

CLAIRANCE DE LA CREATININE

Estimation du débit de filtration glomérulaire

DEFINITION - PHYSIOPATHOLOGIE

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est une diminution permanente du débit de filtration glomérulaire (DFG). Secondaire à une maladie rénale, elle aboutit à l'insuffisance rénale terminale. La détection précoce d'une atteinte rénale est essentielle à la mise en place de mesures visant à ralentir la progression de la maladie rénale. Or, c'est bien le DFG qui, témoignant d'une diminution de la surface totale de filtration en rapport avec la perte néphrogénique, est le marqueur le plus fidèle de toutes les fonctions assurées par le rein, endocrine, homéostatique et d'épuration.

Le diagnostic précoce de l'IRC a longtemps reposé sur le dosage de la créatininémie. Toutefois, ce paramètre est imparfait pour plusieurs raisons : la relation filtration glomérulaire-créatininémie n'est pas linéaire ; en outre, la créatinine dépend certes de la filtration glomérulaire, mais aussi de la masse musculaire et donc de la taille, du poids, du sexe et de l'âge d'un sujet. Elle est également influencée par de nombreux facteurs (régime alimentaire riche en viandes, interférences médicamenteuses, grossesse, prise de créatine). Enfin, la créatinine est normalement filtrée par le glomérule, puis sécrétée par le tubule rénal (10 à 40% selon les individus). Or, la proportion de créatinine sécrétée augmente au fur et à mesure que la filtration glomérulaire décroît. En insuffisance rénale, 90 % de la créatinine excrétée provient d'une sécrétion ; elle n'est plus alors un bon marqueur du DFG.

La mesure du DFG ne peut pas être directe. Elle fait appel à la notion de clairance rénale, qui signifie que, pour une substance uniquement et librement filtrée par le rein, la quantité excrétée dans l'urine (UV : produit de la concentration de cette substance dans l'urine U et du débit urinaire V), est égale à la quantité filtrée par le glomérule (P.DFG, produit de sa concentration plasmatique P et du DFG).

Ainsi, le DFG peut être calculé à partir du dosage plasmatique et urinaire de ces substances selon l'équation $DFG = UV/P$. Les marqueurs de filtration exogènes permettant la meilleure approche du DFG sont l'inuline, l'iohexol ou le chrome⁵¹-EDTA : ces substances n'étant ni métabolisées, ni sécrétées, ni réabsorbées par les tubules, leur clairance rénale est égale au DFG. Mais leur utilisation en pratique est limitée car elles requièrent une logistique lourde ; elles sont réservées à des situations cliniques particulières nécessitant une évaluation précise du DFG (*cf infra*).

En routine, l'évaluation du DFG fait appel à :

- la clairance urinaire de la créatinine, calculée à partir des résultats des dosages de la créatinine dans le plasma et les urines des 24 h.

$Cl_{Créat} = \text{créatinine urinaire (en } \mu\text{mol/l)} \times \text{débit urinaire (ml/min)} / \text{créatinine plasmatique (en } \mu\text{mol/l)}$.

Elle est globalement moins à même d'approcher la valeur réelle du DFG que les méthodes d'estimation, du fait de l'imprécision liée au recueil « complet » des urines de 24 heures.

- des formules permettant d'estimer le DFG à partir de la créatininémie et de paramètres cliniques simples. Les plus courantes sont la formule de Cockcroft et Gault, la formule du MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) et la formule du CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration*).

Les méthodes recommandées pour le dosage de la créatinine sont de préférence les méthodes enzymatiques, ou les méthodes de Jaffé « corrigées » pour les populations d'adultes, traçables à la méthode et aux matériaux de référence de niveau supérieur (IDMS).

■ La formule de Cockcroft et Gault :

$DFG(\text{ml/min}) = [(140 - \text{âge en années}) \times \text{poids (en kg)}] / \text{créatinine plasmatique en } \mu\text{mol/l} \times k$
 Avec $k = 1,23$ pour les hommes et $1,04$ pour les femmes
 Ou
 $= [(140 - \text{âge en années}) \times \text{poids (en kg)}] / 72 \times \text{créatinine plasmatique en mg/dl}$

Chez l'adulte, la normalisation à la surface corporelle améliore la performance de prédiction de l'équation mais elle nécessite de connaître la taille du patient.

$DFG (\text{ml/min}/1,73\text{m}^2) = [DFG ((\text{ml/min}) \times 1,73)] / Sc(\text{m}^2)$
 Avec $Sc (\text{m}^2) = [\text{poids (kg)} \times \text{taille (cm)} / 3600]^{0,5}$

La formule de Cockcroft et Gault n'est pas validée chez les patients obèses (index de masse corporelle $> 30 \text{ kg/m}^2$), chez les femmes enceintes, chez l'enfant, chez les personnes âgées de plus de 75 ans, et en cas de cirrhose décompensée avec ascite.

■ La formule de MDRD :

Dans cette équation, le poids n'intervient pas, ce qui peut être intéressant car il est souvent difficile de l'obtenir.

Formule de MDRD (simplifiée) :

$DFG (\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2) = 186 \times (\text{Créatinine plasmatique (mg/dl)}^{-1,154}) \times (\text{âge})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si sexe féminin}) \times (1,210 \text{ si sujet afro-américain})$, si la créatinine n'est pas standardisée ;

$DFG (\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2) = 175 \times (\text{Créatinine plasmatique (mg/dl)}^{-1,154}) \times (\text{âge})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si sexe féminin}) \times (1,210 \text{ si sujet afro-américain})$, si la créatinine est standardisée.

■ **L'équation CKD-EPI** DFG (ml/min/1,73 m²) = 141 x min (Créatinine plasmatique (mg/dl)/k,1) x max (creat/k,1)^{-1,209} x 0,993^{âge} x 1,018 si sexe féminin) x 1,159 si peau noire.

Homme : α = -0,411 et k = 0,9

Femme : α = -0,329 et k = 0,7

« Le facteur correctif ethnique de l'équation CKD-EPI n'est pas validé en France, des facteurs correctifs spécifiques sont en cours de validation ». (HAS décembre 2011).

« Pour permettre d'estimer le débit de filtration glomérulaire avec l'équation CKD-EPI, jugée plus performante dans le diagnostic précoce de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte, les dosages de créatininémie doivent être réalisés avec des méthodes traçables à l'IDMS. (...) Pour des raisons pratiques et pour faciliter le suivi des patients, la HAS recommande les techniques enzymatiques dans toutes les situations cliniques. » (HAS décembre 2011).

Chez l'enfant, la clairance de la créatinine peut être estimée par la formule de Schwartz :

DFG = k x taille (cm) / créatininémie (μmol/l) ou créatininémie x 8,84 si en mg/l

Avec :

k = 29 chez le nouveau-né prématuré

k = 40 chez le nouveau-né à terme et jusqu'à l'âge d'un an

k = 49 pour les enfants de 2 à 12 ans

k = 40 pour les filles de 13 à 21 ans

k = 62 pour les garçons de 13 à 21 ans

■ PERFORMANCES ET INTERETS COMPARES DE CES FORMULES

D'une manière générale, les performances de ces formules sont acceptables chez les sujets dont la production musculaire de créatinine est proche de la moyenne de celle de la population du même âge, sexe et poids.

La formule du MDRD a été validée pour les patients entre 18 et 70 ans ; elle est probablement valable aussi pour l'estimation du DFG au-delà de 70 ans. L'équation ne requiert pas le poids ; elle est normalisée pour 1,73 m² (surface corporelle moyenne chez l'adulte).

La comparaison de la formule du MDRD à la formule de Cockcroft-Gault a montré la supériorité du MDRD, après confrontation à la mesure de clairance de créatinine sur urines de 24 heures ; elle est en moyenne plus juste et plus précise que celle de Cockcroft et Gault.

L'HAS, dans ses recommandations de décembre 2011, préconise d'utiliser la formule de CKD-EPI, en situation de dépistage et de suivi de l'IRC dans une population adulte car elle est plus performante que les deux autres équations, en termes d'exactitude.

Selon le groupe de travail de la HAS (décembre 2011) : « Le diagnostic de l'IRC ne repose pas sur une valeur de créatininémie mais sur l'estimation du DFG par une équation validée.

Parmi les différentes équations, l'équation de Cockcroft-Gault ne doit plus être utilisée car elle reflète une clairance de la créatinine et pas le DFG et elle a été établie à partir de méthodes de dosage qui ne sont plus pratiquées actuellement (Jaffé non corrigé).

Aucune équation n'est actuellement validée dans certaines populations :

- patients âgés > 75 ans ;

- poids extrêmes et variations de la masse musculaire ;

- alimentation pauvre en protéines animales et patients dénutris.

Dans ces situations et/ou lorsque le besoin d'une mesure exacte du DFG est requis, le recours à la mesure du DFG par marqueur exogène peut être utile.

L'équation du CKD-EPI est plus précise que celle du MDRD et devrait remplacer cette dernière en usage clinique de routine. Dans l'attente de l'appropriation de cette nouvelle équation par les professionnels de santé, la formule MDRD peut être utilisée»

INDICATIONS DU DOSAGE

Une estimation du DFG est recommandée (recommandations de l'ANAES, septembre 2002) :

- Chez les patients ayant une anomalie rénale : protéinurie, hématurie, lithiase, uropathie, infections urinaires hautes récidivantes, néphropathie connue familiale ou non, suivi d'une insuffisance rénale aiguë réversible.

- Chez les patients ayant un risque de maladie rénale : diabète, hypertension artérielle, maladie athéromateuse, antécédents familiaux de néphropathie, insuffisance cardiaque, insuffisance hépatique, goutte, maladie systémique avec atteinte rénale potentielle (lupus, sclérodermie, amylose, sarcoïdose), prise au long cours ou régulière de médicaments néphrotoxiques (lithium, ciclosporine, tacrolimus, anti-inflammatoires non-stéroïdiens, anti-viraux, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, diurétiques, antalgiques).

- Dans certaines circonstances : avant et après la prescription d'aminosides, avant et après une chimiothérapie néphrotoxique (cisplatine et dérivés) ; en cas d'injection de produits de contraste iodés de haute osmolalité ; chez le sujet âgé, avant la prescription de médicaments à élimination rénale.

– Devant des anomalies cliniques ou biologiques extra-rénales : troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements), découverte d'une anémie normochrome, normocytaire arégénérative, anomalies du métabolisme phosphocalcique cliniques (tassements, fractures, douleurs osseuses) ou biologiques (hypo- ou hypercalcémie).

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION - TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Poids (si utilisation de la formule de Cockcroft et Gault, qui n'est toutefois plus recommandée), âge ?

Prenez-vous un traitement médicamenteux ? Si oui, lequel ?

Chez une femme : êtes-vous enceinte ?

Si recueil des urines de 24 h : noter précisément la diurèse.

METHODES DE DOSAGE

Techniques chimiques (Jaffé, à l'acide 3,5-dinitrobenzoïque); techniques enzymatiques (à l'amidohydrolase, créatinine désaminase).

Les recommandations internationales (*National Kidney Disease Education Program*) sont d'effectuer une calibration en plusieurs points (au moins 3) dont un point dans les valeurs normales (entre 50 et 100 $\mu\text{mol/l}$), avec un calibrant standardisé en spectrométrie de masse (IDMS). Concernant la précision des dosages, les recommandations américaines sont une imprécision totale incluant la variabilité inter-laboratoire < 8 % pour une créatinine de 88,4 $\mu\text{mol/l}$ et un biais (différence par rapport à la référence) < 5 %. Pour répondre à ces critères, il faut privilégier les méthodes enzymatiques.

VALEURS DE REFERENCE

	ml/min/1,73 m ²
Nouveau-né (< 8jours)	20 – 50
Nouveau-né (= 8jours)	40 – 65
Nourrisson (< 3mois)	50 – 80
Nourrisson (3 à 12 mois)	65 – 110
Enfant-Adolescent	90 – 140
Adulte Femme (20–40ans)	90 – 130
Adulte Homme (20–40ans)	100-140

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

La créatininémie augmente physiologiquement avec l'âge ; elle varie en fonction de l'apport alimentaire protidique, de la masse musculaire et de l'exercice musculaire. Elle est abaissée au cours des premiers mois de la grossesse et chez les patients dont la masse musculaire diminue.

■ VARIATIONS PATHOLOGIQUES

Une classification de l'insuffisance rénale et de la sévérité des maladies rénales, fondée sur le DFG, a été proposée en France par l'ANAES en 2002.

Stades	Définitions	DFG (ml/min/1,73 m ²)
1	Maladie rénale chronique* avec DFG ≥ 60	≥ 60
2	Insuffisance rénale modérée	30 – 59
3	Insuffisance rénale sévère	15 – 29
4	Insuffisance rénale terminale**	< 15

* marqueurs d'atteinte rénale (cf infra) datant de plus de 3 mois.

**Le caractère terminal de l'insuffisance rénale se définit par une clairance de la créatinine estimée < 15 ml/min/1,73 m², indépendamment du début du traitement de suppléance (dialyse ou transplantation).

- Les patients ayant un DFG < 60 ml/min/1,73m² ont une insuffisance rénale indiscutable, qu'il y ait ou non des marqueurs d'atteinte rénale associés.

- Les patients dont le DFG est compris entre 60 et 90 ml/min/1,73 m², avec marqueurs d'atteinte rénale persistant plus de 3 mois, sont considérés comme porteurs de maladie rénale chronique. En l'absence de marqueurs d'atteinte rénale, ils devront bénéficier d'une surveillance de la fonction rénale et des marqueurs d'atteinte rénale (données insuffisantes pour porter le diagnostic d'insuffisance rénale ou de maladie rénale chronique).

Les marqueurs d'atteinte rénale sont :

- Microalbuminurie : 20 à 200 $\mu\text{g/min}$ ou 30 à 300 mg/24 heures ou albuminurie/créatininurie > 2mg/mmol

- Protéinurie > 300 mg/24 heures ou protéinurie/créatininurie > 200mg/g

- Hématurie > 10 hématies/mm³ ou > 10000/ml

- Leucocyturie > 10 GB/mm³ ou > 10000/ml

- Échographie : asymétrie de taille, contours bosselés, reins de petite taille ou gros reins polykystiques, néphrocalcinose, calcul, hydronéphrose.

Chez l'enfant de plus de 2 mois, une clairance de la créatinine calculée selon la formule de Schwartz < 60–70 ml/min/1,73m² correspond à une insuffisance rénale débutante.

En cas de découverte d'une insuffisance rénale, il convient de :

- Confirmer la réalité de l'anomalie en recherchant les facteurs de variation de la créatininémie : interférences liées à d'autres substances, médicamenteuses ou non, à la prise de médicaments affectant la sécrétion tubulaire de créatinine (cimétidine, triméthoprim), ou aux circonstances du dosage. En cas de doute, une seconde estimation du DFG est recommandée (même méthode de dosage, si possible, même laboratoire). Si le doute persiste, une mesure du DFG est recommandée.

- Éliminer une insuffisance rénale aiguë et affirmer le caractère chronique de l'insuffisance rénale. Penser notamment aux étiologies médicamenteuses de l'insuffisance rénale aiguë (produits de contraste iodés, aminosides, anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II...). L'insuffisance rénale est dite chronique lorsqu'elle persiste depuis au moins 3 mois et est irréversible.

- Préciser le diagnostic étiologique : repose sur l'interrogatoire, l'examen clinique et les examens paracliniques.

POUR EN SAVOIR PLUS

■ ANAES, *Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte*, septembre 2002, www.anaes.fr.

■ *Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate with Standardized Serum Creatinine Values*, Clin Chem, 2007 Apr;53(4):766-772.

■ G.L. Myers, W.G. Miller, J. Coresh, J. Fleming, N. Greenberg, T. Greene, T. Hostetter, A.S. Levey, M. Panteghini, M. Welch, and J.H. Eckfeldt. *Recommendations for improving serum creatinine measurement: A report from the laboratory working group of the National Kidney Disease Education Program*. Clin Chem 2006;52:5-18.

■ Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG, Rahman M, Deysher AE, Zhang YL, Schmid CH, Levey AS., *Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population*. J Am Soc Nephrol 2007;18(10):2749-2757.

■ Fabre EE., Raynaud-Simon A., Golmard J-L., Gourgouillon N., Beaudoux J-L., Nivet Antoine V. *Intérêts et limites de l'estimation du débit de filtration glomérulaire avec des formules qui utilisent la créatinine ou la cystatine C dans une population âgée dénutrie*. Biotribune 2010;35:26-30.

■ Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., et al, for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). *A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate*, Annals of Internal Medicine 2009;150(9):604-613.

■ www.has.fr *Evaluation du débit de filtration glomérulaire et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte*. Décembre 2011.
