

# Evaluation anténatale de la fonction rénale

Où en est t-on en 2016?

Dr V.LEROY  
Unité de Néphrologie  
CHU Saint Denis La Réunion

# Pronostic : Que prédire ?

- Décès néonatal ?
- Insuffisance rénale terminale ?
- Fonction rénale ?

A quel âge?



# Pronostic: Pourquoi?

- Interruption de Grossesse d'Indication Médicale
- Naissance prématurée ?
- Sélection des cas pour traitement in utero ?
  - Shunt vésico-amniotique
  - Résection in utero des valves
- Décider de la prise en charge post-natale ?
  - Cs avec le chirurgien pédiatre / néphropédiatre

# *Digression* : EER de l'enfant dans l'Océan Indien

- Un seul centre de dialyse pédiatrique en OI : CHU Nord Réunion
- Pas de centre de greffe pédiatrique en OI
- Epuration pédiatrique en OI
  - Hémodialyse pédiatrique : 1 centre pour les moins de 20 kg
  - Dialyse pédiatrique : 1 centre pour les moins de 20 kg
  - Transplantation pédiatrique : 1 centre pour les moins de 20 kg mais transfert des < 20 kg
- Suivi post greffe exclusivement au CHU Réunion (disponibilité des examens de labo/anatomopath et spécialistes divers : diet, chir ped...)

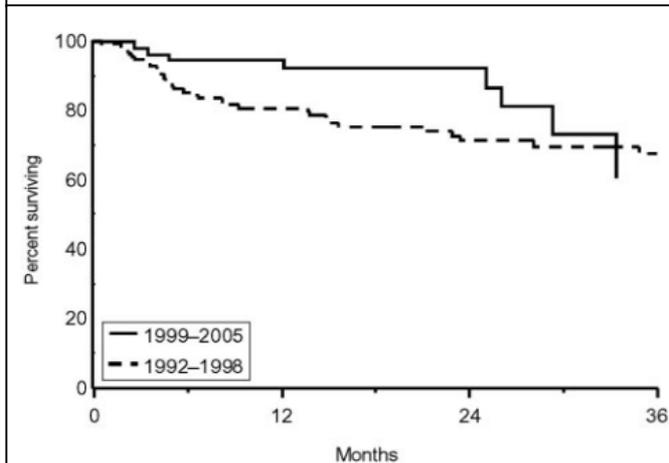
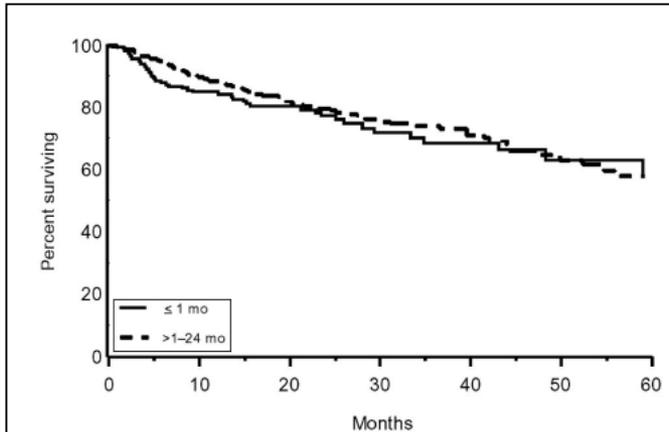
**Un enfant en IRT  
à Mayotte  
C'est un départ définitif  
pour la Réunion**

# The evolving ethics of infant dialysis

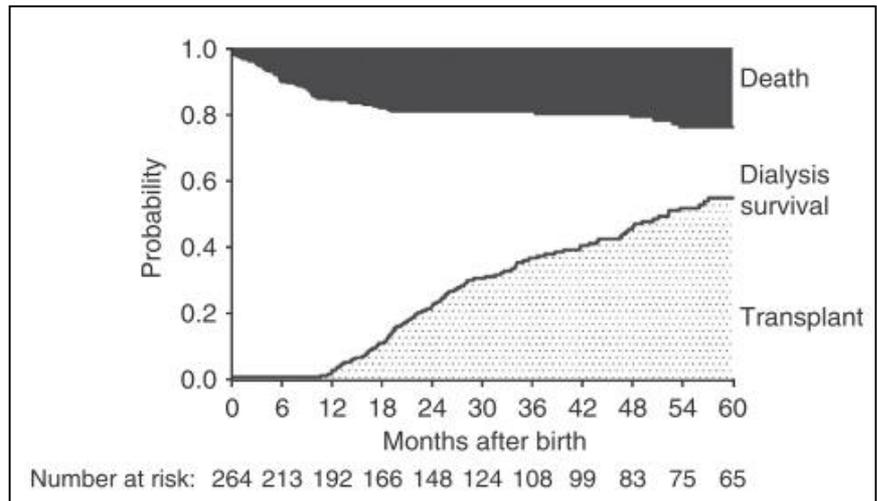
Lantos et Warady, Ped Neph 2013

## Survie des patients avec IRT dialysés dès la période néonatale (<1 mois)

Carey, 2007. Cohorte américaine



Van Stralen, 2014. Cohortes américaines, européennes, japonaise



# Pronostic: les outils

- Echographie (système urinaire et malformations associées)
- (caryotype, génétique : association syndromique)
- Analyse biochimiques des urines ou du sang foetal
- Et puis..
  - IRM rénale foetale?
  - Peptidomes des urines foetales?



# Critères échographiques

- Type de malformation: Uni ou bilatérale
- Aspect des reins : taille, échogénicité, différenciation cortico-médullaire, kystes corticaux
- Dilatation des voies urinaires
- Quantité de liquide amniotique

# Critères échographiques

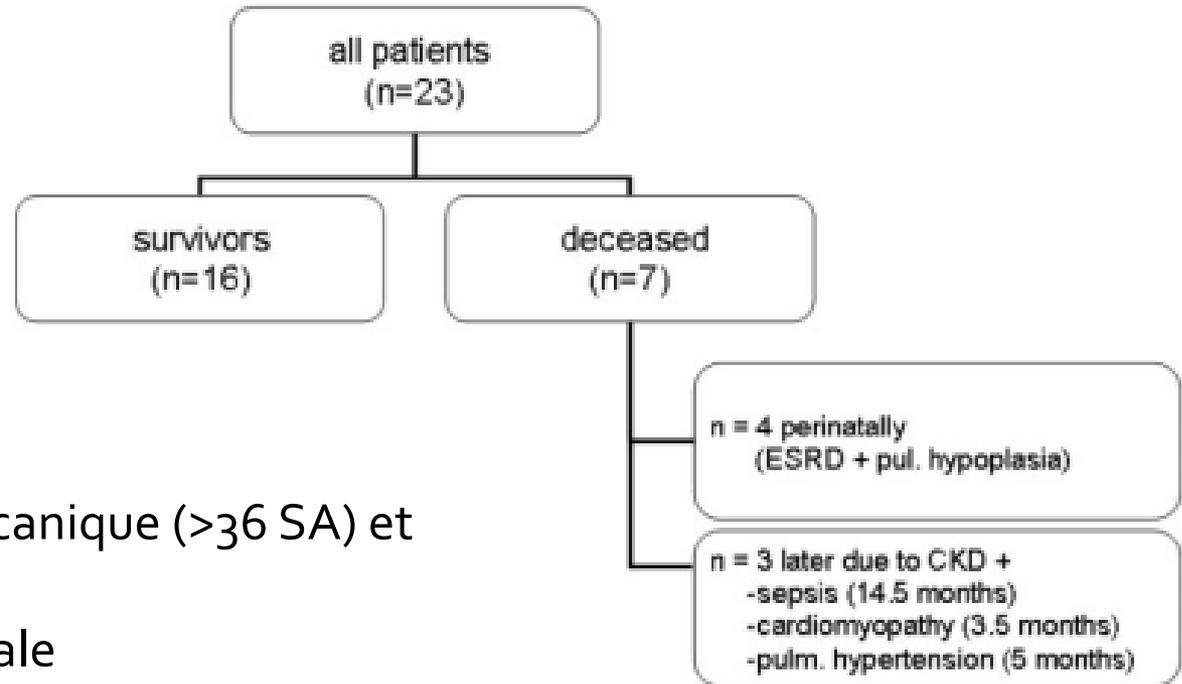
## Oligoamnios

- *Kilbride et al. 1996, Harrison et al. 1982, Rotschild et al. 1990*

Oligo-amnios sévère avant 25 SG → 90 % de mortalité néonatale

# Antenatal oligohydramnios of renal origin: long-term outcome

Ilka Klaassen<sup>1</sup>, Thomas J. Neuhaus<sup>2</sup>, Dirk E. Mueller-Wiefel<sup>1</sup> and Markus J. Kemper<sup>1,2</sup>  
Nephrol Dial Transplant (2007)



## ■ Survivants

- 8/16: ventilation mécanique (>36 SA) et pneumothorax
- 4/16: dialyse néonatale
- 16/16 IRC avec un recul de 5.7 ans (0.5-14.5)
- **8/16 IRT à 0.3 ans (2j-8a)**
- **12/16 : Développement psychomoteur normal**

# Renal outcome in children with antenatal diagnosis of severe CAKUT

Hogan et al. Ped neph 2012

**Table 2** Ultrasound parameters of patients for whom a termination of pregnancy was proposed

Patient number	Right kidney size SDS	Left kidney size SDS	Age at oligamnios	Lowest amniotic fluid index (AFI)	Echogenicity	Cysts (localization, number)	Urologic abnormalities <sup>a</sup>	Termination of pregnancy <sup>a</sup>
1	> +3	>+3		12	Bilateral hyperechogenicity, LD	0	0	0
2	+3	+3		No oligohydramnios	Bilateral hyperechogenicity, LD	Bilateral, multiple	0	0
3	< -3	>+3		8.5	R: LD; L: Hyperechogenicity	Unilateral, multiple	1	0
4	-3	+1.5	34	0	Bilateral hyperechogenicity	0	1	0
5	>+3	+2		8	Bilateral LD, L: Hyperechogenicity	Bilateral, multiple	1	0
6	>+3	>+3		No oligohydramnios		Bilateral, multiple	0	0
7	>+3	+3	31+2	6	Bilateral hyperechogenicity, LD	Bilateral, multiple	0	0
8	+2	-2	32+6	9	R: Multicystic dysplasia, L: LD	Unilateral, multiple	1	1
9	< -2	>+3		12	Bilateral hyperechogenicity, LD	0	1	1
10	None	+2	28+2	6.5	Hyperechogenicity, LD	0	1	1
11	>+3	>+3		No oligohydramnios	Normal, MRI: Renal sinus lipomatosis	Bilateral, multiple	0	1
12	>+3	>+3	22	0.2	Bilateral hyperechogenicity, LD	Bilateral, multiple	0	1
13	>+3	>+3	28+4	0	Bilateral hyperechogenicity, normal differentiation	Bilateral, multiple	1	0
14	>+3	>+3	22	0	Bilateral hyperechogenicity, LD	Bilateral, multiple	1	0
15	>+3	>+3	32	0	Bilateral hyperechogenicity, LD	Unilateral, one	1	1
16	>+3	>+3	33+3	0	Inversion of differentiation, hyperechogenic medulla	Bilateral, multiple	0	1
17			22+5	0	Bilateral hyperechogenicity, LD	Bilateral, multiple	0	1

<sup>a</sup>SDS, Standard deviation score; R, right; L, left; LD, loss of differentiation; MRI, Magnetic resonance imaging

<sup>a</sup>0, Absence; 1, presence

# Fetal lower urinary tract obstruction: proposal for standardized multidisciplinary prenatal management based on disease severity

Ruano et al. 2016

Variable	Survivors (n = 15)	Non-survivors (n = 10)	OR for survival (CI), i	
			With non-informative prior	R > 1 or < 1)
GA at diagnosis (weeks)	20 ± 4.4	20 ± 2.8	1.11 (0.93–1.34), Pr(OR > 1) = 87.7%	
Megacystis in first trimester	3 (20.0)	2 (20.0)	1.04 (0.15–7.92), Pr(OR > 1) = 51.6%	
Severe hydronephrosis	13 (86.7)	8 (80.0)	2.74 (0.28–25.4), Pr(OR > 1) = 80.8%	.5%
Hyperechogenic kidneys	8 (53.3)	9 (90.0)	0.18 (0.02–1.02), Pr(OR < 1) = 97.4%	.3%
Renal cortical cysts	1 (6.7)	6 (60.0)	0.07 (0.01–0.44), Pr(OR < 1) = 99.7%	1.5%
Renal dysplasia	0 (0)	3 (30.0)	0.06 (0.00–0.77), Pr(OR < 1) = 98.4%	86.6%
Renal dysplasia	0 (0)	3 (30.0)	0.06 (0.00–0.77), Pr(OR < 1) = 98.4%	50.3%
Severe hydroureters	2 (13.3)	2 (20.0)	0.71 (0.08–5.84), Pr(OR < 1) = 63.2%	.9%
Severe hydroureters	2 (13.3)	2 (20.0)	0.71 (0.08–5.84), Pr(OR < 1) = 63.2%	85.1%
Anhydramnios	9 (60.0)	10 (100)	0.03 (0.00–0.67), Pr(OR < 1) = 99.2%	5.3%
Favorable fetal urinary biochemistry	9 (60.0)	5 (50.0)	2.34 (0.35–16.98), Pr(OR > 1) = 80.3%	2.3%
Fetal intervention	12 (80.0)	2 (20.0)	12.9 (2.28–89.40), Pr(OR > 1) = 99.8%	.2%
GA at delivery (weeks)	34.6 ± 3.9	30.3 ± 4.1	1.13 (0.98–1.33), Pr(OR > 1) = 94.5%	

# Antenatal ultrasound to predict postnatal renal function in congenital lower urinary tract obstruction: systematic review of test accuracy

RK Morris,<sup>a</sup> GL Malin,<sup>a</sup> KS Khan,<sup>a</sup> MD Kilby<sup>a,b</sup>

BJOG 2009

**Table 3.** Subgroup meta-analysis (random effects model) of antenatal ultrasound diagnostic measures to predict poor postnatal renal function in survivors with congenital lower urinary tract obstruction

Diagnostic measure	Sensitivity (95% confidence intervals)	Specificity (95% confidence intervals)	Chi-square test (P value)	Area under receiver operating characteristic curve
Oligohydramnios	0.63 (0.51–0.74)	0.76 (0.65–0.85)	19.67, (0.02)	0.74
Renal cortical appearance	0.57 (0.37–0.76)	0.84 (0.71–0.94)	10.29, (0.04)	0.78
Gestation at diagnosis <24 weeks	0.48 (0.26–0.70)	0.82 (0.66–0.92)	3.88, (0.14)	0.68

It is important that clinicians involved in the care of pregnancies complicated by LUTO are aware of the limited nature of the evidence to justify use of these investigations to predict outcome or determine eligibility for intervention.

# Critères échographiques

## Gros reins hyperéchogènes

	Termination of pregnancy	Neonatal death	Survivors	Symptom-free survivors
Oligohydramnios* ( <i>n</i> = 22)	15	5	2	1
Normal or increased amniotic volume ( <i>n</i> = 21)	4	0	17	11
Kidney height $\geq 4$ SD above the mean ( <i>n</i> = 17)	11	4	2	1
Kidney height $< 4$ SD above the mean ( <i>n</i> = 25)	8	1	16	10
Oligohydramnios and kidney height $\geq 4$ SD above the mean ( <i>n</i> = 14)	10	4	0	0
Normal or increased amniotic volume and kidney height $< 4$ SD above the mean ( <i>n</i> = 17)	3	0	14	9

\* Moderate or severe at the time of prenatal diagnosis.

# L'Echographie foetale en 2016

- Sensible pour le diagnostic d'anomalie rénale congénitale
- Faible valeur pronostique pour la fonction rénale post natale

# Biochimie



# Ce que l'on peut mesurer

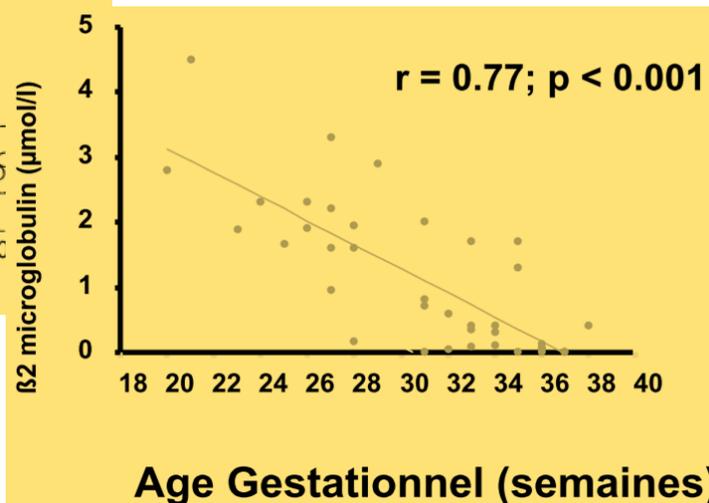
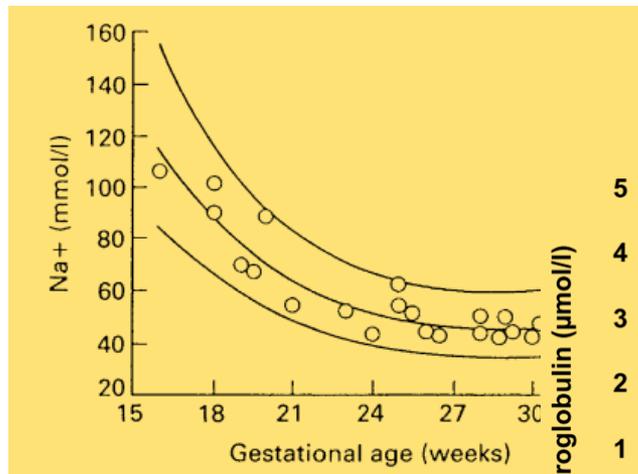
Urines
Na
Cl
Osmolarité
Ca
$\beta$ 2 microglobuline
Sang foetal
$\beta$ 2 microglobuline
Cystatine C
créatinine

# Critères biochimiques urinaires

## CAVEAT

- Reflets des fonctions tubulaires
- Large variabilité interindividuel documenté

- Critères « dynamiques »
- représentativité du prélèvement en fonction du temps passé par les urines dans la vessie?
- Valeur pronostique essentiellement étudiée dans les uropathies



# Systematic review of accuracy of fetal urine analysis to predict poor postnatal renal function in cases of congenital urinary tract obstruction

R. K. Morris, E. Quinlan-Jones, M. D. Kilby\* and K. S. Khan

*Prenat Diagn* 2007;

Index test	Threshold	No of studies	LR + (95% CI)	LR - (95% CI)
Sodium	>95th centile	3	4.46 (1.71–11.6)	0.39 (0.17–0.88)
Sodium	>100 mEq/L or 100 mmol/L	3	3.13 (0.78–12.58)	0.37 (0.12–1.12)
Sodium	>100 mg/dL	3	3.33 (1.84–6.02)	0.44 (0.19–1.01)
$\beta_2$ -microglobulin	>2/2.5 mg/dL	4	3.50 (0.37–33.5)	0.46 (0.19–1.13)
$\beta_2$ -microglobulin	>10 mg/dL	2	4.61 (0.65–32.68)	0.52 (0.24–1.13)
$\beta_2$ -microglobulin	$\geq 13$ mg/dL	3	2.92 (1.28–6.69)	0.53 (0.24–1.17)
Calcium	>95th centile	2	6.65 (0.23–190.96)	0.19 (0.05–0.74)
Calcium >0.95 mmol/L or >1.25 mmol/L	>0.95 mmol/L or >1.25 mmol/L	3	3.44 (1.78–6.65)	0.43 (0.26–0.69)
Osmolality	>200 mOsm/L or >210 mOsm/L	4	3.41 (1.88–6.19)	0.33 (0.14–0.77)
Chloride	>90 mmol/L or >90 mEq/L	3	3.09 (0.57–16.71)	0.46 (0.15–1.42)

LR+, pooled positive likelihood ratio.

LR-, pooled negative likelihood ratio.

CI, confidence interval.

Current evidence demonstrates that none of the analytes of fetal urine investigated so far can be shown to yield clinically significant accuracy to predict poor postnatal renal function. This review represents the best available

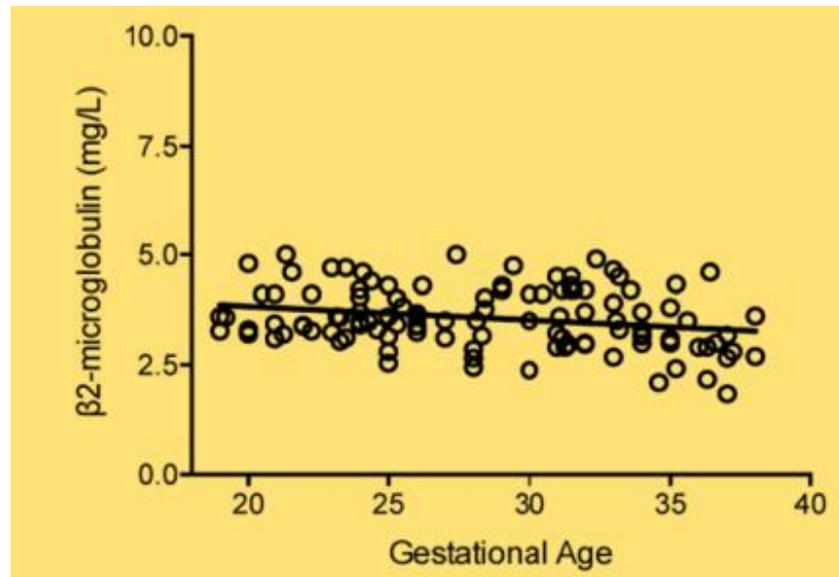
# Corrélation critères échographiques/biochimie urinaire

- Urines foétales  
profil « favorable » : Na < 100 mM, Cl < 90 mM, Ca < 0,2 mM, osmolalité > 200 mosmol/L,  $\beta$ 2microglobuline < 6 mg/L

	Favorable' (n=21)	Non-favorable' (n=10)	p-value
<i>Presence of Severe Bilateral Hydronephrosis</i>	6 (28.6%)	4 (40.0%)	0.685
<i>Presence of Hyperechogenic Kidneys</i>	13 (61.9%)	8 (80.0%)	0.428
<i>Presence of renal cortical cysts</i>	3 (14.3%)	2 (20.0%)	0.999
<i>Presence of ultrasound findings suggestive of renal dysplasia</i>	1 (4.8%)	2 (20.0%)	0.237
<i>Presence of anyhydramnios</i>	17 (80.1%)	8 (80.0%)	0.999

# Critères biochimiques

- B2 microglobuline dans le sang foetal: reflet de la fonction glomérulaire



# Critères biochimiques

## $\beta_2$ microglobuline sérique fœtale et uropathies

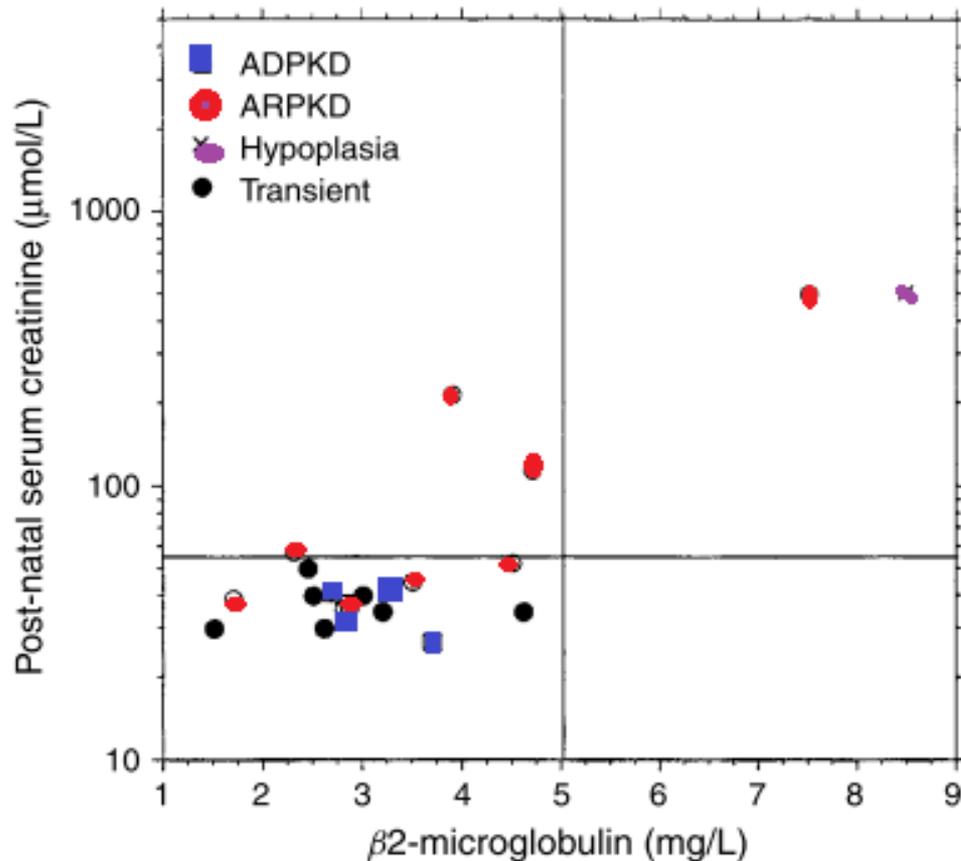
	N	Seuils retenus	Valeur- prédictive
Dommergues et al. (2000)	77	< 5 mg/L : bon > 5 mg/L mauvais	Spe 100 % Sen 67 %
Bökenkamp et al. (2001)	84	> 5.6 mg/l	Spe 85.5 %
Muller et al. (2004)	5		
Spaggiari et al. (2013)	3		
Spaggiari et al. (2016)	42	> 5 mg/L mauvais	Dosage séquentiel (24 et 32 SG) Spe 79 et 88 % Sen 64 et 96%

- Études conduites sur de petits nombres de patients
- Prélèvements effectués dans les  $\neq$  études à  $\neq$  stades de la gestion
- Critères de jugement variable: décès/creat post natale/clairance à 2 ans

Supérieure à l'étude des urines fœtales pour prédire la fonction rénale post natales dans les uropathies

## Critères biochimiques

# $\beta_2$ microglobuline sérique fœtale et polykystose



- Valeurs > 5 mg/l prédisent une insuffisance rénale post natale
- Valeurs normales de  $\beta_2$  n'exclut pas une insuffisance rénale post natale
- Mauvais marqueur pour les maladie kystiques

# Indications de la ponction?

## INDICATIONS ?

- Uropathie bilatérale
- Néphropathies

## PAS D'INDICATIONS

- Pyelectasie
- Uropathie unilatérale
- *Les résultats des examens n'influeront pas sur le devenir du foetus*

# Indications de la ponction?

## INDICATIONS

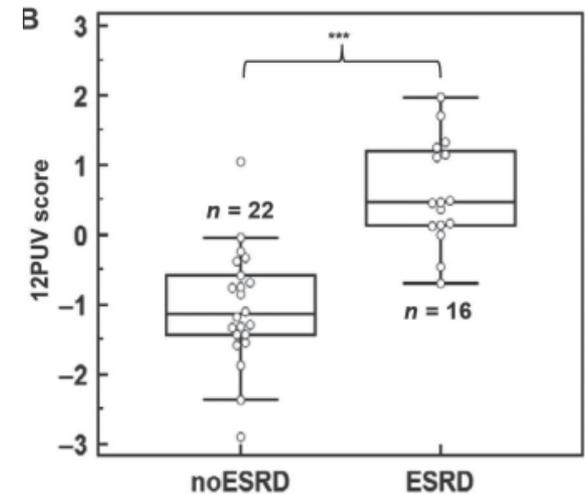
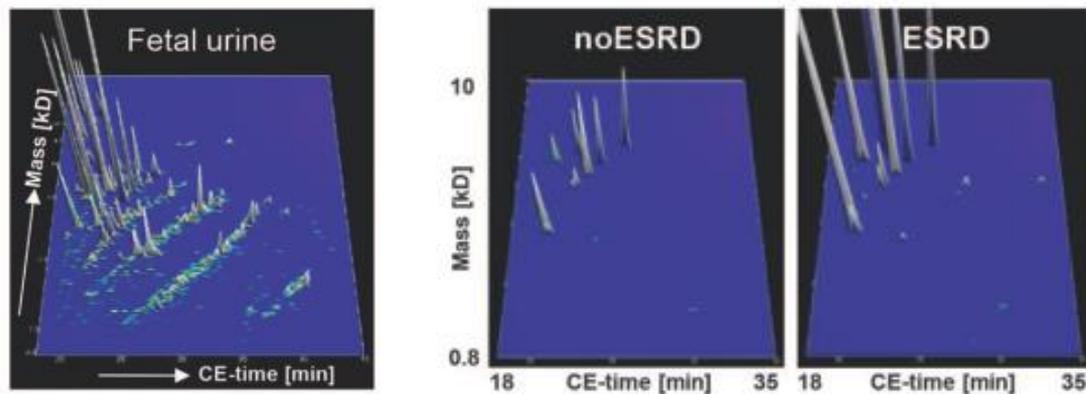
- Éléments échographiques discordants
- Éléments échographiques inquiétants
- Modification au cours de l'évolution
- Evaluation pré traitement in utero

Pour certains CPDPN : systématique avant IMG pour confirmation du mauvais pronostic échographique

## PAS D'INDICATIONS

- Éléments échographiques rassurants et concordants

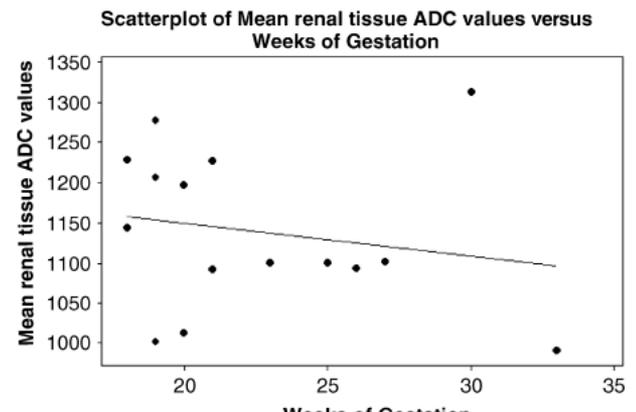
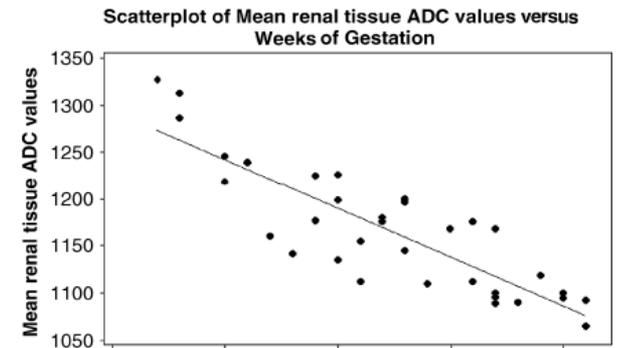
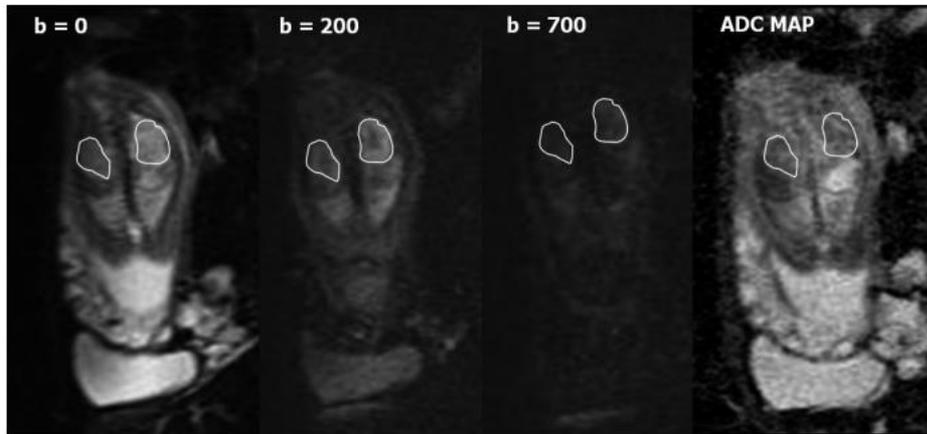
# Peptidome urinaire foetal



Clinical predictor	Sensitivity [95% CI] (%)	Specificity [95% CI] (%)	PPV [95% CI] (%)	NPV [95% CI] (%)
Fetal urine biochemistry				
12PUV	88 [66–98]	95 [80–100]	93 [74–99]	91 [78–97]

# IRM foetale

- Analyse morphologique
- Approche non invasive de la fonction rénale foetale? par mesure du coefficient apparent de diffusion, reflet de l'hydratation et la structure rénales



# En conclusion...

- ***Aucun critère isolément ne permet de prédire de façon certaine le pronostic rénal individuel***

Table 4 Proposed classification of fetal lower urinary tract obstruction (LUTO) according to severity

	<i>Stage I (mild LUTO)</i>	<i>Stage II (severe LUTO, with prenatal findings suggestive of preserved fetal renal function)</i>	<i>Stage III (severe LUTO, with prenatal findings suggestive of fetal abnormal renal function)</i>
Amount of amniotic fluid	Normal	Oligohydramnios or anhydramnios	Oligohydramnios, but usually anhydramnios
Echogenicity of fetal kidneys	Normal	Hyperechogenic	Hyperechogenic
Renal cortical cysts	Absent	Absent	Can be present
Renal dysplasia	Absent	Absent	Can be present
Fetal urinary biochemistry	Favorable	Favorable within three consecutive evaluations	Not favorable after three consecutive evaluations
Fetal intervention	Not indicated	Indicated to prevent pulmonary hypoplasia and severe renal impairment	May be indicated to prevent pulmonary hypoplasia but not postnatal renal impairment; further studies are necessary

The disease can progress from Stage I to Stage II and then to Stage III during pregnancy.

- Merci de votre attention...

