

# **Estimation du débit de filtration glomérulaire au Québec**

**Association des médecins biochimistes du Québec  
Société québécoise de néphrologie**

## **Membres du groupe de travail**

Pierre Douville,md, président du comité , AMBQ  
Violaine Bégin,md, SQN  
Pierre Chevrier,md, AMBQ  
Jean Ethier,md, SQN  
Nadine Kadri,md, AMBQ  
Pierre Lachance,md, AMBQ  
François Larivière,md, AMBQ  
Philippe Lehouillier,md, AMBQ  
Robert Lavoie, md, AMBQ  
Claude Petitclerc,md, AMBQ

**Juin 2010**

## Sections du document

Introduction : implantation du calcul du débit de filtration glomérulaire

A) Population ciblée

B) Méthodes de mesure de la créatinine

C) Équation et calcul du débit de filtration glomérulaire

D) Rapport de laboratoire

E) Publicité et mise en œuvre

**Introduction :** Plusieurs organismes médicaux recommandent maintenant l'estimation du débit de filtration glomérulaire comme paramètre important de l'évaluation de la fonction rénale. La National Kidney Foundation américaine a produit des guides de pratique comprenant une classification de la maladie rénale chronique basée sur la filtration glomérulaire et la présence ou non de dommage rénal :

### Stade de la maladie rénale chronique

stade	description	FG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
1	dommage rénal avec FG normale ou élevée*	<b>&gt;= 90</b>
2	dommage rénal avec FG un peu diminuée*	<b>60-89</b>
3	baisse de FG modérée	<b>30-59</b>
4	baisse de FG importante	<b>15-29</b>
5	défaillance rénale	<b>&lt;15</b>

\*Un dommage rénal est défini par des anomalies à la pathologie ou par d'autres marqueurs dont des anomalies de tests urinaires ou d'imagerie.

La maladie rénale chronique est définie par soit un dommage rénal ou une baisse de filtration glomérulaire < 60ml/min/1,73m<sup>2</sup> d'une durée de 3 mois ou plus.

Par ailleurs, la Société Canadienne de Néphrologie a publié également un guide à l'automne 2006. Dans ce contexte, l'AMBQ et la SQN ont formé un groupe de travail afin de favoriser la diffusion des connaissances et d'améliorer les pratiques à travers le Québec. Un rapport fut publié en mai 2007 pour l'introduction de la formule MDRD. Au début de 2009, une nouvelle équation (CKD-EPI) fut publiée par un groupe nommé **Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration**. L'équipe ayant publié l'équation MDRD fait partie de ce groupe. C'est ainsi que le l'AMBQ et la SQN ont convenu de revoir l'évaluation du débit de filtration glomérulaire dans ce contexte en réanimant le groupe de travail de 2006-2007. Ce document est organisé sous forme de questions – réponses qui ont fait l'objet des discussions par le comité. Nous avons touché à l'ensemble des aspects utiles à l'implantation du débit de filtration glomérulaire estimé.

## A) Population ciblée

1. Pour quelle population devrions-nous calculer le débit de filtration glomérulaire?

**Réponse :** Adultes 18 et plus

- automatique pour la population externe et hospitalisée
- exclure les dialysés et les femmes enceintes

Commentaire : L'équation CKD-EPI ne doit pas être utilisée pour les jeunes <18 ans. Les équations publiées pour la pédiatrie telles celles de Schwartz et de Counahan-Barratt sont basées sur des mesures de créatinine non standardisées et ne sont pas utilisables directement par la plupart des laboratoires. En effet, les biais de mesures peuvent être particulièrement significatifs chez les enfants à cause des basses valeurs de créatinine observées normalement dans ce groupe. En outre, la mesure de la taille en cm est nécessaire pour le calcul de filtration glomérulaire à partir de ces équations.

## B) Méthodes de mesure de la créatinine

1. Quelles méthodes de mesure sont acceptables pour le calcul?

**Réponse :**

Toute méthode pour laquelle un ajustement avec IDMS (spectrométrie de masse avec dilution isotopique comme méthode de référence) est disponible.

2. Quelles sont les limites acceptables de précision et d'exactitude (ou d'erreur totale)?

**Réponse :**

ERREUR TOTALE

pour une concentration <100  $\mu\text{mol/L}$  : +/- 15  $\mu\text{mol/L}$

pour une concentration  $\geq 100$   $\mu\text{mol/L}$  : +/- 15%

IMPRECISION INTRA-LABORATOIRE

pour une concentration <100  $\mu\text{mol/L}$  : écart-type intra-série < 5  $\mu\text{mol/L}$

pour une concentration  $\geq 100$   $\mu\text{mol/L}$ : coefficient de variation < 5%:

3. Comment s'assurer d'une standardisation adéquate (traçabilité à IDMS?) ?

**Réponse :**

Le comité suggère de s'en remettre à la standardisation IDMS en cours par les compagnies. Des contrôles de qualité internes et externes sont requis pour l'assurance qualité. Au besoin, une comparaison avec un centre utilisant une méthode enzymatique IDMS est suggérée.

4. Mode d'expression de la créatinine sérique (unité et nombre de décimales).

**Réponse :**  $\mu\text{mol/L}$  sans décimale

---



---

### C) Équation et calcul du débit de filtration glomérulaire

1. Quels sont les analyses et paramètres à fournir dans la requête?

**Réponse :** Créatinine, âge, sexe

2. Quelle équation devrait-on prendre pour le calcul chez l'adulte?

**Réponse :**

Équation CKD-EPI : population caucasienne

#### Femmes \_

créatinine  $\leq$  62 $\mu$ mol/L : DFG =  $144 \times (\text{Scr}/62)^{-0,329} \times (0.993)^{\text{Age}}$

créatinine  $>$  62 $\mu$ mol/L : DFG =  $144 \times (\text{Scr}/62)^{-1,209} \times (0.993)^{\text{Age}}$

#### Hommes

créatinine  $\leq$  80 $\mu$ mol/L : DFG =  $141 \times (\text{Scr}/80)^{-0,411} \times (0.993)^{\text{Age}}$

créatinine  $>$  80 $\mu$ mol/L : DFG =  $141 \times (\text{Scr}/80)^{-1,209} \times (0.993)^{\text{Age}}$

Pour les noirs, multiplier le résultat par 1,159

#### Exemple de calcul

Femme 32 ans créatinine = 55 dfg = 119

Homme 55 ans créatinine = 102 dfg = 71

N.B. : Créatinine sérique en  $\mu$ mol/L avec calibrage IDMS et âge en année.

L'équation est valable pour une méthode standardisée avec IDMS. Il semble bien que la méthode enzymatique présente peu de biais par rapport à la méthode de référence et pourrait donc servir de base comparative avec des pools de sérums frais. En principe, l'application de la transformation devrait permettre d'obtenir un meilleur consensus sur les DFG estimés entre les laboratoires.

3. Quelle équation devrait-on prendre pour le calcul chez l'enfant?

**Réponse :**

Le comité n'a pas statué sur l'équation à utiliser <18 ans pour l'instant.

4. Doit-on prendre en compte la race?

**Réponse :** Non

Une note devrait être fournie dans le rapport à l'effet de multiplier le résultat par 1,159 pour la population noire.

#### D) Rapport de laboratoire

1. Quel mode d'expression devrait-on utiliser (ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou mL/sec/1.73 m<sup>2</sup>)?

**Réponse :** ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, le terme **débit de filtration glomérulaire** est suggéré comme traduction du glomerular filtration rate anglais

2. Y-a-t-il un seuil maximal à inscrire sur les rapports (au-delà de ce seuil, on doit inscrire > "x")?

**Réponse :** Oui, limite supérieure >120 ml/min /1,73 m<sup>2</sup>

Commentaire :

L'article publié montre une étude de régression qui se limite essentiellement à des valeurs <120 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. L'imprécision des mesures de créatinine et la susceptibilité aux interférences entraînent une inexactitude plus importante de l'estimation chez les normaux.

3. Y-a-t-il un seuil minimal à inscrire sur les rapports ?

**Réponse :** Oui (limite inférieure <10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

4. Doit-on inscrire des valeurs de référence selon l'âge et le sexe ou avoir plutôt un seuil unique?

**Réponse :**

La classification en 5 stades de la maladie rénale chronique ne tient pas compte de l'âge mais est basée sur l'estimation du DFG. Les seuils utilisés de 90,60,30,et 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> séparent les 5 stades avec d'autres critères additionnels. La plupart des groupes recommandent un seuil unique à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> comme seuil important. En effet, un résultat inférieur à 60 suffit pour identifier une maladie rénale chronique.

Cependant, il est bien clair que la filtration glomérulaire diminue avec l'âge de façon significative. Il faut noter que l'équation CKD-EPI reflète mieux cette baisse que l'équation MDRD. En effet, l'équation MDRD a été critiqué par le fait qu'elle sous-estimait la baisse après 60 ans (voir références ci-dessous). Avec l'équation MDRD, la valeur de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> était adéquate comme limite inférieure de la normale pour une population d'âge moyen (50-60 ans). Cependant, plusieurs personnes âgées « normales » (>65 ans)

peuvent présenter des valeurs inférieures à 60 (de 50 à 60). Ce fait est d'ailleurs mentionné dans les textes de la « National Kidney Foundation ».

Cependant, il faut aussi apprécier le phénomène inverse chez les jeunes adultes, c'est-à-dire que la valeur 60 est trop basse pour cette population. On pourrait ainsi manquer un début d'insuffisance rénale dans ce groupe. Selon des données québécoises, la limite inférieure de la normale pour le groupe 18 -29 ans serait proche de 76 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> avec l'équation MDRD (On tient compte ici de la possibilité de sous-estimation). Il y a ensuite une baisse progressive avec l'âge. VOIR section D2 C'est pourquoi, des valeurs de référence par décade seraient très utiles et devraient être disponibles sur les rapports. Les données pour ces intervalles sont à l'étude.

5. Serait-il utile de rapporter aussi les résultats non corrigés pour 1,73 m<sup>2</sup>?

**Réponse :** Non; la surface corporelle n'est pas disponible dans la majorité des cas.

6. Doit-on inscrire un commentaire de limitation sur les rapports (mise en garde)?

**Réponse :**

Oui; un commentaire est jugé nécessaire pour indiquer certaines restrictions :  
Commentaire type pour les rapports de laboratoires :

Le calcul du débit de filtration glomérulaire est un estimé validé pour les adultes ayant une fonction rénale stable, une alimentation et une constitution musculaire moyenne pour l'âge et le sexe. Des restrictions s'appliquent chez les personnes appartenant à l'un des groupes suivants : enceintes, âgées de plus de 70 ans, végétariennes, consommant de la créatine ou présentant diverses conditions comme la cirrhose, une origine ethnique autre que caucasienne ou noire. On devrait multiplier le résultat par 1,159 pour les personnes de race noire. Une valeur >60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> n'exclue pas nécessairement une anomalie de DFG avant l'âge de 50 ans.

## E) Publicité et mise en oeuvre

1. Comment faire la promotion du document de travail?

**Réponse :**

L'introduction du calcul de DFG dans la province devrait s'accompagner d'une stratégie d'implantation concertée entre l'AMBQ, la SQN et le regroupement des pharmaciens en néphrologie. Parmi les actions suggérées, on note :

- distribution du document aux membres de l'AMBQ + SQN et d'autres groupes intéressés
- article dans l'Actualité médicale.

- conférences hospitalières à faire par les médecins biochimistes et les néphrologues
- divulgation des documents sur les sites web respectifs

## 2. Comment ajuster les médicaments selon la filtration glomérulaire?

### **Réponse :**

La plupart des recommandations actuelles concernant les ajustements de dosage médicamenteux en présence d'insuffisance rénale sont basés sur la clairance de la créatinine mesurée ou la clairance calculée par l'équation de Cockcroft-Gault (CG). Les formules CKD-EPI et CG sont acceptables en pratique mais ne sont pas équivalentes.

### **a) impact des unités :**

Il est important de considérer les modes d'expression des résultats de ces analyses. Ainsi, la CG donne des clairances brutes en ml/min adaptées au poids réel du patient. Les doses de médicaments sont alors ajustées selon la clairance réelle estimée.

Par contre, le mode d'expression de la formule CKD-EPI comprend une normalisation à 1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle (SC), ce qui permet de mieux caractériser la fonction rénale par rapport à l'ensemble de la population. Cependant, il peut être préférable d'utiliser la valeur brute selon la surface corporelle réelle du patient pour un ajustement de dosage médicamenteux. Il est possible de transformer un estimé CKD-EPI en un estimé brut en ml/min en multipliant le résultat CKD-EPI par la surface corporelle divisée par 1,73 m<sup>2</sup> :

$$\text{DFG}_{\text{estimé pour la SC du patient}} \text{ (ml/min)} = \frac{\text{DFGe (CKD-EPI)} \times \text{SC}}{1,73}$$

où  $\text{SC} = 0,007184 \times \text{P}^{0,425} \times \text{T}^{0,725}$  (équation de DUBOIS)

P = poids en kg      T = taille en cm

Exemple de calcul

Soit  $\text{DFGe (CKD-EPI)} = 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$

Poids = 75 kg et taille = 180 cm

Alors  $\text{SC} = 1,94 \text{ m}^2$  et  $\text{DFGe réel} = 67 \text{ ml/min}$

Ces calculs pourront être faits seulement pour des besoins spécifiques car ils nécessitent de connaître le poids et la taille de l'individu. Il est probable que les compagnies pharmaceutiques ajusteront progressivement leurs

recommandations posologiques telles que celles retrouvées dans le compendium des produits et spécialités pharmaceutiques à une formulation de type CKD-EPI. En attendant, les éléments indiqués ci-dessus peuvent servir dans les protocoles d'ajustement médicamenteux.

### **b) impact de la standardisation IDMS :**

Il faut considérer que la standardisation IDMS des mesures sériques de créatinine entraîne une baisse des valeurs observées dans la majorité des laboratoires et donc une élévation relative des clairances mesurées et calculées. Malheureusement, il n'est pas possible de comparer la méthode de créatinine utilisée en 1976 par Cockcroft-Gault avec une méthode enzymatique avec calibrage IDMS. L'équipement en usage à l'époque n'est plus disponible. C'est pourquoi, nous suggérons que l'avis aux médecins lors de ce changement dans les laboratoires mentionne l'impact lors des calculs de clairance. De même, les pharmaciens devraient aussi recevoir cette information.

Nous avons comparé les valeurs de clairance CG et des mesures faites avec des collectes de 24hrs et des mesures enzymatiques IDMS de la créatinine sérique. La concordance s'est révélée étonnamment bonne avec peu de biais moyen. Comme on pouvait s'y attendre, ces clairances sont un peu plus hautes (environ +15%) que le DFG calculé par CKD-EPI après correction pour la surface corporelle. Cette différence s'explique surtout par la contribution de la sécrétion tubulaire de créatinine dans le premier cas.

### **c) Impact du poids**

La formule de CG comprend le poids du patient au numérateur de l'équation de sorte que la clairance est directement proportionnelle au poids. Ainsi, un patient de 50 ans, de 80 kg, 180 cm et une créatinine de 100  $\mu\text{mol/l}$  aura une clairance estimée  $\text{CG} = 88 \text{ ml/min}$ . Un patient similaire à 120 kg aura un  $\text{CG} = 133 \text{ ml/min}$ , soit 50% de plus. Cela conduit à des valeurs aberrantes chez les obèses morbides. C'est pourquoi, plusieurs auteurs ont suggéré des alternatives au poids réel pour les obèses, comme par exemple le poids maigre, le poids idéal, un poids corrigé tenant compte dans une moindre mesure de l'excès de poids. Ce problème est beaucoup moins important avec le CKD-EPI. Les calculs donnent respectivement  $\text{CKD-EPI} = 87$  et  $103 \text{ ml/min}$ , ce qui est plus réaliste. (La surface corporelle passe de  $2 \text{ m}^2$  à  $2,37 \text{ m}^2$  soit 19% plus haut). Nous avons pu vérifier que le CKD-EPI corrigé pour la surface corporelle concorde très bien avec les équations basées sur le poids corrigé recommandées pour les obèses. C'est pourquoi, nous privilégions cette dernière option dans ces cas ou même chez les personnes de faible poids.

Pour des patients avec des diètes très inhabituelles, des corpulences extrêmes ou des masses musculaires très basses ou très élevées ou lorsque les CG et CKD-EPI (corrigée en  $\text{ml/min}$ ) montrent des résultats discordants

et selon l'importance clinique pour l'ajustement des médicaments, on devrait considérer une mesure de la clairance de la créatinine à l'aide d'une collecte urinaire de 24 heures.

3. Comment informer les médecins et autres professionnels sur l'interprétation et l'utilisation des résultats?

**Réponse :**

La préparation d'un document explicatif pour tous les médecins est recommandée avec les références pertinentes. Un plan préliminaire pourrait comprendre les points suivants :

- 1) introduction, mise en situation du CKD-EPI
- 2) définition des stades de la maladie rénale chronique
- 3) distinction terminologique
  - a. créatinine sérique,
  - b. clairance de la créatinine brute en ml/min
  - c. clairance de la créatinine normalisée en ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
  - d. DFGestimé
- 4) interprétation et limitations du DFGe
  - a. conditions d'utilisation
  - b. évolution de la DFG avec l'âge
  - c. limitations : dialyse, grossesse, amputations, diète végétarienne, obésité, cirrhose, population âgée, imprécision, race, greffe rénale
  - d. valeurs limites et de référence
  - e. indications des collectes de 24h.
- 5) conduites face à un résultat anormal, référence au guide canadien de septembre 2006.
- 6) principaux points à retenir
- 7) références

Ce genre de document pourrait être circulé dans toute la province.

Par ailleurs, l'information locale lors de l'introduction des changements doit être aussi circulée pour les médecins de chaque hôpital. Voir aussi question E1.

## Bibliographie

1. Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2140-44.
2. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.

3. Fehrman-Ekholm I, Skeppholm L. Renal function in the elderly (>70 years old) measured by means of iohexol clearance, serum creatinine, serum urea and estimated clearance. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38:73-77.
4. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;315:1296-305.
5. Lamb EJ, Webb MC, Simpson DE, et al. Estimation of glomerular filtration rate in older patients with chronic renal insufficiency : Is the Modification of Diet in Renal Disease formula an improvement ?  
*J Am Geriatr Soc* 2003;51:1012-17.
6. Levey AS, Bosch JP, Breyer Lewis J, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine : A new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130,6:461-470.
7. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247-54.
8. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Expressing the MDRD study equation for estimating GFR with IDMS traceable (gold standard) serum creatinine values. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:69 A. abstract.
9. 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.
10. Miller WG, Myers GL, Ashwood ER, et al. "Creatinine measurement state of the art in accuracy and interlaboratory harmonization." *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:297-304
11. Myers GL, Miller WG, Coresh J, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: A report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006; 52:5-18.
12. Part 5. Evaluation of laboratory measurements for clinical assessment of kidney disease  
Guideline 4. Estimation of GFR. *Am J Kidney Dis* 2002;39:Suppl1 pp S76-592.
13. Pierrat A, Gravier E, Saunders C, et al. Predicting GFR in children and adults : A comparison of the Cockcroft-Gault, Schwartz, and Modification of Diet in Renal Disease formulas. *Kidney Int* 2003;64:1425-36.
14. Poggio ED, Wang X, Greene T, et al. Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:459-66.
15. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, et al. Using serum creatinine To estimate glomerular filtration rate : Accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;141:929-37.
16. Vickery S, Stevens PE, Dalton RN, et al. Does the ID-MS traceable MDRD equation work and is it suitable for use with compensated Jaffe and enzymatic creatinine assays ? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2439-2445.

17. Stevens LA, Coresh J, Greene T, et al. Assessing kidney function - Measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354:2473-83.
18. Wuyts B, Bernard D, Van Den Noortgate N, et al. Reevaluation of formulas for predicting creatinine clearance in adults and children, using compensated creatinine methods. *Clin Chem* 2003;49:1011-14.
19. British Columbia Health Services. [Guidelines & protocols. Advisory committee : identification, evaluation and management of patients with chronic kidney disease](#) accede le 19 mars 2007 à <http://www.health.bc.ca/gpac/pdf/ckd.pdf>.
20. Canadian Society of Nephrology. [CSN Position Paper-Care & referral of adult patients with reduced kidney fonction.](#) Sept. 2006. Accédé le 20 mars 2007 à <http://www.csnsn.ca/local/files/CSN-Documents/CSN%20Postion%20Paper%20Sept2006.pdf>.
21. Chronic Kidney Disease and automatic reporting of estimated glomerular filtration rate : a position statement. The Australian Creatinine Consensus Working Group. *MJA* 2005;183:138-141. Disponible et accédé le 20 mars 2007 à [www.mja.com.au](http://www.mja.com.au).
22. College of American Pathologists. [Creatinine results one step closer to the mark.](#) Accédé le 20 mars 2007 à [http://www.cap.org/apps/docs/cap\\_today/feature\\_stories/0304creatinine.html](http://www.cap.org/apps/docs/cap_today/feature_stories/0304creatinine.html).
23. MacKenzie F. [UK NEQAS for eGFR – A personal view from Finlay MacKenzie, UK NEQAS Birmingham, March 2006.](#) Accédé le 20 mars 2007 à <http://www.uknegas.org.uk/GFR%20Estimations.pdf>.
24. [National Kidney Disease Education Program. Laboratory professionals. Creatinine standardization program.](#) Accédé le 19 mars 2007 à <http://www.nkdep.nih.gov/labprofessionals/index.htm>.
25. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease :evaluation, classification and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-S246.
26. Levey AS Stevens LA, Schmid CH et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate *Ann Intern Med.* 2009;150:604-612.
27. Douville P, Martel AR, Talbot J, et al Impact of age on glomerular filtration estimates *Nephrol Dial Transplant* (2009) 24: 97–103