

Peut-on prévoir la fonction rénale postnatale en anténatal ?

Françoise Muller
Sophie Dreux
Claire Nguyen
Isabelle Czerkiewicz

Biochimie-hormonologie,
Hôpital Robert-Debré,
Université, Paris Île-de-France Ouest,
France
<francoise.muller@rdb.aphp.fr>

Résumé. Le diagnostic prénatal des uropathies et des néphropathies comporte l'évaluation de la fonction rénale du fœtus et la recherche des malformations associées. Ces bilans reposent sur l'échographie et la biochimie fœtale (urine fœtale et/ou sang fœtal). Dans les néphropathies bilatérales, la sensibilité de la β 2-microglobuline (seuil à 5 mg/L) pour prédire la fonction rénale est de 100 % avec une spécificité de 100 % dans les agénésies rénales, la DMK et les hypoplasies. Dans les polykystoses, seule une valeur anormale permet de prédire la mauvaise fonction rénale (sensibilité 40 %). Il existe une corrélation entre la β 2-microglobuline sérique fœtale et la créatinine postnatale. Dans les uropathies, un mauvais score biochimique des urines fœtales est observé dans 84,3 % des cas avec mauvaise fonction rénale, alors qu'un bon score est observé dans 82,5 % des cas avec bonne fonction rénale à deux ans. La β 2-microglobuline du sang fœtal a une sensibilité de 92,7 % et une spécificité de 98,4 % pour prédire une bonne fonction rénale postnatale à deux ans. Ces résultats biochimiques sont plus pertinents que les seuls critères échographiques.

Mots clés : β 2-microglobuline, uropathies, néphropathie, diagnostic prénatal, urine fœtale, sang fœtal

Abstract. Prenatal diagnosis of uro- and nephropathies includes evaluation of fetal renal function and screening for associated anomalies, based on ultrasound scan and fetal biochemistry (urinalysis and/or fetal blood analysis). In bilateral nephropathies, sensitivity of β 2-microglobulin (cut-off: 5 mg/L) for the prediction of renal function is 100% with a 100% specificity in renal agenesis, dysplasia, and hypoplasia. In polycystic kidney diseases, only an abnormal value allowed to predict renal failure (40% sensitivity). Fetal blood β 2-microglobulin is correlated with postnatal serum creatinine. In uropathies, a bad biochemical urinalysis score is observed in 84,3% of cases with poor renal function whereas a good score is observed in 82,5% of cases with good postnatal renal function (at 2 years of age). Fetal blood β 2-microglobulin presented a 92,7% sensitivity and a 98,4% specificity in the prediction of good postnatal renal function. These biochemical results are better than ultrasound criteria.

Key words: β 2-microglobulin, uropathies, nephropathie, prenatal diagnosis, fetal urine, fetal blood

Le diagnostic prénatal des uropathies et des néphropathies a pour objectif d'établir un bilan pronostique et diagnostique le plus précis possible afin d'organiser au mieux la prise en charge de l'enfant. Il comporte l'évaluation de la fonction rénale du fœtus, la recherche des malformations associées et la projection de l'évaluation de la fonction rénale de l'enfant en période postnatale.

En raison des particularités françaises concernant le suivi échographique de la grossesse (trois échographies prénatales) et dont bénéficie la ma-

rité des patientes, de nombreuses uronéphropathies graves sont diagnostiquées en prénatal.

Les outils dont on dispose en prénatal sont l'échographie (volume de liquide amniotique, niveau de l'obstruction, architecture du parenchyme rénal et recherche de malformations associées) et la biochimie fœtale. L'apport de l'IRM et de la mesure des flux (dopplers) est encore en évaluation. Les explorations fonctionnelles ont été abandonnées ainsi que les biopsies rénales réalisées *in utero*.



Tirés à part : F. Muller

Les prélèvements permettant cette évaluation sont des prélèvements potentiellement invasifs, l'urine fœtale et le sang fœtal, et ne doivent pas être réalisés dans tous les cas.

Quelles anomalies échographiques justifient d'une évaluation de la fonction rénale ?

Toutes les uro- et néphropathies ne justifient pas d'un prélèvement invasif. En cas de pyélectasies, aucune étude fonctionnelle biochimique ne doit être entreprise. La seule question qui se pose dans cette situation est la réalisation ou non du caryotype fœtal. L'analyse des résultats des autres méthodes de dépistage réalisées ou non (mesure de CN, dépistage sérique maternel de la trisomie 21), présence ou non d'autres signes échographiques et âge maternel, permet de répondre à cette question. Cette étude se justifie en cas d'anomalies rénales bilatérales, néphropathies ou uropathies bilatérales ou basses, présentant des signes échographiques de gravité.

La recherche de malformations associées, est-elle justifiée ?

Notre expérience repose sur 1 000 cas. Les résultats des 310 premiers cas (consécutifs et non sélectionnés) montrent qu'une malformation fœtale était présente dans 72 cas (23 %). Les malformations associées étaient essentiellement des anomalies chromosomiques (15 cas) et des anomalies digestives (35 cas) : microcôlon-mégavessies, atrésie digestive simple ou multiple et malformations s'inscrivant dans la séquence de régression caudale.

L'étude biochimique de l'urine fœtale et du liquide amniotique permet le diagnostic de plusieurs malformations digestives associées.

Le diagnostic d'atrésie anorectale haute avec fistule urodigestive repose sur la recherche des enzymes digestives dans l'urine vésicale et dans le liquide amniotique. L'urine vésicale physiologique ne contient jamais d'enzymes digestives, que la fonction rénale soit normale ou non. La présence d'enzymes digestives signe l'existence d'une communication entre le tube digestif et la vessie. Le liquide amniotique est inondé de sécrétions digestives, car elles s'écoulent librement par voie urinaire alors que physiologiquement au-delà de 22 semaines, elles sont bloquées par les muscles du sphincter anal.

En cas d'atrésie anorectale basse sans fistule urodigestive, l'urine fœtale ne contient pas d'enzymes digestives (ce qui est normal), mais si le liquide amniotique a été prélevé avant 22-24 semaines, on observera l'absence

d'enzymes digestives (alors qu'elles devraient être présentes). Au-delà de cet âge gestationnel, ce diagnostic ne peut plus être réalisé.

Le diagnostic de microcôlon-mégavessie au pronostic redoutable repose également sur l'étude biochimique à la fois de l'urine fœtale et du liquide amniotique. L'échographie se caractérise par une mégavessie associée à un volume de liquide amniotique normal ou en excès. L'urine fœtale est caractérisée par un calcium anormalement élevé, alors que tous les autres paramètres de la fonction rénale sont normaux. Le liquide amniotique se caractérise par un profil signant un obstacle digestif [1]. L'IRM digestive fœtale viendra confirmer l'existence d'un microcôlon [2].

Au total, devant une uropathie bilatérale ou basse, un caryotype fœtal doit être réalisé. L'étude conjointe de la biochimie du liquide amniotique et de l'urine fœtale permet le diagnostic des malformations digestives le plus souvent associées aux uropathies.

Évaluation biochimique de la fonction rénale fœtale

La biochimie du liquide amniotique ne permet pas d'évaluer la fonction rénale. Plusieurs études ont tenté cette approche, mais sans résultats [3-6].

Il est important de définir l'objectif de l'étude de la fonction rénale. Elle permettra d'identifier les cas les plus sévères (insuffisance rénale terminale ou mort néonatale) et les cas les meilleurs (fonction rénale normale). La définition d'une fonction rénale normale est délicate, nous avons choisi de considérer que l'enfant ne présentait pas d'insuffisance rénale lorsqu'à l'âge de deux ans, sa créatinine sérique était inférieure à 50 $\mu\text{mol/L}$. Lorsque la créatinine est supérieure à 50 $\mu\text{mol/L}$ à l'âge de deux ans, l'insuffisance rénale est qualifiée de modérée jusqu'à 100 $\mu\text{mol/L}$ et sévère au-delà de 100 $\mu\text{mol/L}$.

Cas des néphropathies

Les signes d'appel échographique suivants : agénésie rénale bilatérale, dysplasie multikystique bilatérale, polykystose rénale bilatérale, hyperéchogénicité rénale bilatérale et hypoplasie rénale bilatérale peuvent amener à faire une évaluation de la fonction rénale du fœtus. Un cas particulier concerne les syndromes néphrotiques pour lesquels les signes échographiques peuvent être totalement absents ou être frustrés (gros reins d'échostructure anormale et/ou placenta anormal). Pour ce diagnostic, le prélèvement de choix est le liquide amniotique pour dosage de l'AFP et des protéines.

Le seul prélèvement contributif pour l'étude de la fonction rénale est la ponction de sang fœtal qui peut être réalisée dès 20 semaines, le risque iatrogène doit

être pris en compte dans l'indication. La pureté du sang fœtal doit être vérifiée (absence de contamination par du sang maternel ou par du liquide amniotique). Dans notre expérience, 10 % des prélèvements sont contaminés à un taux qui ne permet pas l'évaluation de la fonction rénale.

Marqueurs biochimiques

La créatinine sérique fœtale est en équilibre parfait avec celle de la mère. Son dosage dans le sang fœtal ne reflète donc pas la fonction rénale fœtale. Un seul marqueur est actuellement utilisé, le β 2-microglobuline, c'est le plus étudié dans la littérature [7-12]. Le dosage de la cystatine C est possible, mais son dosage techniquement délicat [13]. Il existe une corrélation entre la valeur de la β 2-microglobuline sérique fœtale et la fonction rénale postnatale [10]. Cette corrélation a été démontrée dans la dysplasie rénale multikystique (DMK) et l'hypoplasie rénale. Dans les néphropathies de type polykystose (PKDA et PKRA), ce paramètre n'a de valeur que s'il est augmenté.

Nous présentons notre expérience portant sur une série de 111 cas de néphropathies bilatérales composées comme suit : agénésie rénale ($n = 37$), DMK ($n = 7$), hypoplasie ($n = 15$), PKDA ($n = 9$), PKRA ($n = 41$), autres ($n = 2$), trois marqueurs ont été étudiés, la β 2-microglobuline, l' α 1-microglobuline et la cystatine C.

La figure 1 représente les résultats du dosage de la β 2-microglobuline du sang fœtal en fonction des pathologies. Pour un seuil à 5 mg/L, la sensibilité pour prédire la fonction rénale est de 100 % avec une spécificité de 100 % dans les agénésies rénales, dans la DMK et dans les hypoplasies. En revanche, dans les polykystoses, seule une valeur anormale permet de prédire la mauvaise fonction rénale avec une sensibilité de 40 %. Il existe une corrélation entre la β 2-microglobuline sérique fœtale et la créatinine postnatale.

Les résultats sont similaires pour l' α 1-microglobuline et la cystatine C.

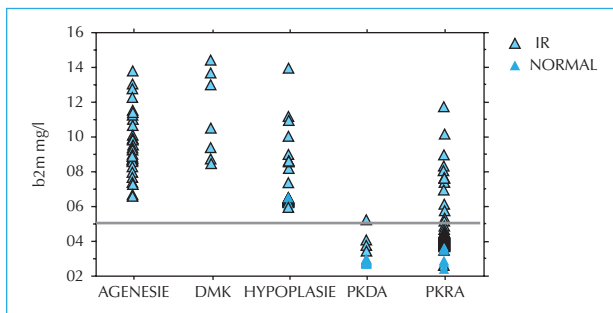


Figure 1. β 2-microglobuline (mg/L) du sang fœtal dans les différents groupes de néphropathies (diagnostic final). Triangle vide = insuffisance rénale ; triangle plein = fonction rénale normale à deux ans.

Cas des uropathies

Devant un tableau d'obstruction basse de l'arbre urinaire (mégavessie) ou des dilatations importantes et bilatérales des voies urinaires hautes, une évaluation de la fonction rénale peut être envisagée, ainsi que la recherche des malformations associées. Un prélèvement de liquide amniotique est nécessaire pour cette dernière recherche.

Prélèvement d'urine fœtale

Le prélèvement d'urine fœtale est réalisé dans les dilatations de l'arbre urinaire, au niveau de chacun des bassinets et/ou de la vessie. Idéalement, l'urine du bassinets le moins dilaté et l'urine vésicale doivent être prélevées.

Plusieurs causes d'erreur peuvent être observées, une contamination par du liquide amniotique, l'existence d'une fistule urodigestive (la présence de sécrétions ne permet plus l'évaluation de la fonction rénale), un prélèvement localisé dans une urétérocèle (un mauvais pronostic sera noté, alors qu'il s'agit du pyélon dupliqué non fonctionnel), un prélèvement localisé dans un kyste rénal (un mauvais pronostic sera noté à tort).

Les paramètres biochimiques étudiés sont classiques (protéines totales, β 2-microglobuline, sodium, chlore, glucose, calcium, phosphore), mais ils nécessitent une adaptation technique, car les valeurs observées dans l'urine fœtale sont très différentes des valeurs observées dans l'urine postnatale.

La définition des valeurs anormales repose sur l'existence de deux seuils, définis comme donnant le meilleur compromis sensibilité-spécificité (courbe ROC). Par exemple pour le sodium, un seuil inférieur à 50 mmol/L identifie les enfants avec bon pronostic rénal, et un seuil à 80 mmol/L identifie les cas avec insuffisance rénale sévère. Ce double seuil a été défini pour tous les paramètres [14-16].

Nous présentons une série de 128 cas d'uropathies obstructives basses (64 cas avec insuffisance rénale terminale – IMG et décès *in utero* ou postnatal –, 64 cas enfants nés, dont 24 ont une insuffisance rénale et 40 sont bien portants).

Pour étudier l'apport des marqueurs biochimiques de l'urine fœtale, un score a été réalisé en additionnant la note obtenue pour chaque paramètre : 0 si valeur inférieure au seuil bas, 1 si intermédiaire et 2 si supérieure au seuil haut. Ce score a été étudié *versus* la fonction rénale. La difficulté, pour les cas anciens, est bien évidemment le nombre d'enfants perdus de vue, en particulier lorsque le pronostic était bon, car ils ne sont plus suivis par aucune équipe, ni pédiatrique, ni de néphrologie pédiatrique ou adulte. Finalement, la biochimie permet de déterminer trois classes de fonction rénale postnatale, la bonne fonction rénale, la très mauvaise fonction rénale et une classe intermédiaire. Un score biochimique mauvais (note ≥ 4) est observé

dans 84,3 % des cas avec mauvaise fonction rénale, alors qu'un bon score (note < 4) est observé dans 82,5 % des cas avec bonne fonction rénale à deux ans.

La figure 2 représente le score biochimique de l'urine fœtale pour chacun des groupes de fonction rénale post-natale.

Il existe une corrélation entre $\beta 2$ -microglobuline de l'urine fœtale et fonction rénale à deux ans. Lorsque la biochimie de l'urine fœtale montre une discordance entre paramètres biochimiques ou une discordance entre les données biochimiques et les données échographiques, un deuxième prélèvement réalisé 15 jours plus tard permet une étude de la cinétique d'évolution et oriente vers une amélioration, une constance ou une dégradation de la fonction rénale fœtale.

Nous avons comparé les résultats de la biochimie urinaire fœtale avec les données échographiques. Un score a été établi correspondant à la somme de deux notes, l'une pour le volume de liquide amniotique (0 si normal, 1 si oligoamnios et 2 si anamnios) et l'aspect du parenchyme rénal (0 si bonne différenciation corticomédullaire, 1 si laminé ou hyperéchogène et 2 si dysplasique). Un mauvais score (2 ou plus) est observé dans 60,2 % des cas avec insuffisance rénale, alors qu'un bon score est observé dans 82,5 % des enfants sans insuffisance rénale postnatale.

Ces résultats montrent qu'un volume de liquide amniotique normal ne garantit pas une fonction rénale normale à deux ans, et que la biochimie de l'urine fœtale a une meilleure sensibilité.

Prélèvement de sang fœtal

Dans cette série d'uropathies, nous avons étudié l'apport du dosage de la $\beta 2$ -microglobuline, de l' $\alpha 1$ -microglobuline et la cystatine C. Ces deux derniers

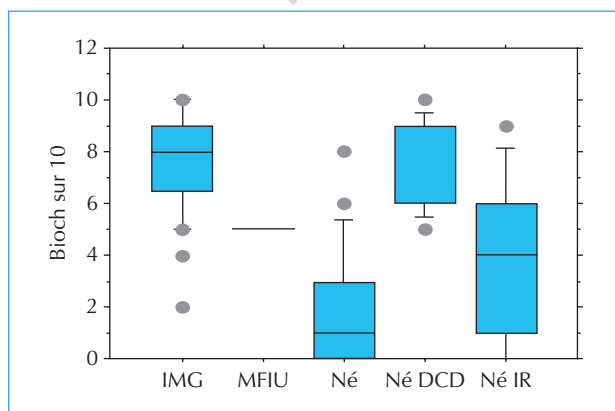


Figure 2. Scores de biochimie de l'urine fœtale pour cinq groupes d'uropathies en fonction du degré d'atteinte rénale. IMG = interruption médicale de grossesse ; MFIU = mort fœtale *in utero* ; né DCD = décès néonatal ; né IR = insuffisance rénale à l'âge de deux ans.

marqueurs ne sont pas corrélés avec la fonction rénale et peuvent donc être utilisés.

Trois seuils de $\beta 2$ -microglobuline ont été étudiés. Pour une valeur inférieure à 5 mg/L, la sensibilité est de 92,7 % pour une spécificité de 98,4 % pour prédire une bonne fonction rénale postnatale à deux ans.

Pour une valeur supérieure à 6 mg/L, la sensibilité est de 81,2 % pour une spécificité de 81 % pour prédire une insuffisance rénale terminale.

Entre 5 et 6 mg/L, seuls trois cas sur 17 auront une fonction rénale normale à deux ans.

Si l'on compare la biochimie du sang fœtal et le volume de liquide amniotique pour définir une bonne fonction rénale, comme pour l'urine fœtale la sensibilité est bien meilleure pour la biochimie (92,7 *versus* 63,6 % pour le volume de liquide amniotique).

Conclusion

L'évaluation de la fonction rénale du fœtus permet de préciser la conduite à tenir.

La biochimie de l'urine fœtale permet de distinguer trois degrés de fonction rénale, de préciser la fonction rénale en prénatal, d'évaluer la fonction rénale en post-natal et de faire le diagnostic de malformations digestives associées telles que fistule urodigestive ou syndrome microcôlon-mégavessie. Il existe une bonne corrélation entre la biochimie de l'urine fœtale et la créatinine sérique de l'enfant à un-deux ans.

La biochimie fœtale permet de confirmer le mauvais pronostic déjà établi par l'échographie (dysplasie rénale, anamnios). Elle peut être utilisée avant de décider ou de réaliser une IMG. Elle est réalisée en cas de discordance entre des paramètres de l'échographie (volume de liquide amniotique et aspect du parenchyme rénal) ou en cas de modifications échographiques. La biochimie du sang fœtal ou de l'urine fœtale a une sensibilité bien meilleure que l'échographie pour s'assurer d'une fonction rénale normale à l'âge de deux ans.

Références

- Muller F, Dreux S, Vaast P, *et al.* Prenatal diagnosis of megacystic-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome: contribution of amniotic fluid digestive enzyme assay and fetal urinalysis. *Prenat Diag* 2005 ; 25 : 203-9.
- Garel C, Dreux S, Philippe-Chomette P, Vuillard E, Oury JF, Muller F. Contribution of fetal MRI and amniotic fluid digestive enzyme assays to the evaluation of gastrointestinal tract abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006 ; 28 : 282-91.
- Ring E, Hoffman H, Erwa W, Riccabona M, Zobel G, Hausler M. Amniotic fluid N-acetyl- β -D-glucosaminidase activity and renal abnormalities. *Arch Dis Chil* 1991 ; 66 : 1147-9.

-
4. Mussap M, Fanos V, Piccoli A, Zaninotto M, Padovani EM, Plebani M. Low molecular mass proteins and urinary enzymes in amniotic fluid of healthy pregnant women at progressive stages of gestation. *Clin Biochem* 1996 ; 29 : 51-6.
 5. Mussap M, Fanos V, Pizzini C, Marcolongo A, Chiaffoni G, Plebani M. Predictive value of amniotic fluid cystatin C levels for the early identification of fetuses with obstructive uropathies. *BJOG* 2002 ; 109 : 778-83.
 6. Acar O, Uluocak N, Ziylan O, Kalelioglu I, Yuksel A, Ander H. Is cystatine C a promising parameter to determine post natal outcome of prenatally diagnosed infravesical obstruction? *J Urol* 2009 ; 182 : 1542-7.
 7. Berry S, Lecolier B, Smith RS, et al. Predictive value of serum β 2 microglobulin for neonatal renal function. *Lancet* 1995 ; 345 : 1277-8.
 8. Cobet G, Gummelt T, Bollmann R, Tennstedt C, Brux B. Assessment of serum levels of α 1-microglobulin, β 2-microglobulin and retinol binding protein in the fetal blood. A method for prenatal evaluation of renal function. *Prenat Diagn* 1996 ; 16 : 299-305.
 9. Tassis B, Trespidi L, Tirelli AS, Pace E, Boschetto C, Nicolini U. Serum β 2-microglobulin in fetuses with urinary tract anomalies. *AJOG* 1997 ; 176 : 54-7.
 10. Dommergues M, Muller F, Ngo S, et al. Fetal serum β 2-microglobulin predicts postnatal renal function in bilateral uropathies. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 312-6.
 11. Ciardelli V, Rizzo N, Farina A, Vitarelli M, Boni P, Bovicelli L. Prenatal evaluation of fetal renal function based on serum β 2-microglobulin assessment. *Prenat Diagn* 2001 ; 21 : 586-8.
 12. Nicolini U, Spelzini F. Invasive assessment of fetal renal abnormalities: urinalysis, fetal blood sampling and biopsy. *Prenat Diagn* 2001 ; 21 : 964-9.
 13. Muller F, Dreux S, Audibert F, et al. Fetal serum β 2-microglobulin and cystatin C in the prediction of postnatal renal function in bilateral hypoplasia and hyperechogenic enlarged kidneys. *Prenat Diagn* 2004 ; 24 : 327-32.
 14. Muller F, Dommergues M, Bussieres L, et al. Development of human renal function: reference range for 10 biochemical parameters in fetal urine. *Clin Chem* 1996 ; 42 : 185-6.
 15. Muller F, Dommergues M, Mandelbrot L, Aubry MC, Nihoul-Fekete C, Dumez Y. Fetal urinary biochemistry predicts postnatal renal function in children with bilateral obstructive uropathies. *Obstet Gynecol* 1993 ; 82 : 813-20.
 16. Daikha-Dahmane F, Dommergues M, Muller F, et al. Development of human fetal kidney in obstructive uropathies. Morphology and immunohistochemistry. Correlations with ultrasonography and urine biochemistry. *Kidney Int* 1997 ; 52 : 21-32.