



# Appréciation de la fonction rénale: créatininémie, urée et filtration glomérulaire

Dimitrios Tsinalis, Isabelle Binet

Néphrologie, Hôpital Cantonal de St-Gall

## Quintessence

- La prévalence de l'insuffisance rénale chronique est élevée et elle est souvent sous-estimée car la «norme» inscrite sur les feuilles de résultat de laboratoire ne s'applique pas à tous les patients. En fonction des caractéristiques du patient (âge et masse musculaire), la même valeur de créatinine peut exprimer un large éventail de valeurs du taux de filtration glomérulaire.
- Dans la pratique quotidienne, l'estimation de la filtration glomérulaire au moyen d'une des formules à disposition devrait être utilisée de manière standard pour évaluer la fonction rénale, elle est au moins aussi précise que la mesure de la clearance à la créatinine.
- La mesure de la clearance de la créatinine par une récolte des urines de 24 heures est souvent difficile et sujette à de multiples erreurs. Cette récolte n'est indiquée que dans des circonstances particulières.
- La mesure exacte de la filtration glomérulaire par des techniques isotopiques est plus onéreuse et compliquée. Elle est limitée à des cas où il est indispensable de connaître précisément la valeur du taux de filtration glomérulaire.

## Summary

### Assessment of renal function: plasma creatinine, urea and glomerular filtration rate (GFR)

- *Chronic renal failure has a high prevalence and is often underestimated, since the "normal range" given on laboratory result sheets does not apply to all patients. Depending on patient characteristics (age and body weight), the same creatinine value may express a wide range of possible glomerular filtration rates (GFR).*
- *For estimation of GFR in daily practice, use of one of the formulas supplied is at least as accurate as measurement of creatinine clearance and should be the standard tool for assessing renal function.*
- *Measurement of creatinine clearance by 24-hour urine collection is often difficult to organise and highly error-prone. It should therefore be limited to patients in special circumstances.*
- *Exact measurement of GFR using radionuclide techniques is expensive and cumbersome and should therefore be confined to rare cases where knowledge of the precise GFR is mandatory.*

## Introduction

L'insuffisance rénale chronique est l'une des maladies les plus fréquemment non diagnostiquées. Des études américaines parlent d'une prévalence de plus de 10% aux Etats-Unis [1]; les auteurs ne connaissent aucune étude européenne comparable, mais il est probable qu'il n'y a pas de différence notable.

Comme le pronostic de l'insuffisance rénale chronique dépend très nettement du moment de son diagnostic, et du fait que de nombreuses décisions diagnostiques et thérapeutiques sont considérablement influencées par la fonction rénale, son appréciation a une très grande importance non seulement pour le néphrologue, mais aussi pour tout médecin. La classification de l'insuffisance rénale chronique en différents stades facilite de même l'estimation du pronostic et fournit des éléments au plan thérapeutique (tab. 1 ↻) [2].

Il y a deux situations fondamentales: l'une est la nécessité d'évaluer la fonction rénale chez un patient inconnu (ou non examiné pour cela) et l'autre l'estimation de l'évolution d'une insuffisance rénale connue.

Les avantages et inconvénients des différentes méthodes d'examen de la fonction rénale sont présentés et discutés ci-dessous.

## Possibilités de mesurer la filtration glomérulaire

### Mesure de la filtration glomérulaire

Une mesure précise de la filtration glomérulaire n'est possible qu'en recourant à des substances exogènes, non métabolisables, éliminées exclusivement par filtration glomérulaire, par ex. l'inuline ou une substance radiomarquée pour une mesure ultérieure comme l'iohexol ou l'EDTA qui sont très faiblement aussi sécrétées, il est vrai, mais qui en pratique ne surestiment la filtration glomérulaire que de quelques ml/min même dans une insuffisance rénale à un stade avancé [3].

Toutes ces méthodes ont en commun le fait qu'elles sont très compliquées et pratiquement inutilisables en ambulatoire, raison pour laquelle nous n'en dirons pas plus ici.

Tableau 1. Stades de l'insuffisance rénale chronique.

Stade	Définition	Prévalence (USA)	Mesures à prendre
I	GFR >90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> albuminurie	3,3%	Diagnostic et traitement de la maladie de base, traitement des comorbidités, diminution des facteurs de risque cardiovasculaire
II	GFR 60–89 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	3%	Suivi de la progression
III	GFR 30–59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	4,3%	Diagnostic et traitement des complications (anémie, hyperparathyroïdie)
IV	GFR 15–29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	0,2%	Préparation à la substitution rénale
V	GFR <15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	0,2%	Substitution rénale si symptômes urémiques

GFR = glomerular filtration rate

### Mesure des marqueurs sériques

#### Créatinine

Comme la créatinine est produite en quantité constante par le métabolisme musculaire, qu'elle n'est pas métabolisée et qu'elle est librement filtrée dans le glomérule pour l'essentiel, elle est depuis longtemps le meilleur marqueur endogène de la filtration glomérulaire.


Il ne fait aucun doute qu'elle est le moyen le plus simple d'estimer la fonction rénale d'un patient: une seule prise de sang donne des résultats pouvant être comparés à une valeur de référence. Mais c'est ici que réside le problème de cette mé-

thode: il n'y a pas de valeur normale différenciée pour la créatinine sérique, et comme la production de créatinine dépend de la masse musculaire, une valeur dans les normes peut parfaitement refléter une insuffisance rénale modérée, alors qu'une valeur supérieure aux normes ne témoigne pas nécessairement d'une insuffisance rénale. Avec une créatininémie de 105 µmol par exemple,

- un ouvrier du bâtiment de 20 ans pesant 100 kg peut avoir une fonction rénale normale avec une filtration glomérulaire de 135 ml/min;
- une dame de 80 ans pesant 45 kg peut être en insuffisance rénale de stade IV avec une filtration glomérulaire de 25 ml/min.

Des études ont été effectuées pour en tenir compte et établir des normes en fonction de l'âge et du sexe. Mais elles ne tiennent toujours pas compte du fait que la masse musculaire totale peut considérablement varier entre personnes du même sexe et du même âge.

A cela s'ajoute que la sécrétion de créatinine dans le tube proximal (environ 15% de la créatinine urinaire), négligeable dans des conditions normales, augmente très nettement dans l'insuffisance rénale et surestime la filtration glomérulaire. Cette sécrétion peut également être influencée par des médicaments. Les exemples le plus couramment cités sont le triméthoprime et la cimétidine qui, par inhibition de la sécrétion de la créatinine, peuvent la faire augmenter dans le sérum de 40 µmol/L au maximum sans véritable modification de la filtration glomérulaire.

L'interprétation est en outre compliquée par le fait qu'il n'y a pas de relation linéaire entre créatinine sérique et filtration glomérulaire. Les difficultés qui en résultent peuvent être illustrées par l'exemple d'un homme de 40 ans pesant 70 kg et ayant une masse musculaire moyenne (fig. 1 

- Dans les valeurs normales supérieures, une chute significative de la filtration glomérulaire peut s'accompagner d'une ascension relativement modeste de la créatinine. Dans l'exemple de la fig. 1, une baisse d'un tiers de la filtration glomérulaire (de 120 à 80 ml/min) provoque une ascension de la créatinine de 65 à 95 µmol/L. La valeur normale ne serait ici pas dépassée. Une ascension de la créatinine au-delà de la «norme» peut donc signifier déjà une baisse de pratiquement 50% d'une filtration glomérulaire normale, et ne peut en aucun cas permettre de supposer une fonction rénale seulement légèrement diminuée.
- En cas d'insuffisance rénale, une baisse discrète de la filtration glomérulaire peut déjà donner de grandes variations de la créatinine sérique: avec une ascension de la créatinine de 250 à 300 µmol/L, la progression «présentive» de l'insuffisance rénale est importante, mais dans l'exemple de la fig. 1 la baisse effective de la filtration glomérulaire n'est que de 5 ml/min.

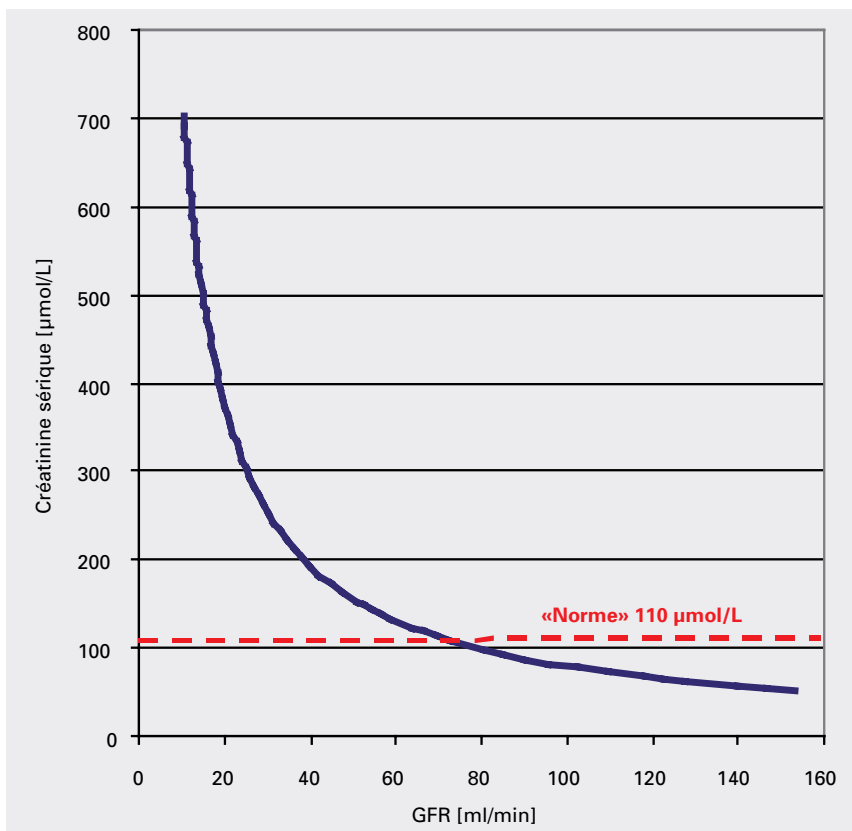



Figure 1

Représentation idéaliste de la relation entre filtration glomérulaire et créatinine sérique à l'exemple d'un homme de 40 ans pesant 70 kg et ayant une masse musculaire normale.

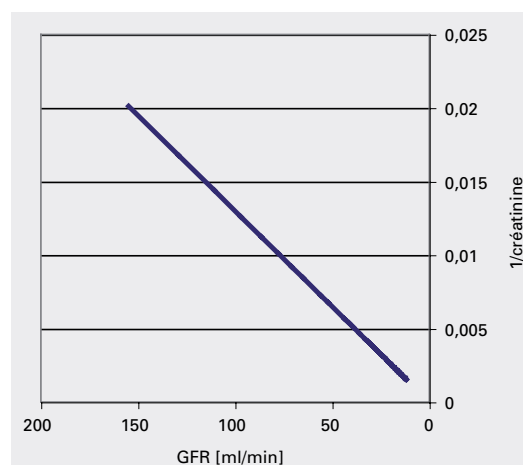
Cet effet peut être corrigé en prenant la réciproque du taux de créatinine: le quotient 1/créatinine est linéaire rapporté à la filtration glomérulaire (fig. 2 ) [4]. La réciproque du taux de créatinine peut donc être transposée sur une courbe dite de «Mitch» en fonction du temps et être utilisée pour bien apprécier la dynamique évolutive.

### Urée

Le dosage de l'urée en dit encore moins sur la fonction rénale: la quantité d'urée produite chaque jour varie avec l'état de nutrition, elle augmente avec une situation de catabolisme ou un apport protéique important et baisse par conséquent sous régime pauvre en protéines. Et comme l'urée est soumise à une réabsorption tubulaire importante, dépendant pour l'essentiel de la quantité d'eau libre présente dans le néphron, son excrétion est de plus irrégulière. Il est donc impossible d'en tirer des conclusions précises sur la fonction rénale [3].

### Cystatine C

La cystatine C est une protéine de bas poids moléculaire produite dans toutes les cellules nucléées, dont la production est relativement constante et pratiquement indépendante de l'alimentation et de la masse musculaire. Elle est librement filtrée par le rein et n'est pas excrétée, mais fait l'objet d'une réabsorption tubulaire. De plus, elle est catabolisée. Ses premières caractéristiques en font un marqueur endogène adéquat de la fonction rénale, mais du fait de sa réabsorption tubulaire, il est impossible de calculer son excrétion effective, ni donc d'utiliser sa clairance comme mesure de la filtration glomérulaire. Mais il semble qu'elle soit en corrélation plus étroite avec la filtration glomérulaire que la créatinine [5]. Comme pour la créatinine, la relation n'est linéaire avec la filtration glomérulaire que pour la réciproque de son taux (1/cystatine C).



**Figure 2**  
La relation à la filtration glomérulaire peut être linéarisée en prenant le quotient 1/créatinine.


Le dosage de la cystatine C est de plus en plus proposé dans le commerce. Mais les expériences avec son taux ne sont que peu nombreuses, et la place de ce paramètre en pratique courante ne peut encore être précisément définie. Pour le praticien, le gros problème est qu'il n'y a pour l'heure aucune formule validée permettant de tirer des conclusions sur la filtration glomérulaire à partir du taux de cystatine C.

### Excrétion mesurée de marqueurs endogènes

#### Clairance de la créatinine

Les limites de la dépendance de la production de créatinine par la musculature peuvent être contournées par le dosage de la quantité de créatinine effectivement excrétée, ce qui demande une collecte d'urine sur 24 heures. La quantité totale de créatinine dosée peut être mise en relation avec la concentration sérique et le temps, ce qui donne le volume de sang épuré de créatinine par unité de temps:

$$Cl_{\text{créa}} [\text{ml/min}] = \frac{\text{créa}_{\text{urine}} [\mu\text{mol/L}] \times \text{volume urinaire} [\text{ml}]}{\text{créa}_{\text{sérum}} [\mu\text{mol/L}] \times \text{durée de collecte} [\text{min}]}$$

Du point de vue pratique, la collecte d'urine sur 24 heures perturbe fortement le patient ambulatoire dans le programme de sa journée, et elle est souvent mal faite. Souvent, le patient ne sait pas que la collecte doit commencer avec sa vessie vide, et il donne souvent les deux premières urines du matin. Avec une diurèse supposée de 1500 ml/j, cela donne une différence de 300 ml et un résultat faussé de 20%. Il est donc important d'expliquer la procédure exacte au patient (fig. 3 ). Il faut en outre estimer la totalité de l'urine collectée par l'excrétion de créatinine: si la créatinine est stable dans le sérum, son excrétion doit être égale à sa production et donc constante. La référence pour l'adulte sain ayant une masse musculaire normale est d'env. 200  $\mu\text{mol}$  par kg et par jour pour les hommes et env. 160 pour les femmes [6].

Si les valeurs sont trop basses, il faut admettre que la collecte a été partielle, en quantité ou en durée. Si elles sont trop hautes, la collecte a été trop longue ou elle a commencé avec la première urine du matin.

Il est malheureusement très difficile d'estimer cliniquement la masse musculaire d'un patient, et les marges données ne sont pas valables pour un patient malade chronique, alité, franchement obèse ou cachectique; la qualité de la collecte peut éventuellement être estimée avec la reproductibilité de la quantité de créatinine éliminée dans plusieurs collectes.

Un autre problème est la précision indispensable de la mesure du volume urinaire: elle doit être de 1% du volume total, soit inférieure à 10 ml [7]. Si, à ces facteurs de totalité et de précision de mesure, vient s'ajouter une imprécision dans la

1. Videz votre vessie dans les toilettes au tout début de la période de collecte – par ex. à 7h. Cette première urine n'est **pas encore récoltée**.
2. A partir de là, n'urinez que dans le bocal de récolte. Avant d'aller à la selle, il est recommandé de d'abord uriner dans le bocal.
3. 24 heures plus tard – donc par ex. à 7h le lendemain – videz complètement votre vessie dans le bocal de récolte.

**Figure 3**

Instructions données aux patients pour une récolte des urines de 24 heures.

durée de la collecte, le résultat peut rapidement devenir totalement inutilisable, d'autant plus que ces erreurs ne sont pas systématiques et peuvent varier d'une mesure à l'autre.

Un problème subsiste cependant: il est impossible de savoir *de quelle manière* la créatinine est parvenue dans l'urine et il est admis tacitement que c'est par filtration glomérulaire. Si la filtration glomérulaire diminue et la sécrétion tubulaire augmente, cela donnera aussi des résultats faussement élevés.

#### Clairance de l'urée

Tout comme pour la clairance de la créatinine, il est possible de calculer la clairance de l'urée. Mais avec la réabsorption tubulaire déjà évoquée, la filtration glomérulaire est fortement sous-estimée.

Mais ce calcul peut être utile car, avec une filtration glomérulaire basse (stade IV), la clairance de la créatinine est trop élevée sous l'effet d'une sécrétion accrue. Ces deux erreurs peuvent se compenser par la moyenne des clairances de la créatinine et de l'urée.

#### Estimation de la filtration glomérulaire

A cause des difficultés ci-dessus, différentes formules ont été proposées pour tenter d'estimer la filtration glomérulaire avec des valeurs faciles à obtenir. La condition est toujours un parfait équilibre entre la créatinine sérique et la filtration glomérulaire, et ces formules ne peuvent être utilisées que si la fonction rénale est stable.

La plus répandue est l'estimation de la clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault [8], ici sous une forme transformée dans laquelle la créatinine exprimée en  $\mu\text{mol/L}$

$$\text{Clairance de la créatinine} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids [kg]} \times 1,03 \text{ [pour les femmes resp. } 1,23 \text{ [pour les hommes]}]}{\text{Créatinine sérique } [\mu\text{mol/L}]}$$

Cette formule tient compte de la production de créatinine augmentant avec le poids corporel et diminuant avec l'âge. Il faut savoir qu'elle n'estime pas explicitement la filtration glomérulaire mais la clairance de la créatinine, toujours plus

élevée que la vraie filtration glomérulaire pour les raisons citées (sécrétion tubulaire de créatinine). Cette formule a été validée dans plus de 50 études chez toutes sortes de patients depuis son introduction [2].

Une autre formule a été publiée par le MDRD Study Group [9]:

$$\begin{aligned} \text{GFR [ml/min/1,73 m}^2\text{]} &= 170 \times \text{créatinine sérique [mg/dl]}^{-0,999} \\ &\times \text{âge}^{-0,176} \times \text{BUN}^{-0,170} \text{ [mg/dl]} \\ &\times \text{albumine}^{0,318} \text{ [g/dl]} \\ &\times 0,762 \text{ [pour une femme] resp.} \\ &\times 1,180 \text{ [pour un Afro-américain]} \end{aligned}$$

BUN = blood urea nitrogen.

Une formule plus simple en a été dérivée [2]:

$$\begin{aligned} \text{GFR [ml/min/1,73 m}^2\text{]} &= 186,3 \times \text{créatinine sérique}^{-1,154} \\ &\text{ [mg/dl]} \times \text{âge}^{-0,203} \\ &\times 0,742 \text{ [pour une femme] resp.} \\ &\times 1,21 \text{ [pour un Afro-américain]} \end{aligned}$$

Avec les unités SI utilisées en Suisse, il faut appliquer les facteurs de conversion suivants si l'on utilise cette formule:

$$\begin{aligned} \text{Créatinine [mg/dl]} &= \text{créatinine}/88,4 \text{ } [\mu\text{mol/L}] \\ \text{BUN [mg/dl]} &= \text{urée} \times 2,75 \text{ [mmol/L]} \\ \text{Albumine [g/dl]} &= \text{albumine}/10 \text{ [G/L]} \end{aligned}$$

Ces formules ont été développées avec un groupe de patients en insuffisance rénale chronique et validées par la suite pour d'autres groupes de patients.

Les formules MDRD n'ont explicitement pas été validées pour les enfants, les femmes enceintes, les patients de plus de 70 ans ni les sujets ayant une fonction rénale normale. Il faut également savoir que la formule MDRD fait l'estimation d'une filtration glomérulaire normalisée pour une surface corporelle de  $1,73 \text{ m}^2$ ; ce qui a tout son sens à titre comparatif, mais il ne faut pas utiliser la filtration glomérulaire normalisée absolue pour adapter la dose de médicaments. Pour les patients ayant une surface corporelle nettement supérieure ou inférieure, il faut donc soustraire la valeur estimée par la formule MDRD de la filtration glomérulaire non corrigée [2]:

$$\begin{aligned} \text{GFR [ml/min]} &= \text{GFR}/1,73 \text{ [ml/min/1,73 m}^2\text{]} \\ &\times (\text{poids}^{0,425} \times \text{taille}^{0,725} \times 0,007184) \end{aligned}$$

## Discussion

Compte tenu des coûts et des énormes difficultés à mesurer exactement la filtration glomérulaire, il reste pour la pratique les alternatives d'estimation de la filtration glomérulaire selon l'une des formules présentées et de mesure de la clairance

de la créatinine, éventuellement combinée à celle de la clairance de l'urée.

Pour une mesure de la clairance, il est capital que le patient ait parfaitement compris comment effectuer sa collecte d'urine et le respecte pour que les résultats soient utilisables. L'estimation de la filtration glomérulaire est nettement moins compliquée, pour le patient surtout, et en fin de compte même plus précise que la clairance calculée sur une collecte d'urine faite ambulatoirement, après exclusion des nombreuses sources d'erreur dans ladite collecte [10].

Une grande précision de calcul de la filtration glomérulaire est-elle utile? Pour avoir une idée de la fonction rénale, il n'est pas très important que la filtration glomérulaire précise soit à 53 ou 58 ml/min; l'important dans les deux cas est que cette valeur reflète une insuffisance rénale modérée. En suivant le même patient, les erreurs systématiques – par ex. une masse musculaire plus ou moins élevée – sont généralement constantes ou ne varient que très lentement, ce qui fait que la différence entre plusieurs estimations permet de suivre assez bien la progression de l'insuffisance rénale.

La formule MDRD a été élaborée sur la base d'un collectif de patients des Etats-Unis, et il n'est donc pas exclu qu'un collectif suisse (ou européen) présente des différences dans la masse musculaire par rapport au poids corporel. L'intéressant dans cette formule semble être le facteur de correction pour une masse musculaire plus importante et une production de créatinine plus élevée chez les Afro-américains; mais il ne faut pas oublier que ce facteur n'est pas validé pour les patients africains. Nous pouvons spéculer que le fait de simplement reprendre ce facteur d'ethnicité n'est pas judicieux, en raison des conditions de vie très différentes des Afro-américains d'une part et des immigrants africains de l'autre.

En fonction de ce qui précède, il est parfaitement justifié de continuer à utiliser la formule de Cockcroft, dont le calcul est en outre beaucoup plus facile.

## Recommandations

La première évaluation de la fonction rénale doit normalement se faire par une estimation de la filtration glomérulaire par les formules de Cockcroft ou MDRD. Un ordinateur de poche est utile, car il y a plusieurs programmes gratuits pour calculer ces formules, ainsi que d'autres, par ex. sous [www.med-ia.ch/medcalc](http://www.med-ia.ch/medcalc). Il est également possible d'utiliser des calculatrices online, par ex. sous [www.medcalc3000.com](http://www.medcalc3000.com) ou de télécharger des modèles de calcul facile des tables selon le «Medical Algorithms Project» ([www.medalreg.com](http://www.medalreg.com)). Les équations peuvent également être résolues facilement en accédant au site [www.kdoqi.org](http://www.kdoqi.org) → Professionals → Clinical tools → GRF calculator.

Une mesure de la clairance de la créatinine ne se fait qu'à titre exceptionnel [2] chez les patients:

- âgés (>80 ans);
- en état de malnutrition ou d'obésité avancée;
- souffrant de myopathies;
- para- ou tétraplégiques;
- sous régime végétarien ou végétalien strict;
- ayant une fonction rénale instable;
- au cours d'une grossesse.

Chez les patients ayant une filtration glomérulaire très basse (<25 ml/min), la valeur approximative la meilleure est la moyenne des clairances de la créatinine et de l'urée.

Si, dans de telles situations exceptionnelles, une collecte d'urine est tout de même demandée, toute validation par l'excrétion de créatinine par kg de poids corporel est impossible, du fait justement de ce caractère exceptionnel. Raison pour laquelle il est indiqué de pratiquer deux à trois collectes non consécutives et de comparer à chaque fois l'excrétion totale de créatinine.

Une mesure de la filtration glomérulaire par clairance à l'inuline ou par des isotopes n'est indiquée que si la filtration glomérulaire précise est cliniquement capitale.

Pour suivre une insuffisance rénale déjà diagnostiquée, il suffit de suivre la filtration glomérulaire estimée (ou la réciproque du taux de créatinine), qui permet de bien apprécier les variations relatives.

## Remerciements

Nous remercions le Dr Ewa Cynke, Spécialiste FMH en Médecine interne et Néphrologie, Cabinet et Centre de dialyse «Alt-Münchenstein», Münchenstein, d'avoir bien voulu relire ce manuscrit.

**Références**

- 1 Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population. Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1–12.
- 2 K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1–266.
- 3 Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 1990;38:167–84.
- 4 Mitch WE, Walser M, Buffington GA, Lemann J, Jr. A simple method of estimating progression of chronic renal failure. *Lancet* 1976;2:1326–8.
- 5 Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000;36:29–34.
- 6 Pirlich M, Schwenk A, Mueller MJ. DGEM Guidelines Enteral Nutrition: Nutritional Status. *Aktuel Ernaehr Med* 2003;28(Suppl 1):10–25.
- 7 Koechli HP, Bachmann C. Scriptum zu Fertigkeitssausweis Praxislabor. 1-6-2003. Kollegium für Hausarztmedizin. Ref Type: Generic.
- 8 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31–41.
- 9 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 Intern Med* 1999;130:461–70.
- 10 DeSanto NG, Coppola S, Anastasio P, Coscarella G, Capasso G, Bellini L, et al. Predicted creatinine clearance to assess glomerular filtration rate in chronic renal disease in humans. *Am J Nephrol* 1991;11:181–5.

Correspondance:  
Dr Dimitrios Tsinalis  
Fachbereich Nephrologie  
Kantonsspital  
Rorschacher Strasse 95  
CH-9007 St. Gallen  
[dimitrios.tsinalis@kssg.ch](mailto:dimitrios.tsinalis@kssg.ch)