

Estimation du débit de filtration glomérulaire dans la maladie rénale chronique de l'adulte : L'essentiel à connaître

Estimation of glomerular filtration rate in chronic kidney disease in adults: The essentials to know

Y. BENTATA

y.bentata@ump.ac.ma

Service de Néphrologie-Dialyse - Transplantation rénale, CHU Mohammed VI, Oujda. Maroc
Laboratoire d'Epidémiologie, Recherche Clinique et Santé Publique, Oujda. Maroc
Faculté de Médecine et de Pharmacie d'Oujda, Université Mohammed Premier, Oujda. Maroc

Résumé

Estimer de façon précise et simple le débit de filtration glomérulaire (DFG), paramètre qui définit au mieux la fonction rénale globale, est une préoccupation majeure et d'un intérêt capital dans le diagnostic et le suivi des maladies rénales, qu'elles soient aiguës ou chroniques, à l'échelle individuelle ou collective. L'estimation du DFG est également primordiale pour l'adaptation des posologies des médicaments afin d'éviter toute inefficacité ou toxicité. Des imprécisions dans l'estimation du DFG peuvent amener à des erreurs diagnostiques ou pronostiques majeures et des répercussions économiques considérables notamment dans la maladie rénale chronique. Plusieurs formules ont été élaborées depuis la première, Cockcroft et Gault (CG) élaborée en 1976 jusqu'à *Full Age Spectrum* (FAS) élaborée en 2017. Toutes ces formules se basent principalement sur le dosage plasmatique de la créatinine combinée ou non à la cystatine C. Chaque formule présente des limites et des avantages qui doivent être bien connus par les néphrologues pour une meilleure interprétation des valeurs obtenues.

Mots-clés : Estimation ; débit de filtration glomérulaire ; maladie rénale chronique, adulte

Abstract

Estimating the glomerular filtration rate (GFR) accurately, a parameter that best defines over all renal function, is a major concern and of capital interest in the diagnosis and monitoring of kidney diseases, whether acute or chronic, on an individual or collective scale. The estimation of the GFR is also essential for the adaptation of drug dosages in order to avoid any ineffectiveness or toxicity. Inaccuracies in the estimation of GFR can lead to major diagnostic or prognostic errors and considerable economic repercussions, particularly in chronic kidney disease. Several formulas have been developed since the first, Cockcroft-Gault (CG) developed in 1976 until Full Age Spectrum (FAS) developed in 2017. All these formulas are mainly based on the plasma assay of creatinine whether or not combined with cystatin C. Each formula has limits and advantages which should be well known by nephrologists for a better interpretation of the values obtained.

Keywords : Estimation; glomerular filtration rate; chronic kidney disease; adult



Introduction

Estimer de façon précise et simple le débit de filtration glomérulaire (DFG) en tant que corrélat de la fonction rénale constitue, depuis longtemps, une préoccupation majeure et revêt un intérêt capital dans le dépistage, le diagnostic et le suivi des maladies rénales, qu'elles soient aiguës ou chroniques à l'échelle individuelle ou collective. Des imprécisions dans l'estimation du DFG au cours de ces différentes indications peuvent amener à des erreurs diagnostiques ou pronostiques majeures et des répercussions économiques considérables telle qu'une sur ou sous-estimation de la prévalence de la maladie rénale chronique (MRC). L'adéquation de la posologie médicamenteuse au DFG repose également sur sa précision d'estimation et toute erreur d'estimation peut amener à prescrire des posologies inadéquates avec un risque accru d'inefficacité ou de toxicité. Les reins, sont les acteurs majeurs du maintien de l'équilibre hydro-électrolytique et de la composition du milieu intérieur de l'organisme. Un rôle assuré grâce à trois grandes fonctions, la fonction glomérulaire (filtration glomérulaire), les fonctions tubulaires (réabsorption sécrétion et excrétion), et la fonction endocrine (synthèse d'érythropoïétine, rénine et calcitriol). Le DFG n'explore que la fonction glomérulaire et demeure, à ce jour, le principal paramètre utilisé en pratique clinique pour estimer la fonction globale du rein. Ceci n'exclut pas le rôle fondamental des deux autres fonctions (tubulaire et endocrine). Le DFG peut être directement mesuré avec des résultats très précis et qui reflètent réellement la fonction rénale globale. Cependant, cette technique reste très peu utilisée pour de nombreuses raisons : le coût élevé, la législation d'utilisation et d'élimination des produits radioactifs, la disponibilité de laboratoires spécialisés et du matériel de pointe et une étroite collaboration entre biologistes et néphrologues. A défaut d'une mesure directe, non applicable en routine, le DFG peut être estimé par des formules mathématiques qui renseignent de façon plus ou moins précise sur la fonction rénale. Le DFG estimé est considéré actuellement comme l'outil incontournable pour le diagnostic et le suivi de la MRC et il reste la variable quantitative qui définit au mieux la fonction rénale. Quant à l'insuffisance rénale aiguë

(IRA), définie par une augmentation brutale et rapide de la créatininémie avec baisse du DFG et stratifiée en trois stades selon les KDIGO, la meilleure évaluation du DFG est la formule de calcul de la clairance urinaire de créatinine avec un recueil des urines d'au moins une heure. Les formules d'estimation du DFG classiquement utilisées pour la MRC ne doivent pas être utilisées car elles ont été développées pour les patients stables en insuffisance rénale chronique (IRC) et non pour des patients avec IRA, notamment ceux en instabilité hémodynamique. Nous discuterons dans cette mise au point les avantages et les limites des principales formules d'estimation du DFG chez l'adulte, dans un but de diagnostic de la MRC mais également d'adaptation des posologies des médicaments.

La maladie rénale chronique

Le concept de la MRC a été élaboré en 2002 pour faciliter une approche de santé publique et promouvoir la prévention du risque rénal et de ses complications. Du fait d'une forte prévalence, une classification internationale pour unifier l'approche diagnostique et le suivi de la MRC s'imposait. La classification, élaborée par les KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) en 2012, est une classification très intéressante et qui a apporté un élément majeur par rapport aux classifications précédentes : l'individualisation de deux classes 3a et 3b au sein de la classe 3. Le tableau I présente les classes de la MRC selon la classification KDIGO 2012 en fonction de la valeur du DFG [1].

Tableau I : Classification de la maladie rénale chronique selon les KDIGO 2012

Stade	Débit de filtration glomérulaire Valeur exprimée en ml/min/1,73 m ²	Sévérité
1	≥90	Débit de filtration glomérulaire normale Présence de marqueurs d'atteinte rénale à la biologie urinaire, histologie, radiologie ou patient greffé rénal
2	60 – 89	Insuffisance rénale chronique légère
3a	45 – 59	Insuffisance rénale chronique légère à modérée
3b	30 – 44	Insuffisance rénale chronique modérée à sévère
4	15 – 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

La caractérisation des stades de la MRC permet d'instaurer le rythme de surveillance, l'adaptation des médicaments, initier la suppléance rénale et évaluer le risque cardiovasculaire. Au Maroc, la prévalence de la MRC selon l'étude MAREMAR est de 5,1 % et de l'IRC, définie par un DFG estimé inférieur à 60 ml/min/1,73m² de surface corporelle, est de 1,6 % de la population marocaine [2]. Concernant l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT), expression la plus grave de la MRC, le Maroc appartient à une zone intermédiaire où la prévalence et l'incidence ne sont ni trop élevées ni trop basses avec une prévalence comprise entre 433,0 et 750,0 patients par million d'habitants (pmp) et une incidence comprise entre 103,1 et 144,0 pmp [3].

Les principales formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire (Tableau II)

Toute approche de mesure ou d'estimation du DFG fait appel au concept de clairance rénale. La clairance d'une substance $a = U_a \times V_a / P_a$ (U_a : concentration urinaire, V_a : volume urinaire en ml rapporté au temps, P_a : concentration plasmatique). Ce concept est basé sur le principe que pour une substance donnée, si sa filtration glomérulaire est libre (c'est-à-dire que sa concentration dans le filtrat glomérulaire est égale à sa concentration plasmatique, condition remplie uniquement pour les substances de petite taille et non liées aux protéines), et si son passage le long du système tubulaire ne subit ni réabsorption, ni sécrétion, ni métabolisme, ni dégradation, la quantité excrétée dans l'urine par unité de temps ($U \times V$, produit de la concentration urinaire de cette substance U et du débit urinaire V) est égale au débit de cette substance filtrée par le glomérule ($P \times$ DFG, produit de sa concentration plasmatique P et du DFG). La clairance urinaire de cette substance ($U \times V / P$) est par conséquent égale au DFG.

En dépit de l'absence d'une substance endogène qui réponde parfaitement aux critères d'un marqueur idéal, la créatinine, principalement, et la cystatine C demeurent les deux biomarqueurs les plus utilisés en

pratique pour l'estimation du DFG. La créatinine est un biomarqueur qui présente des limites à la fois sur le plan physiologique et analytique. Concernant les limites physiologiques de la créatinine, elles se situent principalement à deux niveaux : sa dépendance de la masse musculaire et sa sécrétion urinaire. Cela est d'autant plus problématique que cette sécrétion, qui peut atteindre 40 %, est variable d'un individu à l'autre, chez le même individu au cours de son histoire rénale (classiquement, il a été bien démontré que la sécrétion tubulaire de créatinine augmente avec le déclin du DFG), et, surtout, que cette sécrétion est imprévisible et aucun paramètre ne permet de la prédire [4, 5]. Concernant les limites analytiques du dosage de la créatinine, elles sont liées à la diversité des techniques utilisées : enzymatique (standardisée *Isotopic Dilution Mass Spectroscopy IDMS* ou non) et Jaffé (classique ou cinétique, compensée ou non compensée, standardisée IDMS ou non) et à la présence de nombreuses interactions pour la technique de Jaffé qui continue à être la plus pratiquée dans les laboratoires de ville. Il est important de noter que la technique Jaffé cinétique peut être compensée ou non compensée et peut être également standardisée IDMS ou non. Tout néphrologue devra avoir ces informations avec le résultat du dosage de la créatinine plasmatique afin qu'il puisse, *via* les calculateurs disponibles, introduire cette donnée cruciale et obtenir une valeur plus appropriée du DFG. Il est recommandé aujourd'hui de favoriser les dosages enzymatiques, et parmi ceux-ci, ceux dont la mesure est certifiée standardisée [6]. Le néphrologue doit connaître toutes ces limitations et en être conscient lorsqu'il interprète un résultat de créatinine. Cependant, il est aussi fondamental de garder à l'esprit qu'en dépit de ces limitations, la créatinine sérique reste la variable la plus importante, celle dont le poids mathématique est le plus conséquent dans toutes les formules d'estimation du DFG. La cystatine C, du fait de ses avantages physiologiques, est devenue depuis quelques années le marqueur alternatif à la créatinine pour l'évaluation de la filtration glomérulaire. Sa pertinence sur le plan physiologique lui a valu une place précieuse dans les dernières formules d'estimation du DFG. La cystatine C est une protéine de petit poids moléculaire, appartenant à la famille des inhibiteurs



des cystéines protéases, produite de façon constante par toutes les cellules nucléées de l'organisme. Elle est librement filtrée au niveau du glomérule puis dégradée au niveau du tubule proximal, ce qui explique qu'elle n'est pas ou très peu excrétée dans les urines. La clairance urinaire de la cystatine C ne peut donc être utilisée pour évaluer le DFG. En revanche, la protéine étant librement filtrée et non réabsorbée, sa concentration plasmatique est inversement proportionnelle au DFG. L'avantage théorique et réel de la cystatine C sur la créatinine est que sa production est constante dans le temps, indépendante de l'âge (à partir de trois mois), du sexe et de la masse musculaire et toute variation plasmatique ne peut être que la conséquence directe d'une variation en sens inverse du DFG [7]. En dépit des caractéristiques avantageuses de la cystatine C sur le plan physiologique et analytique, les estimations du DFG dérivées de la cystatine C seule ne semblent pas meilleures que celles dérivées de la créatinine plasmatique [8]. Le coût et l'absence de standardisation du dosage ont profondément freiné le développement de l'utilisation de ce marqueur comme unique paramètre biologique rénal mais après standardisation de ce dosage, l'utilisation combinée avec la créatinine plasmatique a occupé une place particulièrement intéressante et offre une meilleure précision dans l'estimation du DFG [9].

Plusieurs formules ont été proposées depuis plusieurs décennies pour évaluer la fonction rénale. La première est celle proposée par Cockcroft et Gault (CG) en 1976 qualifiée d'historique [10]. Cette formule a été corrélée à une clairance urinaire de créatinine et non pas à une mesure directe de référence du débit de filtration glomérulaire. La formule a été établie par comparaison à la clairance urinaire de la créatinine et exprimée en ml/min. L'effectif des patients inclus dans cette cohorte était faible, 249 au total, ils étaient âgés entre 18 et 92 ans et 96 % étaient de sexe masculin. Le dosage de la créatinine était fait par une méthode Jaffé classique colorimétrique et la clairance rénale a été mesurée par une clairance urinaire de la créatinine de 24h. Cette formule n'a pas été réévaluée avec les modifications de dosage de la créatinine, et en particulier sa standardisation IDMS et ne peut être utilisée avec les dosages actuels de la créatinine plasmatique. Cette

formule tend à surestimer le DFG particulièrement chez les patients obèses, âgés et ayant une IRC. Le poids et l'âge sont des variables incluses dans le calcul de la formule CG, et dont les variations extrêmes ont un impact considérable, à l'origine de sur ou sous-estimation de la clairance calculée. Une sur-estimation est nettement observée chez les patients obèses, moins âgés et ayant une IRC sévère. Cette formule, utilisée à l'échelle mondiale par tous les praticiens pendant plus de 20 ans, n'est plus actuellement recommandée pour diagnostiquer une MRC ou suivre la progression d'une MRC. En revanche, elle garde encore une place dans l'évaluation de la clairance rénale en vue d'adapter les posologies de nombreux médicaments.

En 1999, une première équation d'estimation du DFG est élaborée par Levy AS et ses collaborateurs, appelée *The Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) [11]. Cette formule, tant attendue par la communauté des néphrologues, avait concerné une cohorte importante de patients mais qui avaient tous une MRC (stades 2, 3, 4 et 5) et étaient inclus dans une cohorte d'étude diététique et tensionnelle sur la progression de la MRC. Ils avaient tous un âge compris entre 18 et 70 ans avec un âge moyen de 50 ans, l'indice de masse corporelle était de 28 Kg/m², 60 % étaient de sexe masculin, 12 % étaient de race noire et 6 % étaient des diabétiques type 2. Le DFG était mesuré directement par 125 I-iothalamate et le dosage de la créatinine plasmatique était réalisé par une méthode de Jaffée cinétique améliorée. Le résultat du DFG mesuré moyen obtenu était de 40 ml/min/1,73m², un DFG bas, mais attendu et en concordance avec le profil rénal des patients inclus. Au départ la formule MDRD était à six variables (âge, sexe, race, albumine, créatinine, urée) et un an après, une nouvelle version de cette formule est apparue, appelée version simplifiée ou abrégée, puisqu'elle ne comportait que quatre variables (âge, sexe, race, créatinine). Par ailleurs, elle a été réévaluée pour utilisation à partir d'un dosage standardisé *Isotope Dilution Mass Spectrometry* (IDMS) [12]. Selon les résultats obtenus, il paraissait évident que la formule MDRD était mieux adaptée aux patients avec MRC confirmée, voir même une IRC avancée, mais qu'elle était moins adaptée aux patients dits "normo-rénaux" ou à DFG haut.

Tableau II : Principales formules d'estimations du DFG

Equation	Formule
Cockcroft-Gault 1976	$((140 - \text{Age}) \times \text{Poids (kg)} \times [0,85 \text{ si femme}]) / (72 \times P_{Cr} \text{ (mg/dl)})$
MDRD Créatinine seule 1999	$186,3 \times P_{Cr}^{-1,154} \text{ (mg/dl)} \times \text{Age}^{-0,203} \text{ (années)} \times [0,742 \text{ si femme}] \times [1,212 \text{ si Afro-Américain}]$
MDRD simplifiée Créatinine seule 2000	$186 \times \text{non-standardizedScr}^{-1,154} \times \text{Age}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (si femme)} \times 1,21 \text{ si race noire}$
MDRD simplifiée traçable IDMS Créatinine seule 2006	$175 \times P_{Cr}^{-1,154} \text{ (mg/dl)} \times \text{Age}^{-0,203} \text{ (années)} \times [0,742 \text{ si femme}] \times [1,212 \text{ si Afro-Américain}]$
CKD-Epi Créatinine seule 2009	$141 \times \min(P_{Cr}/k, 1)^a \times \max(P_{Cr}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{âge}} \times [1,018 \text{ si femme}] \times [1,159 \text{ si Afro-Américain}]$ où $k = 0,7$ si femme et $0,9$ si homme ; $a = -0,329$ si femme ou $-0,411$ si homme
CKD-Epi Créatinine et Cystatine C 2012	$135 \times \min(P_{Cr}/k, 1)^a \times \max(P_{Cr}/k, 1)^{-1,209} \times \min(P_{Cys}/k, 1)^{-0,375} \times \max(P_{Cys}/k, 1)^{-0,711} \times 0,995^{\text{âge}} \times [0,969 \text{ si femme}] \times [1,08 \text{ si Afro-Américain}]$ où $k = 0,7$ si femme et $0,9$ si homme ; $a = -0,248$ si femme ou $-0,207$ si homme
BIS 1 Créatinine seule 2012	$3,736 \times P^{-0,87} \times \text{âge}^{-0,95} \times [0,82 \text{ si femme}]$
BIS 2 Créatinine et Cystatine C 2012	$767 \times P^{-0,61} \times P^{-0,40} \times \text{âge}^{-0,57} \times [0,87 \text{ si femme}]$
FAS Créatinine seule 2016	$107,7 / (P_{Cr}/Q_{Cr}) \times (0,988^{\text{âge} - 40})$ when age > 40 years
FAS Créatinine et Cystatine C 2017	$107,3 / a \times S_{Cr}/Q_{Cr} + (1 - a) \times (S_{CysC}/Q_{CysC})$

BIS : Berlin Initiative Study ; FAS : Full Age Spectrum ; MDRD : The Modification Diet in Renal Disease ; CKD-Epi : Chronic Kidney Disease-Epidemiology.

C'était dans un but de corriger la sous-estimation systématique de MDRD des valeurs de DFG > 60 ml/min, que Levy AS et ses collaborateurs élaborent, dix ans plus tard en 2009, une deuxième formule *Chronic kidney Disease - Epidemiology* (CKD-Epi), établie à partir de données multicentriques provenant de 26 centres avec double validation interne et externe. A l'inverse de la formule MDRD, les patients inclus dans la cohorte d'étude de CKD-Epi étaient tous normo-rénaux. Le DFG était mesuré directement par une clairance urinaire à l'iothalamate et le dosage de créatinine était réalisé par une technique enzymatique et standardisée IDMS. L'âge moyen des participants à la cohorte était de 50 ans, l'indice de masse corporelle était de 28 Kg/m² et 32 % étaient de race noire. Le DFG moyen obtenu était de 68 ml/min/1,73m². Cette formule a bénéficié d'une

validation externe, à partir de mesures du DFG obtenues par clairances de traceurs exogènes non limités au seul iothalamate, ce qui lui confère une forte puissance technique [13]. La formule de cette équation repose sur les quatre paramètres de la formule MDRD (âge, sexe, race, créatinine), mais avec une approche mathématique différente. En effet, 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 permet de réduire le biais de l'équation MDRD pour des DFG > 60 ml/min. Il en résulte que la formule CKD-Epi est plus performante que la formule MDRD pour



les valeurs hautes du DFG et les recommandations internationales *Kidney Disease /Improving Global Outcomes* (KDIGO) ont clairement établi la supériorité de l'équation CKD-EPI basée sur la concentration sérique de créatinine pour l'estimation du DFG à la fois pour les valeurs hautes et les valeurs basses du DFG [13]. D'autres études ont également bien démontré la supériorité de la formule CKD-Epi par rapport à la formule MDRD quelle que soit la valeur du DFG [15, 16]. Cependant, c'est probablement dans une analyse de sous-groupes de DFG de patients à risque rénal élevé (patients diabétiques, patients âgés, patients obèses, patients greffés rénaux, ...) qu'il faut chercher la supériorité d'une équation par rapport à l'autre, sachant que ni l'équation CKD-EPI ni l'équation MDRD ne sont optimales pour toutes les populations et pour toutes les valeurs de DFG. En 2012, la cystatine C fait une entrée triomphante et s'impose dans la formule CKD-Epi à côté de la créatinine plasmatique pour augmenter l'exactitude des valeurs recherchées [17]. Si la plupart des études n'ont pas montré de performance supérieure pour les équations basées sur la cystatine C seule par rapport aux équations basées sur la créatinine seule, la majorité des études ont bien démontré un gain significatif en exactitude, pour les équations qui combinent les concentrations sériques de créatinine et de cystatine C [17-19].

Même si la variable poids n'intervient pas directement dans les dernières équations élaborées (MDRD et CKD-Epi), une normalisation à la surface corporelle (SC) est directement et systématiquement réalisée. Les résultats de ces deux équations sont d'emblée exprimés en $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$. Cette SC fixée à $1,73 \text{ m}^2$ peut paraître aujourd'hui obsolète car elle a été établie dans les années 1920, en se basant sur une SC moyenne de $1,73 \text{ m}^2$ pour une personne de type caucasien dont le poids est à 65 kg et la taille à 165 cm. Nous savons pertinemment que cette SC ne peut correspondre à celles d'autres populations et ethnies notamment les asiatiques, les africains, les australiens, voire même au sein de la race blanche caucasienne. Néanmoins, tout report de la valeur de DFG à une SC standard de $1,73 \text{ m}^2$ permet de comparer le DFG de deux personnes de corpulence différente. Si on prend l'exemple d'une

personne avec un poids à 50 kg, une taille à 150 cm et une SC à $1,4 \text{ m}^2$, son DFG est à 80 ml/min mais quand on le rapporte à une SC de $1,73 \text{ m}^2$, la valeur du DFG augmente et revient à la normale 110 $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$. Et quand on prend l'exemple d'une autre personne avec un poids à 90 kg, une taille à 196 cm et une SC à $2,4 \text{ m}^2$, son DFG est à 140 ml/min mais quand on le rapporte à une SC de $1,73 \text{ m}^2$, la valeur du DFG diminue et revient à la normale 110 $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$.

Sous-populations particulières et transition adolescence-adulte ou adulte-sujet âgé

Il faut noter que les deux équations MDRD et CKD-Epi ne sont valables ni chez le sujet de moins de 18 ans ni chez le sujet de plus de 70 ans. Ceci impose que lors de l'une des deux transitions, de l'adolescence vers l'âge adulte ou de l'âge adulte vers l'âge supérieur à 70 ans, le praticien aura recours du jour au lendemain à une équation différente qui donnera certainement une valeur différente de DFG. En prenant l'exemple d'un jeune patient de 18 ans, ayant un poids de 62 Kg, taille à 168 cm, sa créatinine à 17 mg/l , son DFG selon la formule Schwartz, adaptée aux adolescents âgés entre 12 et 21 ans, est de 69 $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ alors que la valeur obtenue par la formule MDRD (qui lui sera applicable du fait de son âge adulte et de la présence d'une MRC) est de 53 $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ et celle obtenu par la formule CKD-Epi est de 58 $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$. La différence est assez parlante, de l'ordre de 16 et 11 $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ respectivement, et fait basculer le stade de la MRC du patient du stade 2 vers le stade 3a de la MRC. C'est dans cette optique que l'équation FAS (*Full Age Spectrum*) a été élaborée par Delannay P et ses collaborateurs, d'abord en 2016 à base de créatinine plasmatique puis une deuxième version à base de créatinine plasmatique combinée à la cystatine C en 2017 [18, 20]. En effet, cette équation utilise, au départ, une formule construite pour l'enfant et l'adolescent dans laquelle une valeur de créatininémie normalisée est prise en considération (c'est-à-dire un ratio entre cette créatininémie et une valeur Q définie comme la valeur de créatininémie médiane d'une population

normale qui varie dans l'enfance mais qui est stable chez l'adulte à 0,7 mg/dl pour les femmes et à 0,9 mg/dl pour les hommes). Ensuite, l'équation FAS prend en compte chez l'adulte la décroissance physiologique du débit de filtration glomérulaire après 40 ans. Cette décroissance a alors été calculée pour se connecter mathématiquement sur les résultats donnés par l'équation BIS (*Berlin Initiative Study*) spécifique du sujet de plus de 70 ans. L'équation FAS est ainsi et théoriquement applicable à partir de 2 ans et jusqu'à des âges avancés. Dans l'article princeps incluant 6870 sujets ou patients (dont 735 enfants ou adolescents), l'équation FAS basée sur la créatinine faisait mieux que l'équation de Schwartz chez l'enfant, aussi bien que l'équation CKD-EPI chez l'adulte, et mieux que l'équation CKD-EPI chez le sujet âgé [20].

Malgré l'élaboration de toutes les équations suscitées, des sous-populations de patients restent sans possibilité d'estimation exacte de leurs DFG en raison de l'absence d'équations qui leur sont proprement dédiées notamment les sujets très obèses, les sujets cirrhotiques avec ascite, les patients greffés rénaux, les patients avec rein unique notamment les donneurs de reins et bien d'autres sous-populations. Si la prévalence de la MRC et particulièrement celle de l'IRC est plus élevée dans la population des personnes âgées, il est alors crucial d'avoir une équation dédiée à cette population afin d'éviter toute erreur diagnostique. L'âge, une variable majeure et présente dans toutes les équations, a tendance à surestimer le DFG chez la personne de plus de 70 ans. 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 (*Berlin Initiative Study BIS-1*) puis d'une deuxième version basée sur la créatinine plasmatique combinée à la cystatine C (*Berlin Initiative Study BIS-2*) [21]. Ces deux équations minimisent le risque de mauvaise classification de la MRC et de surestimation du DFG en général. Par ailleurs, de grandes études ont conclu à l'absence de valeur ajoutée des équations BIS, alors même que la précision de ces équations était significativement meilleure [22, 23]. Cependant, même si elle mérite une attention particulière, l'équation BIS-1, n'est pas

encore recommandée par les recommandations internationales. Seuls les patients âgés bénéficient d'équations adaptées, l'équation FAS, l'équation BIS-1 et l'équation BIS-2. En revanche, pour les autres sous-populations, le débat demeure entre MDRD et CKD-Epi.

Evaluation de la fonction rénale et adaptation posologique des médicaments

Le rein joue un rôle central en pharmacologie justifiant l'étude du comportement pharmacocinétique de tout médicament en situation de MRC. Une telle étude est maintenant exigée par la *Food and Drug Administration* (FDA) et l'*European Medicines Agency* (EMA) [24, 25]. Lorsque le DFG est inférieur à 60 ml/min, de nombreux médicaments nécessitent une adaptation de leur posologie, c'est à dire, une réduction de la dose, afin d'éviter une accumulation plasmatique et un surdosage, secondaires à la réduction de leur élimination par voie urinaire [26]. Il est par conséquent crucial de connaître la fonction rénale afin de déterminer les doses adaptées. Ceci est particulièrement vrai pour des drogues à spectre thérapeutique étroit avec un risque élevé d'effets secondaires toxiques tels que la chimiothérapie, les antibiotiques, les antiviraux, les anticoagulants oraux. Dans ce contexte, il est important d'évaluer le comportement rénal, à l'échelle individuelle, vis-à-vis de l'élimination d'une substance et non pas le débit de filtration glomérulaire comme reflet de la fonction rénale globale. Ce qui nous amène à nous interroger sur la meilleure équation pouvant répondre à cette donnée. L'équation CG, a été et pendant longtemps, utilisée par tous les cliniciens et les pharmaciens et figure sur la plupart des résumés des caractéristiques des produits pharmaceutiques (RCP). Son utilisation actuelle, à l'ère des nouvelles équations et dosages enzymatiques standardisés de la créatinine plasmatique, paraît obsolète mais elle garde néanmoins une certaine place, difficile à lui enlever. Une place justifiée par le fait que les



résumés des RCP ont été établis sur la base de cette formule. En France, la haute autorité de santé (HAS) en 2012, recommandait l'utilisation de l'équation CG selon le texte suivant "L'adaptation des posologies des médicaments se fait actuellement en fonction de la clairance estimée par la formule de Cockcroft et Gault, comme indiqué dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP). Une révision de ces RCP permettant d'adapter les posologies selon le DFG estimé par l'équation CKD-EPI est souhaitable". Aucune révision n'a été publiée à ce jour. L'agence européenne des médicaments (EMA) recommande d'utiliser une valeur absolue de DFG et non pas une valeur normalisée à la surface corporelle soit un DFG exprimé en ml/min et non pas en ml/min/1,73 m² et ne fait pas de choix clair en faveur d'une formule d'estimation [6]. A noter que l'équation CG est exprimée en ml/min et quand les recommandations précisent le recours à l'équation CG pour l'adaptation d'un médicament donné, il faut les respecter. Jusqu'en 2008, la formule CG était d'ailleurs encore la seule à être recommandée par la FDA pour les études visant à définir l'adaptation posologique des médicaments [24]. Depuis 2008, la FDA accepte l'utilisation de la formule MDRD dans l'attente d'une formule plus performante et les KDIGO ont une position plus favorable pour la formule CKD-EPI [1, 24]. En revanche, quand l'équation n'est pas précisée dans les RCP, il est souhaitable d'utiliser une équation MDRD ou CKD-Epi non normalisée à la SC. Cette option est pratique à calculer, et le médecin prescripteur réalise lui-même la désindexation de la valeur donnée par le laboratoire à partir du poids et la taille du patient, via un calculateur disponible sur le site appartenant à la "National kidney Foundation" [27].

Indications de la mesure directe du DFG

En dépit de grands progrès obtenus ces dernières années dans l'élaboration des équations d'estimation du DFG à la fois dans la population générale, la population de patients présentant une MRC mais

également dans les sous-populations notamment des sujets âgés, la mesure directe du DFG avec une méthode dite "de référence" reste le meilleur moyen d'approcher au mieux la fonction globale du rein, et notamment sa capacité de filtration et d'excrétion. Cette mesure directe est indiquée lorsque la précision des équations est inférieure à celle nécessaire à la prise en charge clinique du malade. Cela correspond schématiquement soit à la situation où le patient a des caractéristiques suggérant que les estimateurs seront mis en défaut notamment les âges et les poids extrêmes, soit lorsque le contexte clinique nécessite une valeur très précise du DFG. Les indications privilégiées de la mesure directe du DFG par un traceur exogène radioactif (⁵¹Cr-Ethylène Diamine Tétracétate (EDTA), ^{99m}Tc-Diéthylène-Triamino-Penta-Acétate (DTPA), ¹²⁵I -Iothalamate, ...) ou non radioactif (Iohexol, ...) sont l'évaluation de l'éligibilité au don de rein, bilan pré-transplantation d'un organe autre que le rein en cas d'insuffisance rénale associée, évaluation fonctionnelle d'un rein atrophique avant décision thérapeutique (couplée à la scintigraphie), grand âge (> 90 ans), dénutrition, anorexie, syndrome œdémateux important, obésité morbide, nanisme, gigantisme et recherche clinique.

Conclusion

Diverses situations cliniques avec un besoin crucial d'estimer précisément le DFG sont de plus en plus rencontrées en pratique clinique principalement en néphrologie, imposant l'amélioration de l'estimation du DFG et l'élaboration d'équations spécifiques à différentes sous populations à risque rénal élevé. L'utilisation de formules intégrant outre la créatinine plasmatique, d'autres marqueurs de filtration, telle la cystatine C contribuera certainement à réaliser des avancées encore majeures dans ce domaine. Et pour une meilleure interprétation des valeurs des DFG estimés chez l'adulte, le néphrologue se doit de connaître les limites et les avantages de toute équation d'estimation du DFG avec ses différentes composantes notamment MDRD, CKD-Epi, FAS et BIS.

Conflit d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.

Références

- 1- The International Society of Nephrology. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. ISN. 2013;3(1). Disponible sur : https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.
- 2- Benganem Gharbi M et al. Chronic kidney disease, hypertension, diabetes, and obesity in the adult population of Morocco: how to avoid « over » and « under »-diagnosis of CKD. *Kidney Int.* 2016;89(6):1363-71.
- 3- Bello AK et al. Status of care for end stage kidney disease in countries and regions worldwide: international cross sectional survey. *BMJ.* 2019;367:15873.
- 4- Shemesh O et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985;28(5):830-8.
- 5- Perrone RD et al. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem.* 1992;38(10):1933-53.
- 6- Boutten A et al. Enzymatic but not compensated Jaffe methods reach the desirable specifications of NKDEP at normal levels of creatinine. Results of the French multicentric evaluation. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2013;419:132-5.
- 7- Filler G et al. Cystatin C as a marker of GFR--history, indications, and future research. *Clin Biochem.* 2005;38(1):1-8.
- 8- Eriksen BO et al. Cystatin C is not a better estimator of GFR than plasma creatinine in the general population. *Kidney Int.* 2010;78(12):1305-11.
- 9- Stevens LA 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 Off J Natl Kidney Found.* 2008;51(3):395-406.
- 10- Cockcroft DW et al. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
- 11- Levey AS et al. 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 Intern Med.* 1999;130(6):461-70.
- 12- Levey AS et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem.* 2007;53(4):766-72.
- 13- Stevens LA et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. *Kidney Int.* 2011;79(5):555-62.
- 14- Stevens PE et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):825-30.
- 15- Matsushita K et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA.* 2012;307(18):1941-51.
- 16- Mc Fadden EC et al. Systematic Review and Metaanalysis Comparing the Bias and Accuracy of the Modification of Diet in Renal Disease and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equations in Community-Based Populations. *Clin Chem.* 2018;64(3):475-85.
- 17- Inker LA et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med.* 2012;367(1):20-9.
- 18- Pottel H et al. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2017;32(3):497-507.
- 19- Fan L et al. Glomerular filtration rate estimation using cystatin C alone or combined with creatinine as a confirmatory test. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2014;29(6):1195-203.
- 20- Pottel H et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc . Eur Ren Assoc.* 2016;31(5):798-806.
- 21- Schaeffner ES et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med.* 2012;157(7):471-81.
- 22- Vidal-Petiot E et al. External validation of the BIS (Berlin Initiative Study)-1 GFR estimating equation in the elderly. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2014;63(5):865-7.
- 23- Fan L et al. Comparing GFR Estimating Equations Using Cystatin C and Creatinine in Elderly Individuals. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2015;26(8):1982-9.
- 24- Food And Drug Administration (FDA). Guidance for industry. Pharmacokinetics in patients with impaired renal function - study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. 2010. Disponible sur : <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM204959.pdf>.
- 25- Agence europe'enne du me'dicament (EMA). Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of 4 medicinal products in patients with decreased renal 5 function; 2014. Disponible sur : www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162133.pdf.
- 26- Elinder CG et al. The use of estimated glomerular filtration rate for dose adjustment of medications in the elderly. *Drugs Aging.* 2014;31(7):493-9.
- 27- National Kidney Foundation. GFR calculator. Disponible sur : https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator.