

L'estimation de la filtration glomérulaire en 2014 : intérêts et limites des tests et formules

Estimation of the glomerular filtration rate in 2014 by tests and equations : strengths and weaknesses

J.-M. Hougardy¹, P. Delanaye², A. Le Moine¹ et J. Nortier¹

Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation rénale, ¹Hôpital Erasme, ²Université de Liège, C.H.U. Sart Tilman, Liège

RESUME

Estimer le débit de filtration glomérulaire (DFG) avec précision est un objectif d'intérêt clinique, de recherche et de santé publique. Le lien solide entre perte progressive de la fonction rénale et excès de morbi-mortalité souligne l'importance du diagnostic et du suivi des maladies rénales. La créatinine est le biomarqueur le plus utilisé pour évaluer le DFG. En raison de déterminants indépendants du DFG, il est nécessaire d'intégrer la créatininémie dans des équations pondérant pour ces principaux facteurs comme l'âge et le sexe. L'équation CKD-EPI 2009 est recommandée en 1^{re} intention pour estimer le DFG dans la population générale. Elle devrait donc supplanter l'équation MDRD qui surestime la prévalence de maladie rénale chronique pour les DFG avoisinant 60 ml/min. Cependant, de nombreuses questions persistent sur la précision d'estimation du DFG dans des situations particulières comme les extrêmes d'âge et de corpulence. L'identification de biomarqueurs, moins influencés par des facteurs indépendants du DFG, est un enjeu important. Parmi ceux-ci, la cystatine-C offre un gain de précision lorsqu'elle est combinée à la créatinine (par exemple : équation CKD-EPI 2012), mais sa place en routine reste à déterminer et son usage est limité.

En conclusion, aucun biomarqueur ou même équation n'évalue précisément le DFG pour toutes les populations et toutes les situations cliniques. Les limites de la précision reposent à la fois sur les caractéristiques du biomarqueur, du niveau de DFG lui-même, mais aussi de la méthode de mesure. Il reste donc essentiel d'interpréter le DFG estimé selon les limites et avantages de l'équation renseignée.

Rev Med Brux 2014 ; 35 : 250-7

ABSTRACT

The accurate estimation of the glomerular filtration rate (GFR) is a goal of multiple interests regarding clinical, research and public health aspects. The strong relationship between progressive loss of renal function and mortality underlines the need for early diagnosis and close follow-up of renal diseases. Creatinine is the commonest biomarker of GFR in use. By reason of non-renal determinants of GFR, it is required to integrate creatinine values within equations that take in account its most important determinants (i.e. age, sex). The CKD-EPI 2009 equation is now recommended as the first line equation to estimate GFR within the general population. In this indication, it should replace MDRD that tends to overestimate the prevalence of stage 3 chronic kidney disease with GFR around 60 ml/min. However, many questions remain about the accuracy of GFR equations in specific situations such as extremes of age or body weight. The identification of new biomarkers, less determined by non-renal determinants, is of importance. Among these biomarkers, cystatin-C is more accurate to estimate GFR when it is combined to creatinine (i.e. equation CKD-EPI 2012). However the indications for using cystatin-C instead of creatinine alone are still unclear and its use remains limited in routine practice. In conclusion, neither biomarker nor equation gives an accurate estimation for the whole range of GFR and for all patient populations. Limits of prediction are relying on both biomarker's properties and the range of GFR that is concerned, but also rely on the measurement methods. Therefore, it is crucial to interpret the estimated GFR according to the strengths and weaknesses of the equation in use.

Rev Med Brux 2014 ; 35 : 250-7

Key words : glomerular filtration rate, CKD-EPI, MDRD

INTRODUCTION

Estimer précisément le débit de filtration glomérulaire (DFG) en tant que corrélat de fonction rénale est depuis longtemps un objectif d'intérêt clinique, mais aussi de recherche médicale et de santé publique. De nombreuses études démontrent le lien entre la baisse progressive du DFG et l'excès de morbi-mortalité. Ces études illustrent l'importance du diagnostic et du suivi des maladies rénales, qu'elles soient aiguës ou chroniques¹. Outre son utilité pour le suivi de la maladie rénale chronique (MRC), définie par le niveau de DFG et la protéinurie (tableau 1)¹, l'estimation du DFG est une aide à l'indication de dialyse dans les stades terminaux, même si dans ce cas, d'autres paramètres pondèrent cette décision clinique. De plus, il est nécessaire d'estimer le DFG pour adapter la posologie des médicaments. Des imprécisions dans l'estimation du DFG au cours de ces différentes indications peuvent amener à des erreurs diagnostiques ou pronostiques (par exemple, sur ou sous-estimation de la prévalence de MRC). L'adéquation de la posologie médicamenteuse au DFG repose également sur sa précision d'estimation et des erreurs d'estimation peuvent amener à délivrer des posologies inadéquates. Ceci est particulièrement vrai pour des drogues à spectre thérapeutique étroit avec un risque élevé d'effets secondaires toxiques (par exemple : chimiothérapie, antibiothérapie), mais peut concerner bien d'autres classes médicamenteuses.

Estimer le DFG, plutôt que le mesurer, reste difficile, mais nécessaire dans beaucoup de situations cliniques. En effet, la mesure précise et répétée du DFG est impossible au quotidien. L'apport de différentes méthodes de référence (par exemple, isotopiques) n'est jamais que ponctuel, car souvent peu accessible dans un contexte clinique normal. Ceci justifie la recherche de biomarqueur reflétant au mieux le DFG et la mise au point d'équations permettant de l'estimer avec la meilleure précision possible dans la population d'intérêt.

Pour cette raison, il est important pour le prescripteur de se rappeler que la valeur estimée du DFG doit être interprétée en tenant compte du rationnel physiologique justifiant le choix du biomarqueur, des caractéristiques de la population initiale, mais aussi de la méthode de mesure prise comme référence. Si la plupart des équations se basent sur la créatinine plasmatique, d'autres biomarqueurs (par exemple, cystatine-C [Cys-C]) peuvent être intégrés pour gagner en précision dans certaines populations données (par exemple : suspicion de MRC débutante).

Deux principaux types d'équations se distinguent de ces observations : 1) les équations de 1^{re} ligne qui ont pour but de détecter la chute du DFG au sein de la population générale (par exemple : CKD-EPI 2009, MDRD) et 2) les équations mises au point pour confirmer une MRC en cas de doutes et d'impossibilité de mesures (équations de 2^e ligne comme CKD-EPI 2012 combinant Cys-C et créatinine plasmatique). A l'heure actuelle, deux grandes équations de 1^{re} ligne ont dominé les dernières décades dans l'évaluation du DFG. Toutes deux se basent sur la créatinine plasmatique en tant que biomarqueur de fonction rénale. Il s'agit de MDRD et de CKD-EPI 2009 en raison de leur facilité d'application, de précision et de leur méthodologie robuste.

FORCE ET FAIBLESSE DE LA CREATININE COMME MARQUEUR DE DFG

Le biomarqueur idéal du DFG est un élément inerte, de poids moléculaire modeste (< 20 kDa) et faiblement lié aux protéines plasmatiques. Ces caractéristiques doivent lui permettre une filtration glomérulaire intégrale. De plus, celui-ci ne doit être ni réabsorbé ni sécrété par les tubules, ni métabolisé par le rein. Malheureusement, les biomarqueurs possédant ces caractéristiques sont artificiels (par exemple : inuline, iothalamate, ⁵¹Cr-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA, Iohexol) et leur accessibilité est souvent limitée. Pour cette

Tableau 1 : Sévérité de la maladie rénale chronique en fonction du DFG et de l'albuminurie¹.

				Catégories selon l'albuminurie (mg/g)*		
				A1	A2	A3
				Normal/discrète	Modérée	Sévère
				10-29	30-299	> 300
Catégories de DFG (ml/min/1,73m ²)	G1	Elevé, optimal	90+	12 si MRC	12	6
	G2	Légère	60-89	12 si MRC	12	6
	G3a	Légère à modérée	45-59	12	6	4
	G3b	Modérée à sévère	30-44	6	4	4
	G4	Sévère	15-29	4	4	≤ 3
	G5	Terminale	< 15	≤ 3	≤ 3	≤ 3

*sur un échantillon prélevé au départ des 1^{res} urines matinales ; les fréquences recommandées pour le monitoring (en mois) sont reprises dans les cases correspondantes à la catégorie.

raison, les biomarqueurs naturellement produits par le métabolisme (" endogènes " comme la créatinine, la Cys-C, la bêta-2-microglobuline, la bêta-trace protein) et approchant au maximum ces caractéristiques ont une grande utilité. Parmi ceux-ci, la créatinine, métabolite de bas poids moléculaire (113 Da), est le biomarqueur le plus ancien. Si l'on se base sur les travaux de Rehberg et collaborateurs en 1926, et plus tard de Shannon JA en 1935, l'intérêt pour la créatinine plasmatique comme biomarqueur de la fonction rénale remonte à presque 90 ans^{2,3}. Autant d'années après, les raisons du succès de la créatinine restent son caractère endogène à production relativement constante d'une part et la facilité et le faible coût de son dosage d'autre part. Cependant, utiliser la créatinine plasmatique comme biomarqueur de fonction rénale comporte des inconvénients. Ils sont principalement liés aux déterminants indépendants (" extrarénaux ") du DFG, qu'aucun autre biomarqueur endogène, même récent, n'a pu contourner complètement jusqu'à présent. De manière générale, les déterminants extrarénaux du DFG dépendent de la génération du biomarqueur (par exemple : source cellulaire, vitesse de génération) et des voies d'élimination de celui-ci (tubulaires ou extrarénales) ainsi que des variations aiguës du volume de distribution de ce même biomarqueur (figure).

Il est indispensable de reconnaître la dépendance de la créatinine plasmatique à la masse musculaire et ses déterminants constitutionnels (par exemple : âge, sexe, race). Si les équations, permettant un rapport automatique de valeurs de DFG par le laboratoire, peuvent aisément tenir compte de l'âge et du sexe, elles ne peuvent intégrer aussi facilement un facteur pondérant pour la race et encore moins pour les variations de régime alimentaire. Par exemple, le facteur correctif pour la race afro-américaine que l'on retrouve dans les équations MDRD et CKD-EPI n'est pas validé

pour des régions différentes que les USA et ne devrait pas être appliqué ailleurs (revu dans la référence 4). De plus, les équations utilisant la créatinine et calculées automatiquement ne tiennent pas compte des caractéristiques particulières comme les extrêmes d'âge et de corpulence, la grossesse, la malnutrition, etc. L'alimentation, particulièrement celle composée de plats étuvés riches en créatine (par exemple : volaille, blanquette de veau, carbonnades de bœuf) ou pauvres en protéines d'origine animale (par exemple, régimes végétariens), peut influencer la créatinine plasmatique de 10-15 %, voire même 100 % dans certains cas (figure)⁵.

La sécrétion tubulaire proximale de créatinine fait surestimer le DFG lorsqu'il est évalué par la mesure de la clairance urinaire de créatinine (par exemple, traditionnelle collecte d'urines pendant 24 h) (figure). En effet, l'inhibition de la sécrétion de créatinine par la cimétidine peut faire chuter le rapport de clairance entre la créatinine et l'inuline jusqu'à 40 %⁶. Il est aussi important de souligner que cette contribution tubulaire à la sécrétion de créatinine augmente significativement en fonction du degré de sévérité de la MRC⁶. Comme on ne peut pas facilement déterminer le degré de contribution tubulaire à la clairance urinaire de créatinine, celle-ci n'est pas un outil précis d'évaluation du DFG et ce d'autant plus que la MRC est avancée. De plus, les erreurs de récoltes et la variabilité intra-individuelle de l'excrétion de créatinine rendent la clairance urinaire de créatinine très imprécise. Par conséquent, la mesure de clairance urinaire de créatinine n'est plus recommandée pour estimer le DFG par les recommandations internationales.

Enfin, en sus des déterminants " constitutionnels ", les variations aiguës du volume de distribution (par exemple : état de choc, infection sévère) rendent illusoire l'estimation précise du DFG par une équation basée sur la créatinine et établie dans des conditions stables (par exemple : MRC). De même, les variations aiguës de la fonction rénale (insuffisance rénale aiguë ou *acute kidney injury*) rendent très peu précise l'estimation du DFG par les équations classiques. Dans ces différents cas de figure, il est plus adapté d'interpréter les incréments absolus (+0,3 mg/dl ou +0,5 mg/dl) ou relatifs (x 1,5, x 2, x 3) de la créatininémie de référence^{7,8}.

METHODES DE MESURE DE LA CONCENTRATION PLASMATIQUE DE CREATININE

Aux défauts liés aux possibles sources exogènes, de constance de concentration plasmatique et de sécrétion tubulaire de créatinine, il est nécessaire d'ajouter les variations possibles liées à la méthode de mesure. Deux méthodes principales restent utilisées de nos jours : la méthode colorimétrique compensée dite de " Jaffe " et la méthode, plus récente, dite " enzymatique ". Ces deux méthodes se distinguent notamment par la précision. Différents facteurs peuvent perturber la mesure au cours de la méthode de Jaffe (interférence avec des protéines, le glucose,

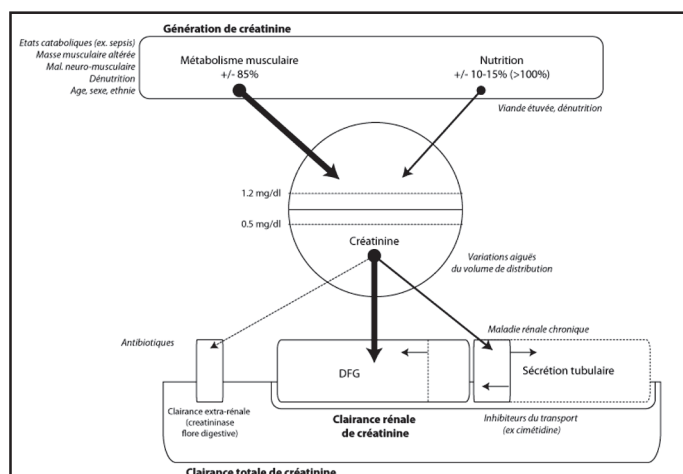


Figure : Déterminants principaux de la clairance de créatinine. La génération de créatinine dépend essentiellement du métabolisme musculaire et ses voies d'élimination, du DFG ainsi que de la sécrétion tubulaire. En cas de MRC, le DFG chute et la sécrétion tubulaire augmente, entraînant une erreur dans l'estimation du DFG par la clairance urinaire de créatinine (voir texte). Les principaux facteurs qui influencent les processus de génération ou de clairance de créatinine sont repris en italique.

l'acétoacétate, le pyruvate, l'acide ascorbique, la bilirubine, etc.). Celle-ci peut donc manquer de précision dans des conditions particulières (par exemple : hyperbilirubinémie franche du patient cirrhotique). La standardisation de la méthode de dosage permet une comparaison aisée entre différents laboratoires. Cette standardisation est réalisée par une méthode très précise comme la spectrométrie de masse par dilution isotopique (ou " IDMS " pour *Isotope Dilution Mass Spectrometry*). A noter que la méthode enzymatique est plus coûteuse avec un impact économique important en cas d'utilisation à large échelle comme pour le dosage de la créatinine. Par conséquent, la très grande majorité des laboratoires belges utilisent la méthode de Jaffe avec une standardisation IDMS.

UTILISATION DE LA CREATININE COMME ELEMENT D'EQUATION DEFINISSANT LE DFG

Utiliser la créatinine seule pour définir le DFG n'est pas recommandé en raison de différents arguments : 1) la relation qui existe entre la créatininémie et le DFG est non-linéaire (curviligne). De petites variations de créatininémie vont refléter d'importantes chutes de DFG lors de valeurs élevées de DFG. A l'inverse, il faudra une grande variation de créatininémie à des valeurs basses de DFG pour refléter une chute significative de DFG ; 2) la créatininémie ne renseignera pas la même valeur de DFG en fonction du sexe, de l'âge et de l'ethnie. Par exemple, Levey et collaborateurs ont illustré ce propos en démontrant que pour un même DFG chez un sujet de 60 ans, la créatininémie pouvait augmenter de 50 % chez le sujet mâle afro-américain par rapport à une patiente européenne¹⁰. Il est donc indispensable d'intégrer ces différents paramètres au sein d'équations afin de pouvoir comparer des valeurs de DFG entre elles et de permettre la classification correcte des

patients selon les différents stades de MRC.

Principales équations estimant le DFG sur base de la créatinine

De nombreuses équations de régression tentent d'intégrer les déterminants non rénaux du DFG aux côtés d'un (voire de plusieurs) biomarqueur endogène de filtration. De ce point de vue, les équations établies doivent idéalement satisfaire le critère de qualité recommandé par les directives KDOQI en 2002¹¹. Celui-ci est d'atteindre une marge d'exactitude de 30 % du DFG estimé par rapport au DFG mesuré, et ce, pour > 90 % des patients inclus dans la cohorte de validation ($P_{30} > 90\%$)¹¹. Malheureusement, en dehors des équations récentes combinant la créatinine à un autre marqueur de la filtration glomérulaire, la Cys-C, peu d'équations satisfont ce critère de qualité.

Ainsi, on rapporte les 1^{res} équations d'estimations du DFG aux années 70 avec Jelliffe-Wright et Cockcroft-Gault^{12,13} (tableau 2). D'autres équations ont été publiées dans les années 70-80 afin de tenir compte de spécificités telles que celles de la population pédiatrique¹⁴ ou de la population obèse¹⁵. Certains auteurs ont proposé d'améliorer la précision de ces équations en corrigeant pour la surface corporelle ou la balance hydrique dans certains contextes (obésité et patients de soins intensifs respectivement), mais l'intérêt de ces facteurs correctifs reste limité, voire discutable¹⁸. Il a fallu attendre 1999 et les travaux de Levey et collaborateurs pour voir publier une équation performante pour estimer le DFG chez le patient MRC (DFG moyen < 60 ml/min)¹⁹. Dix ans plus tard, l'équation CKD-EPI 2009 a été proposée afin d'étendre la précision d'estimation à des DFG entre 60 et 90 ml/min/1,73m² (tableau 2)²⁰. Depuis, la recherche pour de nouvelles équations plus adaptées à certaines populations (par exemple : pédiatrique, gériatrique)

Tableau 2 : Principales équations de DFG chez l'adulte.		
Equation	Formule	Principale indication
Cockcroft-Gault	$((140 - \text{Age}) \times \text{Poids (kg)} \times [0,85 \text{ si femme}]) / (72 \times P_{Cr} \text{ (mg/dl)})$	N'est plus recommandée
MDRD 1999	$186,3 \times P_{Cr}^{-1,154} \text{ (mg/dl)} \times \text{Age}^{-0,203} \text{ (années)} \times [0,742 \text{ si femme}] \times [1,212 \text{ si Afro-Américain}]$	Suivi de la fonction rénale en cas de MRC (2 ^e intention après CKD-EPI 2009 ; voir texte)
MDRD 2006 (traçable IDMS)	$175 \times P_{Cr}^{-1,154} \text{ (mg/dl)} \times \text{Age}^{-0,203} \text{ (années)} \times [0,742 \text{ si femme}] \times [1,212 \text{ si Afro-Américain}]$	
CKD-EPI 2009 (créatinine seule)	$141 \times \min(P_{Cr}/k, 1)^a \times \max(P_{Cr}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{âge}} \times [1,018 \text{ si femme}] \times [1,159 \text{ si Afro-Américain}]$ où $k = 0,7$ si femme et $0,9$ si homme ; $a = -0,329$ si femme ou $-0,411$ si homme	Détection et suivi de la fonction rénale dans la population générale (équation de 1 ^{ère} intention)
CKD-EPI 2012 (créatinine et cystatine-C)	$135 \times \min(P_{Cr}/k, 1)^a \times \max(P_{Cr}/k, 1)^{-1,209} \times \min(P_{Cys}/k, 1)^{-0,375} \times \max(P_{Cys}/k, 1)^{-0,711} \times 0,995^{\text{âge}} \times [0,969 \text{ si femme}] \times [1,08 \text{ si Afro-Américain}]$ où $k = 0,7$ si femme et $0,9$ si homme ; $a = -0,248$ si femme ou $-0,207$ si homme	Absence de consensus actuel (voir texte)
BIS-1	$3,736 \times P_{Cr}^{-0,87} \times \text{âge}^{-0,95} \times [0,82 \text{ si femme}]$	Population gériatrique (voir texte)
BIS-2	$767 \times P_{Cys}^{-0,61} \times P_{Cr}^{-0,40} \times \text{âge}^{-0,57} \times [0,87 \text{ si femme}]$	

continue. Par exemple, Schaeffner et collaborateurs ont récemment publié différentes équations spécifiques aux patients gériatriques se basant notamment sur la créatinine (BIS-1 et BIS-2)²¹.

L'équation de Cockcroft-Gault

L'équation la plus connue et la plus utilisée avant l'équation MDRD est celle établie par Cockcroft-Gault (CG) en 1976¹². Selon nos critères actuels, sa force méthodologique reste très limitée pour différentes raisons : 1) l'équation de CG se base sur une population limitée à 249 sujets dont une très grande majorité (96 %) sont des sujets européens masculins d'âge et d'indice de masse corporelle inconnus ; 2) la correction proposée pour les femmes (DFG x 0,85) résulte aussi d'une estimation et non d'une véritable validation ; 3) la méthode de détermination de la concentration plasmatique de créatinine n'était pas standardisée et est obsolète ; 4) l'équation de CG a été corrélée à la clairance urinaire de créatinine et non à une méthode de référence de mesure de DFG (par exemple : inuline, iothalamate, Cr-EDTA, etc.), la rendant influencée par la sécrétion tubulaire de créatinine ; 5) enfin l'introduction de l'âge et du poids comme déterminants de la créatininémie leur attribue trop d'importance en cas d'extrêmes d'âge ou de poids corporel. De ce point de vue, tenter d'incorporer une correction pour la surface corporelle dans l'équation entraîne *de facto* une double pondération du facteur poids, source d'erreur supplémentaire. La correction pour la surface corporelle n'est donc pas utile⁴. Pour ces différentes raisons, les directives internationales KDIGO ont statué pour l'abandon de l'équation de CG en faveur de l'équation CKD-EPI 2009 pour estimer la filtration glomérulaire dans la population générale¹.

L'équation MDRD

MDRD est une équation robuste, établie pour évaluer le DFG chez les patients MRC (< 60 ml/min). L'équation MDRD permet de corréliser la créatininémie, mesurée par une méthode traçable IDMS (2^e version en 2006²²), au DFG mesuré par la clairance urinaire de l'iothalamate. En intégrant l'âge, le sexe et l'ethnie, l'équation MDRD intègre les déterminants extrarénaux principaux de la créatininémie. Elle a été établie dans une cohorte initiale de 168 patients (40 % de femmes et 12 % de sujets afro-américains) présentant une MRC de stade 3a ou plus sévère (DFG moyen de 40 +/- 21 ml/min/1,73m²). Elle est donc idéale pour le suivi du DFG chez les patients MRC de stade 3a (< 60 ml/min/1,73m²) ou plus sévère. Dans sa dernière version (2006), l'équation MDRD a été comparée à l'équation de CG dans différentes populations (par exemple : patients diabétiques, transplantés rénaux), démontrant sa supériorité en termes de précision (P₃₀ 83 % vs 69 %) et de concordance avec le DFG mesuré (78 % vs 73 %)^{23,24}. Dans l'usage quotidien de MDRD, il est important de savoir que le facteur correctif introduit pour la race afro-américaine (x 1,21) n'a pas été validé pour les populations à peau noire d'autres pays que les Etats-Unis (par exemple : Afrique, Europe,

Caraïbe, Australie)⁴. Ce facteur correctif ne devrait donc pas être utilisé et/ou renseigné de manière automatisée par les laboratoires. D'autres limitations de l'équation MDRD sont également à prendre en compte : 1) ayant été validée pour une population de patients MRC, MDRD sous-estime significativement le DFG pour les valeurs > 60 ml/min/1,73m². Ceci en fait son principal défaut, par conséquent, toute valeur de MDRD > 60 ml/min/1,73m² ne devrait pas être renseignée sans précaution d'interprétation, avec le corollaire de surestimer la véritable fréquence de MRC de stades 2 et 3 dans la population générale ; 2) comme beaucoup d'équations, MDRD se base sur la créatinine plasmatique et en présente donc nécessairement les inconvénients inhérents à ses déterminants non rénaux et à la variabilité intrinsèque à la méthode de mesure ; 3) MDRD ne peut être utilisée dans les situations qui diffèrent de la population de base ayant servi à l'établissement de cette équation. Elle n'est donc pas recommandée pour les enfants, les patients âgés (> 75 ans), les femmes enceintes ou les situations aiguës.

L'équation du consortium CKD-EPI (2009)

Proposée en 2009 par Levey et collaborateurs, auteurs de l'équation MDRD, CKD-EPI (2009) avait pour but de corriger la sous-estimation systématique de MDRD des valeurs de DFG > 60 ml/min²⁰. Pour ce faire, les auteurs ont regroupé les données issues de nombreuses cohortes (N = 26), et constitué 2 cohortes de validation interne (N = 5.504) et externe (N = 3.896) en incluant les données issues de l'étude MDRD. La créatininémie, mesurée par une méthode traçable IDMS, a été corrélée à la clairance d'iothalamate dans la cohorte de validation interne. La plupart des sujets inclus avec un DFG > 60 ml/min étaient des donneurs potentiels de rein. Afin de pouvoir estimer avec plus de précision le DFG élevé, l'équation CKD-EPI 2009 propose des coefficients différents appliqués à la créatininémie selon qu'elle soit élevée (coefficient - 1.209) ou basse (coefficient de valeurs inférieures). Par comparaison, l'équation MDRD applique un coefficient constant à la créatininémie (-1.154). Cette pondération différentielle spécifique à l'équation CKD-EPI (2009) permet de réduire le biais de l'équation MDRD pour des DFG > 60 ml/min. Le risque de considérer erronément un patient comme ayant une MRC de stade 3a est réduit de +/- 35 %²³. Cependant, la précision globale (regroupant tous les niveaux DFG) de l'équation CKD-EPI 2009 ne se différencie pas tellement de l'équation MDRD (P30 84 vs 81 %)²³. En effet, pour des DFG bas (< 60 ml/min), tant la précision que l'exactitude de mesure sont comparables à MDRD, même si l'équation CKD-EPI (2009) a tendance à surestimer quelque peu le DFG chez le patient MRC ou le patient transplanté rénal⁴.

En 2012, il a été proposé pour ces différentes raisons d'utiliser CKD-EPI à l'échelle de la population générale¹. Cependant, il est important de souligner que ni l'équation CKD-EPI ni MDRD ne sont optimales pour toutes les populations et pour toutes les valeurs de

DFG. Par conséquent, l'utilisation d'une équation pour le patient tout-venant résulte d'un compromis sur la précision afin de permettre une performance acceptable à tous les niveaux de DFG²⁵. Par exemple, aucune équation n'est précise dans l'estimation et la détection de l'hyperfiltration qui peut également avoir des conséquences cliniques²⁶. Il est donc important que le prescripteur puisse également tenir compte des limites de ces formules dans l'évaluation du véritable DFG du patient.

Equation BIS-1

Le résultat issu de l'équation de CG est fortement influencé par l'âge. Il en résulte une imprécision et un risque élevé de surestimation du DFG chez le patient gériatrique. Cette tendance à surestimer le DFG chez la personne de plus de 70 ans est commune à toutes les équations habituellement utilisées (MDRD, CDK-EPI 2009)²¹. L'impact de cette erreur d'estimation peut entraîner une mauvaise catégorisation de la MRC d'une part, mais aussi une mauvaise adaptation de la posologie des drogues à clairance rénale et donc un risque de surdosage et d'effets secondaires plus importants. Cette erreur systématique est à l'origine d'une nouvelle équation, toujours basée sur la créatinine plasmatique, plus précise et spécifique à la population gériatrique (BIS-1)²¹. Celle-ci minimise ces risques de mauvaise classification pour la MRC et de surestimation du DFG en général. Cependant, même si elle mérite une attention particulière, l'équation BIS-1, n'est pas encore recommandée par les recommandations internationales car trop récente.

UTILISATION D'UN BIOMARQUEUR ENDOGENE DE DFG DIFFERENT DE LA CREATININE ?

De nombreuses études se sont attachées à mettre au point un biomarqueur plus performant que la créatinine pour estimer le DFG. Une revue systématique de ces biomarqueurs n'est pas l'objet de cette revue, mais la cystatine C (Cys-C) mérite une attention particulière en raison des performances atteintes par sa combinaison avec la créatinine pour estimer le DFG et les risques de morbi-mortalité²⁷. La Cys-C est une enzyme de 13.26 kDa, de type sérine-protéase, exprimée par toutes les cellules nucléées et dont l'expression constante dépend d'un gène ménage. En raison de ces caractéristiques, la Cys-C est nettement moins influencée par la masse musculaire ou la race. Elle fut initialement décrite dans le liquide céphalo-rachidien et les urines de patients atteints de maladie tubulaire²⁸. En situation physiologique, la Cys-C est librement filtrée par le glomérule et ensuite entièrement réabsorbée, quasi entièrement catalysée par le tubule proximal. Pour cette raison, la Cys-C n'est retrouvée qu'en faible concentration dans les urines chez l'individu sain. En raison de ces différentes propriétés, les taux plasmatiques de Cys-C (0,50-0,98 mg/l) dépendent essentiellement de l'évolution du DFG. Si aucun facteur correctif n'est nécessaire pour la race, la Cys-C est tout de même influencée par le sexe ou l'âge, étant moins exprimée chez les personnes âgées

et chez les femmes, nécessitant de tenir compte de ces paramètres dans les équations. De plus, certains déterminants non rénaux de la concentration plasmatique de Cys-C ont été rapportés comme les troubles thyroïdiens, le tabagisme important, l'infection par le VIH, l'obésité, les glucocorticoïdes à fortes doses ou encore les fortes réponses inflammatoires²³. Tout comme pour la créatinine, les états instables ne permettent pas d'obtenir d'estimation précise du DFG.

En raison de déterminants extrarénaux du DFG, de nombreuses équations ont été proposées en intégrant la Cys-C soit comme seul biomarqueur de DFG soit en combinaison avec la créatinine plasmatique (par exemple BIS-2) avec des résultats prometteurs²¹. L'équation CKD-EPI Cys-C 2012 est l'équation la plus recommandable, car elle repose sur le plus grand nombre de patients. Les données sont issues de 13 cohortes (N = 5.352 individus) et comportent des données de validation interne (N = 1.830) et externe (N = 1.119) robustes. Cependant, estimer le DFG sur base de la Cys-C seule n'est pas plus performant que l'équation utilisant la créatinine (P30 79 vs 84 % respectivement)²⁹. Par contre, la combinaison Cys-C/créatinine permet une meilleure performance globale (P30 90-92 %) avec une meilleure classification au travers des stades de MRC. Les équations utilisant la Cys-C ont actuellement le défaut de manquer de validité externe, car basées sur des études de taille limitées. Aucun consensus n'existe concernant les méthodes de mesures (par exemple : néphélométrie, turbidimétrie) ni au sujet de l'utilisation d'une méthode de référence telle que l'IDMS pour la créatinine. Il est aussi nécessaire d'évaluer le coût-bénéfice d'une telle intégration dans la pratique clinique quotidienne. A l'heure actuelle, la Cys-C n'est que rarement disponible dans les laboratoires belges et n'est pas remboursée par l'INAMI. Son indication théorique reste donc limitée à des cas précis où il est nécessaire d'obtenir une bonne précision dans l'estimation du DFG (par exemple, suspicion de MRC de stade 3a nécessitant une confirmation ou comme alternative à la réalisation d'une mesure isotopique du DFG)¹.

CONCLUSIONS

De nos jours, la créatinine reste encore le principal biomarqueur utilisé pour estimer le DFG. Pour le prescripteur, il est important d'intégrer les inconvénients de la créatinine et de ses déterminants non rénaux lors de l'interprétation des résultats et de tenir compte des situations qui ne permettront pas une interprétation fiable du DFG estimé par l'équation utilisée. Le consensus actuel est d'utiliser CKD-EPI 2009 comme équation de 1^{re} ligne dans la population générale, même si l'équation MDRD pourrait être plus précise pour des populations particulières (par exemple : MRC de stade 3a ou plus sévère, patient transplanté rénal). L'avantage de CKD-EPI 2009 sur MDRD reste la meilleure classification des individus avec un DFG de > 60 ml/min avec un risque nettement réduit de les considérer à tort comme présentant une MRC de stade 3a ou plus sévère. En

2^e ligne et dans toutes les situations requérant une évaluation précise du DFG (par exemple : prescription de drogues à clairance rénale et de spectre thérapeutique étroit, don de rein, étude clinique utilisant le DFG comme résultat principal), il est nécessaire d'évaluer la nécessité de recourir soit à une mesure du DFG par une technique de référence soit par l'utilisation d'équation plus précise comme CKD-EPI 2012 combinant Cys-C et créatinine plasmatique. De ce point de vue, il faut souligner des données encore limitées, un rapport coût-bénéfice inconnu et la nécessité d'encore convenir de méthodes automatisées standardisées de dosage.

De nombreuses questions subsistent et ont été revues récemment^{4,23}. Par exemple, il sera peut-être nécessaire de reconsidérer les recommandations en termes d'adaptation de posologie de médicaments à élimination principalement rénale lorsqu'elles ont été basées sur des équations qui ne sont plus recommandées de nos jours (par exemple : équation de CG). Nous avons également besoin d'équations plus performantes lorsqu'il faut évaluer le DFG dans des conditions particulières comme le patient obèse ou transplanté d'organe. En effet, aucune équation n'offre une précision constante et indépendante du niveau de DFG ou de la situation clinique.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Stevens PE, Levin A : Kidney Disease : Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group M. Evaluation and management of chronic kidney disease : synopsis of the kidney disease : improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Int Med* 2013 ; 158 : 825-30
2. Rehberg PB : Studies on Kidney Function : The Rate of Filtration and Reabsorption in the Human Kidney. *Biochem J* 1926 ; 20 : 447-60
3. Shannon JA : The Renal Excretion of Creatinine in Man. *J Clin Invest* 1935 ; 14 : 403-10
4. Delanaye P, Mariat C : The applicability of eGFR equations to different populations. *Nature Rev Nephrol* 2013 ; 9 : 513-22
5. Mayersohn M, Conrad KA, Achari R : The influence of a cooked meat meal on creatinine plasma concentration and creatinine clearance. *Br J Clin Pharmacol* 1983 ; 15 : 227-30
6. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD : Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985 ; 28 : 830-8
7. KDIGO : Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group : KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012 ; (Suppl 2) : 1-138
8. Nortier J, Hougard JM, Pozdzik A, Gastaldello K, Le Moine A : Insuffisance (atteinte) rénale aiguë et néphrotoxicité médicamenteuse. *Rev Med Brux* 2011 ; 32 : 305-11
9. Delanaye P, Cavalier E, Cristol JP, Delanghe JR : Calibration and precision of serum creatinine and plasma cystatin C measurement : impact on the estimation of glomerular filtration rate. *J Nephrol* 2014 (Epub ahead of print)
10. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y *et al.* : Definition and classification of chronic kidney disease : a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005 ; 67 : 2089-100
11. National Kidney F : K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 (2 Suppl 1) : S1-266
12. Cockcroft DW, Gault MH : Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976 ; 16 : 31-41
13. Jelliffe RW : Letter : Creatinine clearance : bedside estimate. *Ann Internal Med* 1973 ; 79 : 604-5
14. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A : The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Ped Clin North Am* 1987 ; 34 : 571-90
15. Salazar DE, Corcoran GB : Predicting creatinine clearance and renal drug clearance in obese patients from estimated fat-free body mass. *Am J Med* 1988 ; 84 : 1053-60
16. Rostoker G, Andrivet P, Pham I, Griuncelli M, Adnot S : Accuracy and limitations of equations for predicting the glomerular filtration rate during follow-up of patients with non-diabetic nephropathies. *BMC Nephrol* 2009 ; 10 : 16
17. Bouchard J, Macedo E, Soroko S *et al.* : Comparison of methods for estimating glomerular filtration rate in critically ill patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 102-7
18. Delanaye P, Mariat C, Cavalier E, Krzesinski JM : Errors induced by indexing glomerular filtration rate for body surface area : reductio ad absurdum. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3593-6
19. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D : A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine : a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Int Med* 1999 ; 130 : 461-70
20. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH *et al.* : A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Int Med* 2009 ; 150 : 604-12
21. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P *et al.* : Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Int Med* 2012 ; 157 : 471-81
22. Levey AS, Coresh J, Greene T *et al.* : Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chemistry* 2007 ; 53 : 766-72
23. Levey AS, Inker LA, Coresh J : GFR Estimation : From Physiology to Public Health. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 63 : 820-34
24. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P : Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 763-73
25. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K : Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization : a systematic review. *Ann Int Med* 2012 ; 156 : 785-95, W-270, W-1, W-2, W-3, W-4, W-5, W-6, W-7, W-8
26. Gaspari F, Ruggenenti P, Porrini E *et al.* : The GFR and GFR decline cannot be accurately estimated in type 2 diabetics. *Kidney Int* 2013 ; 84 : 164-73
27. O'Seaghda CM, Tin A, Yang Q *et al.* : Association of a cystatin C gene variant with cystatin C levels, CKD, and risk of incident cardiovascular disease and mortality. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 63 : 16-22

28. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H : Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand* 1985 ; 218 : 499-503
29. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH *et al.* : Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine : a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008 ; 51 : 395-406

Correspondance et tirés à part :

J.-M. HOUGARDY
Hôpital Erasme
Service de Néphrologie, Dialyse et
Transplantation rénale
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles
E-mail : jean-michel.hougardy@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 6 mai 2014 ; accepté dans sa version définitive le 9 juillet 2014.