

Objet : point sur la créatinine suite à l'intégration de la formule CKD EPI sur nos comptes rendus

A partir de la note de cadrage de l'HAS mai 2011, et du Collège universitaire des Enseignants de Néphrologie (www.cuen.fr)

- ◇ La valeur de créatinine dans le plasma est inversement liée au Débit de Filtration Glomérulaire (DFG), donc à la fonction rénale. Ainsi, plus la fonction rénale est altérée, plus la créatininémie augmente.
- ◇ La valeur de créatinine dans le plasma dépend également de la production musculaire de créatinine. Pour un individu donné, il est donc difficile de déterminer le caractère normal ou anormal d'une valeur de créatininémie. Par exemple, un sujet avec une masse musculaire importante peut avoir une valeur de créatininémie élevée sans avoir d'insuffisance rénale. Inversement, une personne dénutrie peut avoir une créatininémie normale avec une réelle insuffisance rénale.
- ◇ La créatininémie en tant que telle est donc un marqueur imparfait de la fonction rénale.
- ◇ Pour faire de la créatininémie un marqueur de fonction rénale seule, et non également de masse musculaire, on utilise la créatinine dans des formules mathématiques qui estiment la valeur du Débit de Filtration Glomérulaire (DFG). Ces formules incluent, outre la créatininémie, des paramètres anthropométriques (âge, sexe, poids, ethnie).
- ◇ Valeurs de référence : H < 12 mg/L (<106 µmol/L) F <10 mg/L (88 µmol/L)

La formule de COCKCROFT et GAULT

- ◇ Cette formule a été validée par comparaison avec des clairances mesurées dans les urines des 24 heures. Elle n'estime donc pas un DFG mais la clairance de la créatinine.
- ◇ Cette formule doit être utilisée lors de la surveillance de la fonction rénale chez des patients traités par des nouveaux anticoagulants oraux (NACO : Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran) : cette formule a permis de déterminer les critères de sélection et d'adaptation des posologies en fonction de la fonction rénale. Il serait souhaitable de revoir les RCP pour permettre d'adapter les posologies des médicaments en fonction du DFG estimé par l'équation CKD-EPI.
- ◇

Les formules MDRD et CKD-EPI

- ◇ Les formules MDRD et CKD-EPI estiment directement le DFG indexé sur la surface corporelle (résultat en ml/min/1,73 m²). Elles n'incluent pas le poids mais simplement le sexe, l'âge, la créatininémie et l'ethnie. Les performances de ces formules, et notamment de la formule CKD-EPI, sont nettement supérieures à celles de la formule de Cockcroft. Ce sont les formules qui sont actuellement **recommandées par la Haute Autorité de Santé**.
- ◇ Ces formules d'estimation (Cockcroft, MDRD et CKD-EPI) restent des estimateurs du DFG, et donc peuvent être mises en défaut.

Intérêt du DFG dans la Maladie Rénale Chronique

- ◇ Au cours de la Maladie Rénale Chronique (MRC), la perte néphronique s'accompagne d'une baisse globalement proportionnelle du DFG ;
- ◇ Le DFG est **normal** entre **90** et **120** ml/min/1,73m².
- ◇ Un DFG inférieur à **60** ml/min/1,73m² indique une **insuffisance rénale indiscutable**.
- ◇ Entre ces deux valeurs (60 à 89 ml/min/1,73m²), il faut tenir compte de la présence de marqueurs d'atteinte rénale persistant plus de 3 mois (protéinurie et/ou hématurie, leucocyturie, anomalies morphologiques de l'appareil urinaire) qui évoquent l'existence d'une néphropathie sous-jacente.
- ◇ La valeur de DFG permet également d'évaluer la sévérité de la MRC. Une classification de la MRC a ainsi été établie en 5 stades par discrétisation de la valeur du DFG et des recommandations de prise en charge ont été établies spécifiquement pour chaque stade :

Stade	Description	DFG (ml/min/1.73m ²)
1	Signes d'atteintes rénales	≥ 90*
2	Débutant	60-90*
3a	Modéré	45-59
3b		30-44
4	Sévère	15-29
5	Terminal	<15 ou dialyse

*Signes rénaux (protéinurie, hématurie, anomalie morphologique) avec fonction rénale normale.

Les limites des formules MDRD et CKD-EPI

- ◇ De façon générale, on retiendra qu'elles ne peuvent être utilisées :
 - chez l'enfant (formules spécifiques : Schwartz) ;
 - en cas de dénutrition majeure ;
 - en cas de variation aiguë de la fonction rénale (pas d'état d'équilibre entre élimination rénale et production musculaire de créatinine) ;
 - en cas de cirrhose hépatique décompensée ;
 - en cas de gabarit hors norme (BMI <16.5 ou >30) ;
 - en cas d'amyotrophie importante (amputation, myopathie, para ou tetraplégie) ;
 - en cas de grossesse ;
- ◇ Dans ces situations, l'évaluation de la fonction rénale passe par d'autres méthodes :
 - Clairance urinaire de la créatinine sur les urines des 24 heures : la valeur obtenue est proche du DFG. Elle ne dépend pas de la masse musculaire. Elle n'est plus recommandée (à l'exception de la grossesse) car sa fiabilité repose sur le recueil précis des urines de 24 heures souvent pris en défaut.
 - Mesure directe du DFG par calcul de la clairance de substances exogènes filtrées par le rein (inuline, iohexol, EDTA-Cr51). Ce sont les méthodes de référence, mais elles nécessitent des structures spécialisées. Elles sont réservées à des situations cliniques particulières (avant don de rein ou dans le suivi de la fonction du greffon rénal) ou dans des situations particulières (âge, taille ou index de masse corporelle extrêmes ; myopathie, paraplégie, quadriplégie, amputation de membre).

Le DFG au Laboratoire Alliance Anabio

- ◇ La méthode de dosage de la créatinine utilisée au Laboratoire Alliance AnaBio est une technique enzymatique raccordées à l'échantillon de référence IDMS : elle peut être utilisée pour déterminer le DFG par la formule MDRD et la formule CDK-EPI.
- ◇ Pour chaque prescription de créatinine le compte rendu fera apparaître les deux calculs de DFG selon MDRD et CKD-EPI.
- ◇ Les demandes de clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault doivent être explicitement indiquées ainsi que le poids sur les prescriptions.

Les formules

La formule de COCKCROFT et GAULT

- ◇ Pour obtenir des résultats de clairance de la créatinine plus rapidement qu'avec le recueil des urines des 24 heures, Donald COCKCROFT et Henri GAULT ont développé une formule permettant d'estimer la clairance de la créatinine à partir d'un simple dosage de la créatinine sérique. Les paramètres pris en compte dans cette formule sont la créatinine sérique, le poids et l'âge :

$$C_{cr} = \frac{[(140 - \text{âge (années)}) \times \text{poids (kg)}] \times k}{\text{Créatininémie } (\mu\text{mol/L})} \text{ avec } k = 1,23 \text{ chez l'homme et } k = 1,04 \text{ chez la femme}$$

La formule MDRD

- ◇ Elaborée et simplifiée par Levey à partir de l'équation MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease Study*) en supprimant les variables albuminémie et urémie :

$$\text{DFG mL/min/1,73m}^2 = 175 \times [\text{Créatininémie } (\mu\text{mol/L}) \times 0,885]^{1,154} \times \text{Âge}^{-0,203} \times (0,742 \text{ si femme}) \times 1,21 \text{ (race noire)}$$

- ◇ Cette formule est validée pour des dosages de créatinine raccordés à un échantillon de référence quantifié par spectrophotométrie de masse (IDMS).
- ◇ La formule MDRD manquerait de précision pour à des valeurs au-delà de 60 mL/mn/1,73 m².

La formule CKD-EPI

- ◇ Levey a élaboré en 2009 une formule qui augmenterait la précision pour des valeurs de DFG supérieures à 60 mL/mn/1,73 m². Elle ne s'applique que pour des dosages enzymatiques raccordés à l'IDMS.
- ◇ La formule peut être exprimée par une équation unique :

$$\text{GFR} = 141 \times \min(\text{Scr}/K, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/K, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Age}} \times 1,1018 \text{ (si femme)} \times 1,159 \text{ (race noire)}$$

Scr : créatinine sérique

min indique le minimum de Scr/K ou 1

K : 0,7 pour les femmes et 0,9 pour les hommes

max indique le maximum de Scr/K ou 1

α : -0,329 pour les femmes et -0,411 pour les hommes