	Comparateur	Seuil* référence	Seuil A/C	Échantillon	Sensibilité (%) [IC 95]	Spécificité (%) [IC 95]	VPP (%)	VPN (%)	LR+	LR-	Taux de FP (%)
Methven <i>et al.</i> ,2010 (19)	IRC	1 696	Recueil 24h	0,5*†	30†	Au hasard	78,2	94,6	90	87,5	14,5	0,23	5,4
						Au hasard	79	95,2	83,5	93,8	16,4	0,06	4,8
						2 ^e M	100	93	85	100	15	0	7
Guy <i>et al.</i> ,2009 (17)	IRC	83	Recueil 24h	0,3*	30†	3 ^e M	100	93	85	100	15	0	7
						UM	100	97	92	100	30	0	3
						2 ^e M	87	98	95	95	52,2	0,2	2
					70†	3 ^e M	91	98	96	96	54,8	0,1	2
						UM	78	100	100	100	Élevé	0,2	0
						10 [§] (1,13 [†])	2 ^e M	96,7 [88-97]	49,1 [41-56]				50,9
Sampaio <i>et al.</i> ,2008 (18)	Diabétique	293	Recueil 24h	0,03*	20 [§] (2,25 [†])	2 ^e M	88,3 [81-93]	74,6 [67-80]					25,4
						30 [§] (3,40 [†])	2 ^e M	77,0 [68-84]	84,4 [78-89]				15,6

* : exprimé en g/24h ; † : en mg/mmol ; ‡ : protéinurie ; § : en mg/g ; IRC : Insuffisant rénal chronique ; NR : non renseigné ; P/C : ratio protéinurie sur créatininurie ; UM : urine du matin ; 2^eM : deuxième miction ; 3^eM : troisième miction.

I.3 Conclusions de l'analyse de la littérature

L'analyse de littérature permet de formuler les conclusions suivantes :

- les données de la littérature ne remettent pas en question les conclusions formulées par le NICE ;
- les performances diagnostiques des ratios P/C et A/C sur échantillons d'urine sont suffisamment élevées pour permettre le diagnostic précoce d'une protéinurie ou d'une albuminurie ;
- chez le diabétique, la détection d'une albuminurie débutante (>30 mg/24h) avec le ratio A/C sur échantillon d'urine, impose la prudence et la confirmation de la positivité (taux de faux positifs élevé).

I.4 Que disent les autres recommandations ?

Ces recommandations n'ont pas été incluses dans l'analyse car elles ne respectaient pas les critères de sélection. Leurs conclusions sont présentées à titre d'information.

I.4.1 Renal Association, 2011

- Pour la détection et le suivi de l'IRC, la protéinurie devrait être évaluée par le ratio P/C ou A/C idéalement sur un échantillon des premières urines du matin (1A) (annexe XII-1) (20).

I.4.2 Guidelines and Audit Implementation Network (GAIN), 2010

- Les bandelettes urinaires permettent un simple dépistage, mais ne sont pas assez précises pour quantifier la protéinurie. Elles ne peuvent pas détecter de faibles concentrations d'albumine dans les urines.
- Utiliser un ratio A/C sur échantillon au hasard pour détecter l'albuminurie (21).

I.4.3 Société de néphrologie, 2009

- La protéinurie clinique peut être définie par :
 - un ratio A/C > 30 mg/mmol ;
 - un ratio P/C > 50 mg/mmol ;
 - une protéinurie des 24 heures > 0,5 g.
- Le ratio A/C est mesuré sur un échantillon d'urine prélevé préférentiellement le matin (22).

I.4.4 Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN), 2008

- Chez des patients diabétiques, le ratio A/C devrait être utilisé pour exclure toute néphropathie diabétique (grade B) (annexe XII-2).
- Le ratio A/C est recommandé pour le dépistage et le suivi de la néphropathie du diabétique (grade C).
- Dans une population de patients non diabétiques à haut risque, le ratio P/C pourrait être utilisé pour exclure une insuffisance rénale chronique (grade B) (23).

I.4.5 Canadian Society of Nephrology (CSN), 2008

- Le dépistage de la protéinurie devrait être réalisé chez tous les patients à haut risque de maladie rénale (patients diabétiques, hypertension, maladie vasculaire, maladie auto-immune, DFG estimé <60 mL/mn/1,73m² (grade D) (annexe XII-3).
- Le dépistage de la protéinurie devrait être réalisé à partir de ratios A/C ou P/C sur échantillons d'urine. Pour les patients diabétiques, utiliser le ratio A/C (grade B).

- Un ratio P/C >100 mg/mmol ou un ratio A/C >60 mg/mmol sont des seuils indiquant un risque élevé de progression vers l'insuffisance rénale terminale (grade D) (24).

1.4.6 Société française d'hypertension artérielle, 2008

- Le dosage de l'excrétion urinaire d'albumine peut se faire sur un simple échantillon urinaire, de préférence sur les premières urines du matin.
- L'expression des résultats en ratio A/C permet de réduire leur variabilité (25).

1.4.7 British Columbia Guidelines, 2008

- Le ratio A/C est la méthode préférentielle pour évaluer une albuminurie anormale.
- Le recueil des urines des 24 heures n'est pas nécessaire dans la plupart des cas (26).

1.4.8 Veterans Affairs, Department of Defense (Va/DoD), 2007

- La protéinurie devrait être évaluée initialement avec des bandelettes urinaires. Un échantillon des urines du matin est préférable, mais des échantillons au hasard sont acceptables. Si la bandelette est positive, un test quantitatif devrait être réalisé avec le ratio P/C sur un échantillon au hasard.
- Un recueil des urines des 24 heures n'est pas utile pour la quantification de la protéinurie en raison de la lourdeur du recueil et du risque d'erreur de collection. Le recueil des 24 heures est à considérer chez la femme enceinte, les âges et poids extrêmes, les patients végétariens ou malnutris, les sujets atteints de pathologie musculaire ou de paraplégie (27).

1.4.9 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), 2005

- L'albumine est la protéine urinaire qu'il conviendrait de mesurer préférentiellement.
- Le recueil d'échantillons d'urine au hasard est approprié pour l'évaluation initiale, même si un échantillon d'urine du matin est préférable.
- Les résultats devraient être exprimés sous forme de ratio A/C.
- La vérification d'une excrétion d'albumine augmentée nécessite deux tests positifs sur trois.
- Un recueil d'urine minuté peut être réalisé lorsque la précision est requise (28).

1.4.10 Cari Guidelines, 2004

- Les bandelettes urinaires ont une faible sensibilité et une faible spécificité (Niveau de preuve III et IV) (annexe XII-4).
- Pour l'évaluation initiale de l'albuminurie, le premier échantillon du matin est préférable, cependant, un ratio A/C sur échantillon prélevé « au hasard » est acceptable. En cas d'anomalie, un ou plusieurs échantillons minutés doivent confirmer la microalbuminurie (niveau de preuve III et IV).
- Le ratio P/C est un test performant pour le diagnostic d'une protéinurie significative (> 1 g /24h), mais des échantillons minutés sont nécessaires pour avoir une base de référence (niveau de preuve III et IV) (29).

II. POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Seules les conclusions du groupe sont reproduites ici ; le compte-rendu concernant les rapports A/C et P/C figure *in extenso* en annexe VII.

En **situation de dépistage** de la maladie rénale :

- la détermination de la protéinurie ou de l'albuminurie doit être réalisée sur un échantillon urinaire prélevé à tout moment de la journée et exprimée sous la forme d'un ratio P/C ou A/C. L'expression du résultat sous forme de g/L est à proscrire ;
- le recueil des 24 heures n'est pas nécessaire.

Chez le patient diabétique une albuminurie doit être mesurée.

Le groupe de travail souhaiterait que soit évaluée la place respective des rapports P/C et A/C chez le patient non diabétique.

Le groupe de travail rappelle qu'en cas de positivité, la répétition de l'examen est nécessaire pour confirmer l'anomalie observée (cf. recommandations¹).

¹ Miller 2010 : Données actuelles sur le dosage de l'excrétion urinaire d'albumine, Annales de biologie clinique.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Après analyse des données de la littérature et recueil de la position du groupe de travail, la HAS conclut :

- **Pour le dépistage** de la maladie rénale, la détermination d'une l'excrétion urinaire de protéine ou d'albumine doit être réalisée à partir d'un échantillon urinaire pouvant être prélevé à tout moment de la journée, et le résultat doit être exprimé sous la forme d'un ratio protéinurie/créatininurie (P/C) ou albuminurie/créatininurie (A/C) dans les unités du système international (mg/mmol). Le recueil des urines de 24 heures n'est pas nécessaire.
- La place respective des ratios P/C et A/C chez le patient non diabétique n'a pas été évaluée dans ce rapport. Des études sont attendues pour permettre de la préciser.

ANNEXES

I. ANAES 2002 : RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE À CHAQUE STADE DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

Stade	Définition et calcul du DFG par la formule de Cockcroft	Interventions recommandées
1	Maladie rénale chronique : DFG > 60 mL/mn/1,73m ² Présence de marqueurs d'atteinte rénale	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic étiologique de la néphropathie (avis néphrologique, examens radiologiques et biologiques, ponction biopsie rénale...) - Traitement spécifique de la néphropathie - Ralentir la progression - Prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires et des comorbidités (HTA, diabète, tabagisme, dyslipidémie) - Éviction des produits et médicaments néphrotoxiques
2	Insuffisance rénale modérée : 30 ≤ DFG < 59 mL/mn/1,73m ²	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic, prévention et traitement des complications et des comorbidités (HTA, déséquilibre nutritionnel, anémie, anomalie du bilan phosphocalcique, acidose métabolique, hyperkaliémie) - Préserver le capital veineux pour les futurs abords vasculaires - Vaccination contre le virus de l'hépatite B
3	Insuffisance rénale sévère : 15 ≤ DFG < 29 mL/mn/1,73m ²	<ul style="list-style-type: none"> - Information et préparation au traitement de suppléance : dialyse péritonéale, hémodialyse, transplantation avec donneur cadavérique ou donneur vivant
4	Insuffisance rénale terminale : DFG < 15 mL/mn/1,73m ²	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de suppléance : hémodialyse ou dialyse péritonéale, transplantation rénale - Prise en charge palliative (cancers évolués, démence...)

D'après l'ANAES, 2002 (5).

NB : chaque stade inclut l'intervention du ou des stades précédents.

II. HAS : GUIDE ALD NÉPHROPATHIE CHRONIQUE GRAVE : PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE LA MALADIE RÉNALE

Plan d'action de la prise en charge de la maladie rénale	
Stade d'IRC*	Traitement requis
Stade 3	<p>Mesures de néphroprotection :</p> <ul style="list-style-type: none"> – éducation thérapeutique et adaptation du mode de vie ; – traitement de l'HTA et/ou de la protéinurie ; – éviction de l'exposition à des produits néphrotoxiques (médicaments, produits de contraste, toxiques professionnels) ; – éviter l'automédication (dont phytothérapie). <p>Adaptation de la posologie des médicaments à élimination rénale Dépistage et traitement des complications de l'insuffisance rénale Prévention du risque cardio-vasculaire, traitement des maladies cardiovasculaires associées Surveillance de la progression de l'insuffisance rénale Surveillance du statut sérologique (hépatite B) et vaccinations Préservation du capital veineux Traitement étiologique et traitement des comorbidités associées</p>
Stade 4	<p>Idem stade précédent Préparation au traitement de suppléance (dialyse et transplantation)</p>
Stade 5	<p>Information et adaptation de l'éducation thérapeutique Traitement de suppléance (EER*, transplantation rénale)</p> <p>OU</p> <p>Prise en charge palliative</p>

*EER : Epuration extrarénale.

D'après HAS, 2007 (9).

III. QUAND RECHERCHER UNE INSUFFISANCE RÉNALE ET UNE MALADIE RÉNALE CHRONIQUE (ANAES 2002)

D'après l'ANAES, 2002 (5)

➤ **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 arégénérative, 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 de l'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 cinq 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 gammapathie monoclonale, dans le suivi des maladies inflammatoires chroniques, et lors de la découverte d'un DFG inférieur à 90 mL/mn/1,73 m².

IV. MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉLABORATION D'UN RAPPORT D'ÉVALUATION D'UNE TECHNOLOGIE DE SANTÉ

L'évaluation des technologies de santé est, selon l'*Institute of Medicine* (1985) « une démarche dont l'objet est d'examiner les conséquences à court et à long terme, de l'usage d'une technologie particulière sur les individus et sur la société dans son ensemble. Elle prend en compte la sécurité, l'efficacité expérimentale et pragmatique d'une technologie, ainsi que son impact économique (coût, rapport coûts/résultats et implications budgétaires) ; elle analyse également ses implications sociales et éthiques et met à jour les points à approfondir en termes de direction de recherche ». L'objectif est d'éclairer la décision publique par un avis argumenté prenant en compte les différentes dimensions du sujet.

Analyse critique des données identifiées de la littérature scientifique

Une recherche documentaire méthodique est effectuée d'abord par interrogation systématique des bases de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, des bases de données spécifiques peuvent être consultées. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, organisations professionnelles, etc.) sont consultés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont mises à jour jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Le paragraphe « Recherche documentaire » présente le détail des sources consultées ainsi que la stratégie de recherche propres à ce rapport d'évaluation.

La position argumentée de professionnels de santé

Les organisations professionnelles sont consultées pour connaître les travaux réalisés sur le sujet et pour proposer une liste d'experts de la technique à évaluer, des autres options thérapeutiques ou de la pathologie étudiée. Le groupe de travail est composé d'une quinzaine de professionnels de différentes spécialités, de différents modes d'exercice (public et libéral, universitaire et non-universitaire) et de différentes localisations géographiques. Chaque membre du groupe de travail a rempli une déclaration publique d'intérêts qui a été examinée par la HAS. En cas d'intérêts déclarés, la HAS a estimé qu'ils étaient compatibles avec la participation des personnes concernées au groupe de travail, eu égard à leur expertise par rapport au sujet. La déclaration publique d'intérêts de chacun des membres est mise en ligne sur le site Internet de la HAS ; le cas échéant, les intérêts déclarés pouvant avoir un lien avec le sujet évalué sont présentés dans le rapport. Le groupe de travail se réunit en général une fois. Un rapport présentant la problématique, le champ, la méthode et l'analyse critique de la littérature est envoyé aux membres du groupe de travail avec un questionnaire pour recueillir leur position de manière formalisée et standardisée avant la réunion. Lors de la réunion, les membres du groupe de travail discutent sur la base de leur expertise et de l'analyse de la littérature des différents critères permettant d'estimer la validité de la technique (ratio efficacité/sécurité, indications, place dans la stratégie de prise en charge, conditions de réalisation, etc.) et aboutissent, le cas échéant, à un consensus. La réunion est menée d'une manière structurée en s'appuyant sur une liste de questions. Le compte-rendu de la réunion (discussion et position finale) est rédigé par la HAS et envoyé aux membres du groupe de travail pour validation.

Un chef de projet de la HAS coordonne l'ensemble du travail et en assure l'encadrement méthodologique.

Au vu de l'analyse critique de la littérature identifiée et de la position argumentée des professionnels de santé du groupe de travail, le Collège de la HAS, après examen et validation du dossier par la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) conclut quant à la validité de la technologie de santé étudiée en précisant selon les cas, ses indications, sa place dans la stratégie de prise en charge des patients, les conditions de sa bonne réalisation, les conséquences de son introduction dans le système de soins. Les compositions du Collège de la HAS et de la CNEDiMTS sont présentes sur le site Internet de la HAS.

V. RECHERCHE DOCUMENTAIRE

V.1 Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau ci-dessous présente la stratégie de recherche dans les bases de données Medline et Pascal. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types d'études.

Type d'étude / Sujet		Période de recherche	Nombre de références trouvées
Termes utilisés			
DOSAGE DE LA CRÉATININE			
Recommandations		Janv. 2000 - avril 2011	28
Étape 1	<i>(kidney* OR rein* OR renal* OR nephropath* OR glomerul* OR renaux)/ti,ab OR (GFR OR eGFR OR DFG OR CKD OR ESRD OR IRC)/ti OR (kidney diseases OR kidney OR kidney function tests OR glomerular filtration rate)/de</i>		
AND			
Étape 2	<i>creatinine/standards/de OR (((creatinine OR creatininemi*)/ti,ab OR creatinine/de) AND ((dosage OR measure* OR mesure* OR determinat* OR estimat* OR assay* OR clearance OR assess* OR test* OR detect*)/ti OR (jaffe OR acide picrique OR picric acid OR picrate)/ti,ab OR picrates/de OR (enzymati* OR reflectomet*)/ti,ab OR hydrolases/diagnostic use/de OR enzyme assays/de OR clinical enzyme tests/de OR IDMS/ti OR (mass spectromet*/ti,ab OR spectromet* masse)/ti,ab OR mass spectrometry/de OR (colorimet* OR photomet* OR spectrophotomet*)/ti,ab OR (colorimetry OR spectrophotometry OR metabolic clearance rate OR reagent kits, diagnostic)/de))</i>		
AND			
Étape 3	<i>(guideline* OR guidance* OR recommendation* OR recommandation* OR statement*)/ti OR DT = guideline OR DT = practice guideline OR consensus/ti OR (consensus conference* OR consensus statement*)/ti,ab OR DT = consensus development conference OR DT = consensus development conference, NIH OR DT = technical report OR DT = government publications</i>		
Méta-analyses / Revues systématiques		Janv. 2000 - avril 2011	17
Étape 1 AND Étape 2			
AND			
Étape 4	<i>(metaanalys* OR meta analys*)/ti,ab OR DT = meta-analysis OR (systematic* review* OR revue* systematique*)/ti,ab OR JN = cochrane database syst rev OR JN = health technol assess rep</i>		
Essais cliniques		Janv. 2000 - avril 2011	331
Étape 1			
AND			
Étape 5	<i>((creatinine OR creatininemi*)/ti,ab OR creatinine/de) AND ((dosage OR measure* OR mesure* OR assay*)/ti OR (jaffe OR acide picrique OR picric acid OR picrate)/ti,ab OR picrates/de OR (enzymati* OR reflectomet*)/ti,ab OR hydrolases/diagnostic use/de OR enzyme assays/de OR clinical enzyme tests/de OR (colorimet* OR photomet* OR spectrophotomet*)/ti,ab OR (colorimetry OR spectrophotometry OR metabolic clearance rate OR reagent kits, diagnostic)/de))</i>		
AND			

Étape 6	<i>random*/ti OR (single-blind method OR double-blind method)/de OR DT = randomized controlled trial OR random allocation/de OR cross-over studies/de OR DT = controlled clinical trial OR DT = multicenter study OR case control/ti,ab OR case-control studies/de OR DT = clinical trial OR DT = comparative study OR clinical trial*/ti OR essai* clinique*/ti,ab</i>		
Études de cohortes		Janv. 2000 - avril 2011	122
Étape 1 AND Étape 5			
AND			
Étape 7	<i>cohort*/ti OR (longitudinal studies OR follow-up studies OR cohort studies)/de</i>		
Performances des tests		Janv. 2000 - avril 2011	125
Étape 1 AND Étape 5			
AND			
Étape 8	<i>(specific* OR sensitiv* OR sensib* OR accuracy OR justesse OR exactitude OR inaccuracy OR inexactitude OR precision OR imprecision OR validity OR validite OR performance)/ti OR sensitivity 'and' specificity/de OR (negative predictive value OR positive predictive value OR valeur predictive negative OR valeur predictive positive)/ti,ab OR (false positive reactions OR false negative reactions)/de OR (false positive OR false negative OR faux positif* OR faux negatif*)/ti,ab OR (reproducibility of results OR reproducibility)/de OR (reproducibility OR reproductib*)/ti,ab OR reliability/de OR (reliability OR reliable OR fiabilite OR fiable)/ti,ab OR (predictive value of tests OR diagnostic accuracy OR quality control OR reference standards OR diagnostic value OR observer variation OR diagnostic errors)/de OR DT = evaluation studies</i>		
Autres revues de la littérature		Janv. 2000 - avril 2011	98
Étape 1 AND Étape 2			
AND			
Étape 9	<i>(review OR revue)/ti OR DT = review OR (bibliographie OR revue de la littérature)/de</i>		
COMPARAISON FORMULES DE COCKROFT ET GAULT / MDRD			
Recommandations		Janv. 2000 - Avril 2011	47
Étape 10	<i>(kidney* OR rein* OR renal* OR nephropath* OR glomerul*)/ti,ab OR (GFR OR eGFR OR DFG)/ti OR (CKD OR ESRD OR renaux OR IRC)/ti,ab OR (kidney diseases OR kidney OR kidney function tests OR glomerular filtration rate)/de</i>		
AND			
Étape 11	<i>Cockroft/ti,ab OR Gault/ti,ab</i>		
AND			
Étape 12	<i>MDRD/ti,ab OR (Modification/ti,ab AND Diet/ti,ab AND Renal/ti,ab AND Disease/ti,ab)</i>		
AND			
Étape 3			
Méta-analyses / Revues systématiques		Janv. 2000 - avril 2011	6
Étape 10 AND Étape 11 AND Étape 12			
AND			
Étape 4			
Essais cliniques		Janv. 2000 - avril 2011	151
Étape 10 AND Étape 11 AND Étape 12			
AND			
Étape 6			
Études de cohortes		Janv. 2000 - avril 2011	43
Étape 10 AND Étape 11 AND Étape 12			
AND			
Étape 7			

Performances des tests		Janv. 2000 - avril 2011	60
Étape 10 AND Étape 11 AND Étape 12			
AND			
Étape 8			
Autres revues de la littérature		Janv. 2000 - avril 2011	9
Étape 10 AND Étape 11 AND Étape 12			
AND			
Étape 9			
COMPARAISON FORMULES DE MDRD / CKD-EPI			
Tous types de documents		Janv. 2000 - avril 2011	53
Étape 13	<i>(kidney* OR rein* OR renal* OR nephropath* OR glomerul* OR CKD OR ESRD OR renaux OR IRC)/ti,ab OR (GFR OR eGFR OR DFG)/ti OR (kidney diseases OR kidney OR kidney function tests OR glomerular filtration rate)/de</i>		
AND			
Étape 14	<i>MDRD/ti,ab OR (modification AND diet AND renal AND disease)/ti,ab</i>		
AND			
Étape 15	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration/ti,ab OR CKD EPI/ti,ab</i>		
RAPPORT PROTÉINURIE / CRÉATINURIE			
Recommandations		Janv. 2000 - avril 2011	48
Étape 16	<i>(kidney* OR rein* OR renal* OR nephropath* OR glomerul* OR renaux OR IRC)/ti,ab OR (kidney diseases OR kidney OR kidney function tests OR glomerular filtration rate)/de</i>		
AND			
Étape 17	<i>(albuminuri* OR microalbuminuri*)/ti,ab OR albuminuria/de OR (albumin* AND urin*)/ti OR proteinuri*/ti,ab OR proteinuria/de OR (protein* AND urin*)/ti AND creatininuri*/ti,ab OR creatinine/urine/de OR (creatinine AND urin*)/ti</i>		
OR			
Étape 18	<i>(albumin creatinine ratio OR protein* creatinine ratio OR creatinine albumin ratio OR creatinine protein* ratio OR albuminuria creatininuria ratio OR proteinuria creatininuria ratio OR creatininuria albuminuria ratio OR creatininuria proteinuria ratio OR ratio albumine creatinine OR ratio proteine* creatinine OR ratio creatinine albumine OR ratio creatinine proteine* OR ratio albuminurie creatininurie OR ratio proteinurie creatininurie OR ratio creatininurie albuminurie OR ratio creatininurie proteinurie OR rapport albumine creatinine OR rapport proteine* creatinine OR rapport creatinine albumine OR rapport creatinine proteine* OR rapport albuminurie creatininurie OR rapport proteinurie creatininurie OR rapport creatininurie albuminurie OR rapport creatininurie proteinurie)/ti,ab</i>		
AND			
Étape 3			
Méta-analyses / Revues systématiques		Janv. 2000 - avril 2011	10
Étape 16 AND (Étape 17 OR Étape 18)			
AND			
Étape 4			
Essais cliniques		Janv. 2000 - avril 2011	310
Étape 19	<i>(kidney* OR rein* OR renal* OR nephropath* OR renaux)/ti OR kidney diseases/de</i>		
AND			
Étape 20	<i>(albuminuri* OR microalbuminuri*)/ti OR albuminuria/de OR (albumin* and urin*)/ti OR proteinuri*/ti OR proteinuria/de OR (protein* and urin*)/ti AND creatininuri*/ti OR creatinine/urine/de OR (creatinine and urin*)/ti</i>		
OR			

Étape 21	(albumin creatinine ratio OR protein* creatinine ratio OR creatinine albumin ratio OR creatinine protein* ratio OR albuminuria creatininuria ratio OR proteinuria creatininuria ratio OR creatininuria albuminuria ratio OR creatininuria proteinuria ratio OR ratio albumine creatinine OR ratio proteine* creatinine OR ratio creatinine albumine OR ratio creatinine proteine* OR ratio albuminurie creatininurie OR ratio proteinurie creatininurie OR ratio creatininurie albuminurie OR ratio creatininurie proteinurie OR rapport albumine creatinine OR rapport proteine* creatinine OR rapport creatinine albumine OR rapport creatinine proteine* OR rapport albuminurie creatininurie OR rapport proteinurie creatininurie OR rapport creatininurie albuminurie OR rapport creatininurie proteinurie)/ti,ab		
AND			
Étape 6			
Études de cohortes		Janv. 2000 - avril 2011	70
Étape 19 AND (Étape 20 OR Étape 21)			
AND			
Étape 7			
Performances des tests		Janv. 2000 - avril 2011	27
Étape 19 AND (Étape 20 OR Étape 21)			
AND			
Étape 8			
Autres revues de la littérature		Janv. 2000 - avril 2011	21
Étape 16 AND (Étape 17 OR Étape 18)			
AND			
Étape 9			

ti : titre ; ab : résumé ; de : descripteur ; DT : type de document ; jn : nom périodique.

V.2 Liste des sites Internet consultés

- Académie nationale de médecine ;
- *Adelaide Health Technology Assessment* – AHTA;
- Agence de la biomédecine – ABM ;
- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé – AETMIS ;
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé – AFSSaPS ;
- Agence santé publique Canada ;
- *Agency for Healthcare Research and Quality* – AHRQ;
- *American College of Radiology* – ACR;
- *American Society of Nephrology* – ASN;
- Assurance maladie;
- *Australian and New Zealand Society of Nephrology* – ANZSN;
- *BMJ Clinical Evidence*;
- *British Columbia Ministry of Health*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technology in Health* – CADTH;
- *Canadian Society of Nephrology* – CSN;
- *Caring for Australasians with Renal Impairment* – CARI;
- *Centers for Disease Control and Prevention* – CDC;
- Centre fédéral d'expertise des soins en santé – KCE ;
- *Clinical Knowledge Summaries* – CKS;

- *Clinical Resource Efficiency Support Team – CREST;*
- *College of Physicians and Surgeons of Ontario;*
- *Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques – DREES ;*
- *European Federation of Clinical Chemistry – EFCC;*
- *European Renal Association – ERA ;*
- *Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision - ETSAD ;*
- *Guidelines and Audit Implementation Network – GAIN;*
- *Haut conseil de la santé publique – HCSP ;*
- *Institut de veille sanitaire - INVS ;*
- *Institut national de la santé et de la recherche médicale – Inserm ;*
- *Kidney Disease Improving Global Outcomes – KDIGO;*
- *Medicare;*
- *Michigan Quality Improvement Consortium;*
- *ministère de la Santé ;*
- *National Academy of Clinical Biochemistry – NACB;*
- *National Guideline Clearinghouse;*
- *National Health Services – NHS;*
- *National Health Services Evidence;*
- *National Health Services Health Technology Assessment Programme – NHSHTAP;*
- *Registered Nurses' Association of Ontario - RNAO;*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE;*
- *National Kidney Foundation – NKF;*
- *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative – KDOQI;*
- *Registre de dialyse péritonéale de langue française – RDPLF ;*
- *Renal Association;*
- *Renal Physicians Association – RPA;*
- *Royal Australian College of General Practitioners – RACGP;*
- *Royal College of General Practitioners – RCGP;*
- *Royal College of Physicians – RCP;*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN;*
- *Société de néphrologie – SN ;*
- *Société française de biologie clinique – SFBC ;*
- *Société française de médecine générale – SFMG ;*
- *Société francophone de dialyse;*
- *UK Department of Health - DoH;*
- *UK National Screening Committee – NSC;*
- *UK Renal Registry;*
- *Veterans Health Administration;*

- Vidal Recos ;
- *World Health Organization* – WHO.

VI. QUESTIONNAIRE ENVOYÉ AUX MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

Pour chaque question formulée, sur une échelle de 1 à 9, entourer ou surligner la valeur conforme à votre jugement :

[1 : Pas du tout d'accord à 9 : Tout à fait d'accord]								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<p>➔ <i>Entourer ou surligner la valeur conforme à votre jugement.</i> <i>[NB : Ne pas entourer de valeur intermédiaire ou plusieurs valeurs]</i></p>								

Évaluation de la protéinurie

- a. « Pour le diagnostic de la maladie rénale chronique, les rapports P/C et A/C sur échantillon d'urine présentent des performances diagnostiques suffisantes et peuvent remplacer le recueil des urines des 24 heures ».

[1 : Pas du tout d'accord à 9 : Tout à fait d'accord]								
1	2	3	4	5	6	7	8	9

- b. « Pour la quantification d'une protéinurie ou d'une albuminurie, les rapports P/C et A/C sur échantillon d'urine peuvent se substituer au recueil des urines des 24 heures ».

[1 : Pas du tout d'accord à 9 : Tout à fait d'accord]								
1	2	3	4	5	6	7	8	9

VII. COMPTE-RENDU GROUPE DE TRAVAIL

Compte rendu du groupe de travail du 26/09/2011
Dosage de la créatininémie, évaluation du débit de filtration
glomérulaire et évaluation de l'albuminurie et de la protéinurie.

I.	Composition du groupe de travail.....	1
II.	Objectif du groupe de travail.....	2
III.	Déroulement de la réunion.....	2
IV.	Discussion et Position du groupe de travail.....	2
IV.1	Evaluation de l'albuminurie.....	2

I. Composition du groupe de travail

Les membres ayant participé au groupe de travail sont :

- M le Pr Jean-Jacques BOFFA, néphrologue, Hôpital Tenon, Paris (75)
- M le Dr Franck BOURDON, néphrologue, Polyclinique du Bois, Lille (59)
- Mme le Dr Marie-Christine CARLIER, biologiste médical (biochimie), Hospices Civils de Lyon, Centre hospitalier Lyon Sud, Pierre-Bénite (69)
- M le Pr Olivier CLEMENT, radiologue, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris (75)
- M le Pr Jean-Paul CRISTOL, biologiste médical (biochimie), Hôpital Lapeyronnie, Montpellier (34)
- M le Dr Vincent DELATOUR, ingénieur, Responsable technique groupe "Biomedical", Laboratoire National de Métrologie et d'Essais, Paris (75)
- M le Dr Dominique ELADARI, néphrologue, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris (75)
- Mme le Pr Armelle GENTRIC, gériatre, CHU La Cavale Blanche, Brest, (29)
- M le Pr Thierry HANNEDOUCHE, néphrologue, CHU Strasbourg, Strasbourg (67)
- M le Pr Olivier HANON, gériatre, hôpital Broca, Paris (75)
- M le Dr Olivier JOANNES-BOYAU, anesthésiste, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac (33)
- Mme le Dr Laurence PIERONI, biologiste médical- (biochimie), Centre Hospitalier Henri Duffaud, Avignon (84)
- M le Pr Ronan ROUSSEL, endocrinologue, Hôpital Bichat, Paris (75)
- M le Dr Bruno SCHNEBERT, cardiologue, Centre de cardiologie Baron, Orléans (45)
- Mme le Dr Brigitte TREGOUET, médecin généraliste, cabinet médical, La Roche Sur Yon (85)

II. Objectif du groupe de travail

L'objectif du groupe de travail était d'apporter une réponse argumentée à la question suivante:

- Quelles sont les meilleures méthodes de dosage de la créatininémie permettant le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte?
- Quelles sont les meilleures équations pour estimer le débit de filtration glomérulaire (DFG) à partir de la créatininémie?
- Quelle est la meilleure méthode de recueil des urines pour évaluer la protéinurie, recueil des urines des 24 heures ou rapport Albuminurie / Créatininurie (A/C) ou Protéinurie / Créatininurie (P/C) sur échantillon d'urine?

Pour atteindre cet objectif, il a été demandé au groupe de travail de réagir sur l'analyse de la littérature et d'apporter des informations complémentaires par rapport à celle-ci notamment sur la pratique clinique dans le contexte français.

III. Déroulement de la réunion

Après une présentation de la HAS et du contexte de la saisine, une synthèse de données de la littérature est présentée aux membres du groupe. Cette analyse de littérature a consisté en l'étude des performances analytiques des méthodes de dosage de la créatininémie, des performances des équations d'estimation du DFG et des performances diagnostiques du rapport Albuminurie/ Créatininurie dans le diagnostic précoce de la maladie rénale chronique. Préalablement à la réunion un questionnaire avait été envoyé aux membres pour évaluer le degré d'accord ou de désaccord et permettre d'orienter les débats sur les points de désaccord.

Ces trois questions ont été discutées dans l'ordre suivant :

- évaluation des performances des rapports A/C (albuminurie par mmol de créatininurie) et P/C (protéinurie par mmol de créatininurie)
- évaluation des performances des formules d'estimation du DFG
- évaluation des performances analytiques des méthodes de dosage de la créatininémie

Après expression de l'ensemble des points de vue et discussion, un avis consensuel du groupe de travail est ensuite recherché pour chacune des questions posées.

IV. Discussion et Position du groupe de travail

IV.1 Evaluation de l'albuminurie

Plusieurs remarques concernant l'analyse de littérature sont formulées. Certains membres du groupe de travail auraient souhaité que les conditions pré analytiques (étalonnage des trousse) et post analytiques soient étudiées de même que l'intérêt du rapport A/C dans l'évaluation du risque cardio-vasculaire et du risque rénal pour permettre l'élaboration d'un arbre décisionnel de prise en charge. Il est précisé par la HAS qu'il s'agit de questions tout à fait légitimes et pertinentes mais que le but du travail en cours est différent, il est ciblé sur le choix des méthodes de recueil (échantillon versus 24h). Ces questions pourront être abordées dans le rapport final dans les perspectives.

Par ailleurs, le groupe de travail mentionne que pour pouvoir répondre correctement à la question posée, il est indispensable de préciser la situation clinique considérée, vis à vis de laquelle l'évaluation de l'albuminurie/protéinurie est prescrite pour répondre à des objectifs

différents : détection d'une atteinte rénale parenchymateuse, confirmation d'une maladie rénale ou diagnostic étiologique de la maladie rénale.

Les experts considèrent unanimement que dans la situation la plus fréquente, qui est celle de l'évaluation de l'excrétion urinaire d'albumine/protéine dans un cadre de dépistage, le rapport A/C sur un échantillon d'urine suffit. Cette position est en accord avec les recommandations du KDIGO.

Pour le patient diabétique microalbuminurique, le rapport A/C sur échantillon d'urine suffit en situation de dépistage et de suivi. La microalbuminurie doit être recherchée tous les ans et quantifiée par le rapport A/C urinaire.

Le recueil des urines des 24 heures est la méthode de référence et reste utile chez le patient insuffisant rénal pour suivre l'évolution et/ou l'efficacité d'un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Le recueil des urines des 24 heures permet en outre de suivre la natriurèse et l'urée urinaire (estimation de l'apport protéidique) Pour le patient gériatrique chez qui la qualité du recueil des 24 heures est incertaine et le sondage urinaire alors nécessaire, le recours au rapport A/C sur échantillon d'urine pourrait également être utile.

Le groupe de travail rappelle que le diagnostic de maladie rénale chronique est porté par l'estimation du DFG associée à la recherche d'albuminurie même en présence d'un DFG >60 mL/min/1.73m² tel que proposé dans la dernière classification KDIGO 2009. Pour cette recherche d'albuminurie, tout résultat initial positif doit être confirmé dans les 3 mois par un ou 2 dosages d'albuminurie. La présence d'une excrétion urinaire d'albumine >30 mg/g de créatinine sur au moins 2 prélèvements, permet de retenir le diagnostic de maladie rénale, même si cette albuminurie se révèle isolée, avec un DFG >60 mL/min/1.73 m², ce qui ne serait pas fait de manière systématique en pratique, d'où la nécessité de conclusions claires, comme ceci est déjà le cas dans le guide ALD de la HAS.

Il est également noté que les conditions pré analytiques et analytiques des dosages sont importantes et que des recommandations ont été formulées par le NKDEP/IFCC. La SFBC va entamer un travail sur ce point particulier.

Le groupe de travail a également souhaité s'arrêter sur la place respective des dosages de l'albuminurie et de la protéinurie. Selon lui, l'albuminurie (qui renseigne sur l'atteinte glomérulaire) est à réaliser en première intention dans le contexte du diagnostic de la maladie rénale alors que la protéinurie (qui renseigne l'atteinte d'autres localisations) n'est à réaliser que dans certaines circonstances (sujet âgé, patients VIH, ...). Il est rappelé au groupe de travail que cette question légitime ne figure pas dans le cadrage de cette évaluation et n'a donc pas fait l'objet d'une analyse de littérature dans ce rapport. Le groupe de travail s'accorde pour dire qu'il conviendrait de revoir sur ce point les recommandations de l'ANAES 2002 et d'évaluer la place respective des rapports A/C et P/C dans le diagnostic et le suivi de la maladie rénale chronique. Ce point pourrait être mentionné dans la partie « perspectives » du présent travail.

Conclusion :

En situation de dépistage de la maladie rénale

- la détermination de la protéinurie ou de l'albuminurie doit être réalisée sur un échantillon urinaire pouvant être prélevé à tout moment de la journée et exprimée sous la forme d'un ratio P/C ou A/C. L'expression du résultat sous forme de g/L est à proscrire.
- Le recueil des 24 heures n'est pas nécessaire.

Chez le patient diabétique une albuminurie doit être mesurée.

Le groupe de travail souhaiterait que soit évaluée la place respective des rapports P/C et A/C chez le patient non diabétique.

Le groupe de travail rappelle qu'en cas de positivité, la répétition de l'examen est nécessaire pour confirmer l'anomalie observée (cf recommandations)

- Patients âgés >75 ans
- Poids extrêmes et variations de la masse musculaire
- Alimentation pauvre en protéines animales et patients dénutris

VIII. ÉVALUATION DE QUALITÉ DES RECOMMANDATIONS SÉLECTIONNÉES PAR LA GRILLE « AGREE »

	<u>NICE, 2008</u> <u>National clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care</u>	<u>Cari, 2005</u> <u>Caring for Australians with renal impairment</u>
	-	-
Thème du document relatif aux recommandations pour la pratique	- Microalbuminurie, ACR, PCR (vs 24h) - Estimation du DFG - Technique de dosage de la créatinine	- Microalbuminurie, ACR, PCR (vs 24h) - Estimation du DFG - Technique de dosage de la créatinine
Recherche documentaire effectuée et renseignée	OUI 1966-2008	OUI (1966-04.2005)
Population adulte ?	OUI	OUI
Performances diagnostiques quantifiées	OUI	OUI
Nombre d'observateurs (évaluation de la RPC)	1	1
1. Champs et objectifs		
1 objectifs explicites	4	4
2 question décrite	4	2
3 population cible décrite	4	2
	100 %	56 %
2. Participation des groupes concernés		
4 professionnels concernés impliqués	4	2
5 préférences des patients exprimées	4	1
6 utilisateurs cibles définis	4	1
7 test auprès des utilisateurs cibles	2	2

		NICE, 2008 National clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care	Cari, 2005 Caring for Australians with renal impairment
<i>score</i>		83 %	17 %
3. Rigueur d'élaboration			
8	méthodes systématiques de recherche	4	3
9	critères de sélection des études décrits	3	1
10	méthodes de formulation explicite	4	3
11	conséquences clairement énoncées	3	2
12	liens recommandations - faits explicites	4	3
13	relecture externe des recommandations	4	3
14	procédure d'actualisation	4	2
<i>score</i>		90 %	48 %
4. Clarté et présentation			
15	recommandations précises	4	2
16	différentes options clairement présentées	4	2
17	recommandations facilement identifiables	4	4
18	outils d'application	4	1
<i>score</i>		100 %	42 %
5. Applicabilité			
19	barrières organisationnelles discutées	4	1
20	impact économique	3	1
21	critères de suivi et d'impact	4	2
<i>score</i>		89 %	11 %
6. Indépendance éditoriale			
22	indépendance financière	4	2
23	conflits d'intérêts documentés	4	2
<i>score</i>		100 %	33 %
<i>Commentaires</i>			

		<p>NICE, 2008 National clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care</p>	<p>Cari, 2005 Caring for Australians with renal impairment</p>
<p><i>Appréciation globale (validité des conclusions)</i></p>	<p><i>recommandé (1), recommandé avec réserves (2), non recommandé (3), incertain (4)</i></p>	<p>Recommandé</p>	<p>Non recommandé ou incertain</p>
<p>Pour chaque question, les conclusions sont elles applicables au contexte particulier ?</p>	<p><i>si recommandé : utilisable sans modification (1) ou utilisable après mise à jour de la littérature (2) ou utilisable après prise en compte du contexte (3) ou non applicable (4)</i></p>	<p><i>Utilisable après mise à jour de la littérature</i></p>	

IX. GRILLES D'ANALYSE DES ÉTUDES UTILISÉES PAR LE ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS

1 Grille mentionnée dans la méthodologie du *Royal College of Physicians*

Levels of evidence for intervention studies	
1++	<i>High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials (RCTs), or RCTs with a very low risk of bias.</i>
1+	<i>Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias.</i>
1–	<i>Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias.*</i>
2++	<i>High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies. High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal.</i>
2+	<i>Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal.</i>
2–	<i>Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal.*</i>
3	<i>Non-analytic studies (for example case reports, case series).</i>
4	<i>Expert opinion, formal consensus.</i>
<i>*Studies with a level of evidence '–' should not be used as a basis for making a recommendation.</i>	

2 Grille effectivement utilisée par le *Royal College of Physicians*

1a	<i>Systematic review (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; or a clinical rule validated on a test set.</i>
1a-	<i>Systematic review of Level 1 diagnostic studies displaying worrisome heterogeneity.</i>
1b	<i>Independent blind comparison of an appropriate spectrum of consecutive patients, all of whom have undergone both the diagnostic test and the reference standard; or a clinical decision rule not validated on a second set of patients.</i>
1c	<i>Absolute SpPins And SnNouts (an Absolute SpPin is a diagnostic finding whose Specificity is so high that a Positive result rules-in the diagnosis. An Absolute SnNout is a diagnostic finding whose Sensitivity is so high that a Negative result rules-out the diagnosis).</i>
2a	<i>Systematic review (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies.</i>
2a-	<i>Systematic review of Level >2 diagnostic studies displaying worrisome heterogeneity.</i>
2b	<i>Any of: 1)independent blind or objective comparison; 2)study performed in a set of non-consecutive patients, or confined to a narrow spectrum of study individuals (or both) all of whom have undergone both the diagnostic test and the reference standard; 3) a diagnostic clinical rule not validated in a test set.</i>
3a	<i>Systematic review (with homogeneity) of case-control studies.</i>
3a-	<i>Systematic review of case-control studies displaying worrisome heterogeneity.</i>
4	<i>Any of: 1)reference standard was unobjective, unblinded or not independent; 2) positive and negative tests were verified using separate reference standards; 3) study was performed in an inappropriate spectrum of patients.</i>
5	<i>Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or 'first principles'.</i>

X. ÉVALUATION DE LA PROTÉINURIE : PRÉSENTATION DES ÉTUDES SÉLECTIONNÉES

Étude, Année (Référence)	Type d'étude	Patients	n (recueil)	Test (Seuil)	Référence (Seuil)	Résultats
Methven <i>et al.</i> ,2010 (19)	Rétrospective	IRC Âge >18ans Exclusion : traitements de suppléance	1 696	PCR ACR	Recueil 24h	Sensibilité Spécificité VPP VPN RV+ RV- Corrélation AUC
Guy <i>et al.</i> ,2009 (17)	Étude transversale	IRC Consultant néphrologie	86	PCR ACR	Recueil 24h	Sensibilité Spécificité VPP VPN RV+ RV- Corrélation AUC
Sampaio <i>et al.</i> ,2008 (18)	Étude transversale	Diabétique >18ans	293	ACR	Recueil 24h	Sensibilité Spécificité Corrélation AUC

IRC : insuffisance rénale chronique ; PCR : *protein to creatinine ratio* ; ACR : *Albumine to creatinine ratio* ; VPP : Valeur prédictive positive ; VPN : Valeur prédictive positive ; RV+ : Rapport de vraisemblance positif ; RV- : Rapport de vraisemblance négatif ; AUC : Aire sous la courbe ROC.

XI. ÉVALUATION DE LA PROTÉINURIE : ANALYSE DES ÉTUDES SÉLECTIONNÉES PAR LA GRILLE DE LECTURE QUADAS

ITEMS QUADAS	Référence		
	Methven, 2010 (19)	Guy, 2009 (17)	Sampaio, 2008 (18)
<i>Was the spectrum of patients representative of the patients who will receive the test in practice?</i>	Y	Y	Y
<i>Were selection criteria clearly described</i>	Y	Y	Y
<i>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition</i>	Y	Y	Y
<i>Is the time period between reference standard and index test short enough to be reasonably sure that the target condition did not change between the target</i>	U	Y	Y
<i>Did the whole sample or a random selection of the sample, receive verification using a reference standard</i>	Y	Y	Y
<i>Did patients receive the same reference standard regardless of the index test result</i>	Y	Y	Y
<i>Was the reference standard independent of the index test (i.e. the index test did not form part of the reference standard)</i>	Y	Y	Y
<i>Was the execution of the index test described in sufficient detail to permit replication of the test</i>	Y	Y	Y
<i>Was the execution of the reference standard described in sufficient detail to permit its replication</i>	N	Y	Y
<i>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard</i>	Y	Y	Y
<i>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test</i>	Y	Y	Y
<i>Were the same clinical data when test results were interpreted as would be available when the test is used in practice</i>	NA	NA	NA
<i>Were uninterpretable / intermediate test results reported</i>	NA	NA	NA
<i>Were withdrawals from the study explained</i>	Y	Y	Y

XII. GRADES DES RECOMMANDATIONS

XII.1 Renal Association Guidelines

Le système de graduation des recommandations utilise un système GRADE modifié pour définir la force de chaque recommandation :

- 1 : recommandation forte ;
- 2 : recommandation faible ;

Basée sur un niveau de preuve :

- A : haut ;
- B : modéré ;
- C : bas ;
- D : très bas.

XII.2 Scottish Intercollegiate Guidelines Network

LEVELS OF EVIDENCE

1⁺⁺	<i>High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias</i>
1⁺	<i>Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias</i>
1⁻	<i>Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias</i>
2⁺⁺	<i>High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal</i>
2⁺	<i>Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal</i>
2⁻	<i>Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal</i>
3	<i>Non-analytic studies, eg case reports, case series</i>
4	<i>Expert opinion</i>

GRADES OF RECOMMENDATION

Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.

A	<i>At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1⁺⁺, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1⁺, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results</i>
B	<i>A body of evidence including studies rated as 2⁺⁺, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; Extrapolated evidence from studies rated as 1⁺⁺ or 1⁺</i>
C	<i>A body of evidence including studies rated as 2⁺, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results Extrapolated evidence from studies rated as 2⁺⁺</i>

D	<i>Evidence level 3 or 4 Extrapolated evidence from studies rated as 2</i>
----------	--

XII.3 Canadian Society of Nephrologie (CSN)

Recommendation grade	Définitions
Grade A	<i>Based on highly valid, precise, and applicable studies</i>
Grade B	<i>Not available</i>
Grade C	<i>Not available</i>
Grade D	<i>Expert opinion</i>

XII.4 CARING FOR AUSTRALIANS WITH RENAL IMPAIRMENT (CARI)

Level of Evidence	Study design
I	<i>Evidence obtained from a systematic review of all relevant randomised controlled trials.</i>
II	<i>Evidence obtained from at least one properly-designed randomised controlled trial.</i>
III-1	<i>Evidence obtained from well-designed pseudorandomised controlled trials (alternate allocation or some other method).</i>
III-2	<i>Evidence obtained from comparative studies (including systematic reviews of such studies) with concurrent controls and allocation not randomised, cohort studies, case-control studies, or interrupted time series with a control group.</i>
III-3	<i>Evidence obtained from comparative studies with historical control, two or more single arm studies, or interrupted time series without a parallel control group</i>
IV	<i>Evidence obtained from case series, either post-test or pretest/post-test.</i>

RÉFÉRENCES

1. Agence de la biomédecine. Rapport annuel 2008. Réseau épidémiologie et information en Néphrologie 2008. <<http://www.agence-biomedecine.fr/uploads/document/Rapport-REIN-2008.pdf>> [consulté en 07/2010].
2. Frimat L, Loos-Ayav C, Briançon S, Kessler M. Epidémiologie des maladies rénales chroniques. Néphrologie 2005;139-57.
3. Stengel B, Couchoud C, Helmer C, Loos-Ayav C, Kessler M. Epidémiologie de l'insuffisance rénale chronique en France. Presse Med 2007;36(12 Pt 2):1811-21.
4. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA 2007;298(17):2038-47.
5. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: ANAES; 2002.
6. National Kidney Foundation. Clinical practice guideline for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. New York: NKF; 2002. http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/pdf/ckd_evaluation_classification_stratification.pdf
7. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Nahas ME, Astor BC, Matsushita K, *et al.* The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. Kidney Int 2010.
8. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. Saint-Denis La Plaine: ANAES; 2004.
9. Haute Autorité de Santé. Diabète de type 1 de l'adulte. Guide affection de longue durée. Saint Denis La Plaine: HAS; 2007.
10. Haute Autorité de Santé. Néphropathie chronique grave. Guide médecin. Saint Denis La Plaine: HAS; 2007.
11. Krummel T, Bazin D, Faller AL, Hannedouche T. Diagnostic, facteurs de risque et traitement de l'insuffisance rénale chronique de l'adulte. Encyclop Méd Chir Néphrologie 2011;18-060-A-05.
12. Haute Autorité de Santé. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle - Actualisation 2005. Recommandations pour la pratique clinique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2005.
13. The AGREE Collaboration, Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Fédération des médecins suisses. Grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique. Paris: FNCLCC; 2002. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/grille.pdf>
14. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality

- assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003;3:25.
15. National Institute for Health and Clinical Excellence, National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease. National clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2008.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12069/42116/42116.pdf>
16. National Institute for Health and Clinical Excellence. The guidelines manual. London: NHS; 2009.
<http://www.nice.org.uk/guidelinesmanual?domedia=1&mid=5F238D80-19B9-E0B5-D4CB1191544B5D45>
17. Guy M, Borzomato JK, Newall RG, Kalra PA, Price CP. Protein and albumin-to-creatinine ratios in random urines accurately predict 24 h protein and albumin loss in patients with kidney disease. *Ann Clin Biochem* 2009;46(Pt 6):468-76.
18. Sampaio E, fino Vinicius DA. Assessing albuminuria in spot morning samples from diabetic patients. *Arqu Bras Endocrinol Metabol* 2008;52(9):1482-8.
19. Methven S, MacGregor MS, Traynor JP, O'Reilly Denis SJ, Deighan CJ. Assessing proteinuria in chronic kidney disease: protein-creatinine ratio versus albumin-creatinine ratio. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(9):2991-6.
20. The Renal Association. Detection, Monitoring and Care of Patients with Chronic Kidney Disease. Clinical practice guideline. London: RA; 2011.
<http://www.renal.org/Clinical/GuidelinesSection/Detection-Monitoring-and-Care-of-Patients-with-CKD.aspx#downloads>
21. Guidelines and audit implementation network. Northern Ireland guidelines for management of chronic kidney disease. Practical points for use of estimated GFR + quality outcome framework indicators. Belfast: GAIN; 2010.
<http://www.gain-ni.org/Library/Guidelines/Chronic%20Kidney%20Disease.pdf>
22. Société de néphrologie. Evaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte - 24 Janvier 2009.
<<http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/recommandations/SN/IRC-proteinurie.pdf>
<http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/recommandations/SN/IRC-argumentaire.pdf>>
23. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of chronic kidney disease. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2008.
24. Canadian Society of Nephrology, Levin A, Hemmelgarn B, Culleton B, Tobe S, McFarlane P, *et al.* Guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ* 2008;179(11):1154-62.
25. Halimi JM, Hadjadj S, Boyans V, Allaert FA, Artigou JY, Beaufile M, *et al.* Microalbuminurie et excretion urinaire d'albumine : recommandations pour la pratique clinique : Créatinine et prevention de l'insuffisance renale chronique. *Ann Biol Clin* 2008;3(6):384-91.
26. British Columbia Medical Association. Chronic Kidney Disease - Identification, Evaluation and Management of Patients. Vancouver: BCMA; 2008.
<http://www.bcguidelines.ca/pdf/ckd.pdf>
27. Department of Veterans Affairs, Department of Defense, The management of CKD working group. VA/DoD Clinical practice guideline for management of

chronic kidney disease in primary care. Washington(DC): DVA; 2007.
http://www.healthquality.va.gov/ckd/ckd_v478.pdf

28. Levey AS, Eckardt K, 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 Int*

2005;67(6):2089-100.

29. Caring for Australasians with Renal Impairment. Urine protein as diagnostic test. In: Chronic kidney disease guidelines. Westmead (AU): CARI; 2004.



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

N° ISBN : 978-2-11-128526-2