



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

TEXTE COURT DU RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

**Evaluation du débit de filtration glomérulaire,
et du dosage de la créatininémie
dans le diagnostic de la maladie rénale chronique
chez l'adulte**

Décembre 2011

Service évaluation des actes professionnels

Ce texte court est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service documentation – information des publics
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Ce texte court a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé en **décembre 2011**.

© Haute Autorité de santé – **2011**.

L'EQUIPE

Ce rapport d'évaluation a été réalisé par M. Olivier ALLAIRE, chef de projet au Service évaluation des actes professionnels sous la responsabilité de M. Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, et de M^{me} Sun-Hae LEE-ROBIN, chef de service.

La recherche documentaire a été effectuée par M^{me} Mireille CECCHIN, documentaliste, avec l'aide de M^{me} Maud LEFEVRE, sous la responsabilité de M^{me} Christine DEVAUD, adjointe au chef de service, et de M^{me} Frédérique PAGES, chef de service.

L'organisation logistique et le travail de secrétariat ont été réalisés par M^{me} Stéphanie BANKOUSSOU et M^{me} Banedé SAKO.

Pour tout contact au sujet de ce rapport :

Tél. : 01 55 93 71 12

Fax : 01 55 93 74 35

Courriel : contact.seap@has-sante.fr

Version avant corrections typographiques

TABLE DES MATIERES

L'EQUIPE	3
INTRODUCTION.....	5
CONTEXTE.....	6
METHODE D'EVALUATION.....	8
RESULTATS DE L'EVALUATION : QUELLE EQUATION UTILISER POUR ESTIMER LE DFG CHEZ L'ADULTE, CG, MDRD OU CKD-EPI?	9
RESULTATS DE L'EVALUATION : QUELLE METHODE DE DOSAGE UTILISER POUR DOSER LA CREATININEMIE ?.....	11
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	13

Version avant corrections typographiques

INTRODUCTION

La maladie rénale chronique est une priorité de santé publique qui touche près de 10 % de la population française adulte. Elle est définie comme une diminution progressive des fonctions rénales objectivée par une diminution permanente du débit de filtration glomérulaire (DFG).

Sa détection précoce permet de retarder voire d'éviter les traitements de suppléance lourds et coûteux.

L'ANAES en 2002 avait défini des recommandations sur la prise en charge de la maladie rénale chronique. De nombreuses recommandations internationales ont été publiées depuis et certaines recommandations de l'ANAES avaient besoin d'être revues ou précisées.

Dans ce contexte, les demandeurs, la CNAMTS et la DGS en vue d'améliorer la détection précoce de la maladie rénale chronique et améliorer les pratiques professionnelles, ont souhaité que soient apportées des réponses aux questions suivantes :

- quelles sont les meilleures équations pour estimer le DFG à partir de la créatininémie : Cockcroft et Gault, MDRD ou CKD-EPI?
- quelles sont les meilleures méthodes de dosage de la créatininémie permettant le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte : Les méthodes colorimétriques basées sur la réaction de Jaffé ou les méthodes enzymatiques ?

CONTEXTE

- La maladie rénale chronique

▪ Définition

La maladie rénale chronique est définie comme une diminution progressive des fonctions rénales objectivée par une diminution permanente du débit de filtration glomérulaire (DFG). Elle est définie par la présence, pendant plus de 3 mois, de marqueurs d'atteinte rénale ou d'une baisse du DFG au dessous de 60mL/mn/1,73m².

▪ Classification

Plusieurs classifications ont été proposées. Globalement, la maladie rénale chronique est classée en 5 stades de sévérité. Les stades 1 et 2 sont définis par un DFG supérieur à 60 mL/mn/1,73 m² mais avec présence de marqueurs d'atteinte rénale. Les stades 3 et 4 de l'insuffisance rénale chronique (IRC) sont définis par un DFG compris entre 15 et 59 mL/mn/1,73 m², et le stade 5 (défaillance rénale) de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT), défini par un DFG inférieur à 15 mL/mn/1,73 m², nécessite un traitement de suppléance, greffe rénale ou dialyse.

▪ Diagnostic

Le diagnostic de la maladie rénale se fait par la recherche de marqueurs d'atteinte rénale et par l'évaluation du DFG. Ce dernier peut-être, soit **mesuré** à partir de la clairance d'un marqueur exogène ni sécrété ni réabsorbé par les tubules rénaux, soit **estimé**, à l'aide de différentes équations, à partir du dosage de la créatininémie.

▪ Traitement

Le traitement poursuit deux objectifs : ralentir la progression de la maladie vers l'IRCT et prévenir les complications cardiovasculaires.

A chaque stade d'IRC correspond une prise en charge spécifique, depuis le ralentissement de l'évolution vers l'IRCT jusqu'aux traitements de suppléance (dialyse et greffe)

- Evaluation de la fonction rénale

▪ Evaluation de la protéinurie ou de l'albuminurie

Le diagnostic de maladie rénale chronique est porté par l'estimation du DFG associée à la recherche de protéinurie ou d'albuminurie même en présence d'un DFG > 60 ml/min/1.73m². En pratique, cette recherche peut-être réalisée à partir d'un dosage de l'albuminurie/protéinurie sur un recueil des urines des 24 heures ou à partir d'un échantillon d'urine et dans ce cas, le résultat est exprimé sous forme de rapport albuminurie/créatinine urinaire ou protéinurie / créatinine urinaire.

▪ Mesure du DFG

○ Par marqueur exogène

Des marqueurs exogènes tels que l'inuline, l'iohexol ou des radiopharmaceutiques sont utilisés. Ces substances n'étant ni métabolisées, ni sécrétées ni réabsorbées par les tubules, leur clairance rénale est égale au DFG.

La mesure du DFG par ces techniques lourdes est réservée à des situations cliniques qui imposent une évaluation précise du DFG.

○ Par marqueur endogène

En pratique clinique courante et en situation de dépistage ou de diagnostic précoce, la fonction rénale est évaluée à partir de la créatininémie à l'aide d'équations permettant d'estimer le DFG ou la clairance de la créatinine.

Chez l'adulte, différentes équations ont été conçues. Les plus utilisées sont les équations de Cockcroft et Gault, MDRD, et plus récemment l'équation CKD-EPI.

Ces équations sont d'une part moins précises que la mesure du DFG par marqueur exogène, d'autre part, le DFG estimé dépend de la qualité du dosage de la créatininémie pour lequel deux types de méthodologie existent : les techniques enzymatiques et les techniques de Jaffé.

Version avant corrections typographiques

METHODE D'ÉVALUATION

La méthode d'évaluation est fondée sur une analyse critique des données identifiées de la littérature scientifique et sur le recueil argumenté de professionnels de santé réunis en un groupe de travail.

Pour ce travail, la recherche a été orientée dans un premier temps sur l'existence de recommandations fiables (critères AGREE) répondant aux questions posées. L'existence d'une recommandation fiable impliquait une recherche supplémentaire de la littérature publiée depuis la date de publication de cette recommandation. L'absence de recommandation fiable impliquait une période de recherche étendue à 10 ans.

La recherche documentaire a été réalisée dans les bases de données Pascal et Medline, la Cochrane Library, les sites Internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique et les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans les domaines étudiés (néphrologie, biologie).

Seize membres ont été sélectionnés pour participer au groupe de travail (4 néphrologues, 4 biologistes médicaux, 2 gériatres, 1 médecin généraliste, 1 radiologue, 1 ingénieur, 1 anesthésiste, 1 endocrinologue et 1 cardiologue). Il a été demandé au groupe de travail de réagir sur l'analyse de la littérature et d'apporter des informations complémentaires par rapport à celle-ci notamment sur la pratique clinique dans le contexte français. Préalablement à la réunion un questionnaire individuel a été soumis aux membres afin d'orienter les débats sur les points de désaccord.

L'ensemble des membres a rédigé un formulaire de déclaration publique d'intérêt. Les intérêts déclarés ont été jugés compatibles avec la participation au groupe de travail.

RESULTATS DE L'EVALUATION : QUELLE EQUATION UTILISER POUR ESTIMER LE DFG CHEZ L'ADULTE, CG, MDRD OU CKD-EPI ?

- Littérature identifiée

La sélection bibliographique a permis de retenir une recommandation fiable et 15 études publiées depuis la date de publication de cette recommandation retenue. Les études devaient concerner une population adulte, permettre la comparaison directe des DFG estimés par les équations avec une méthode de référence et présenter des résultats en termes de biais, précision ou exactitude.

- Résultats

La recommandation retenue (NICE) conclut en la supériorité de l'équation MDRD par rapport à celle de CG. La littérature identifiée publiée depuis ne remet pas en cause cette conclusion.

En ce qui concerne le biais, des résultats statistiquement significatifs en population générale étaient donnés par une seule étude et étaient favorables à l'équation CKD-EPI : biais 2,1 (1,7-2,4) mL/mn/1,73m² contre un biais de 3,4 (2,9-4,0) mL/mn/1,73m² pour l'équation MDRD (IDMS).

Du point de vue de la précision, des résultats significativement différents en population générale étaient donnés par une seule étude et étaient favorables à l'équation CKD-EPI pour des DFG > 60 mL/mn/1,73m² : l'erreur quadratique moyenne de l'équation MDRD était de 0,248 (0,238 – 0,258) pour MDRD (IDMS) et 0,213 (0,203 – 0,223) pour CKD-EPI.

Les résultats d'exactitude, notion qui rend compte à la fois du biais et de la précision, étaient globalement favorables à l'équation CKD-EPI. Des résultats statistiquement significatifs étaient donnés par une seule étude en population générale et pour des DFG > 60 mL/mn/1,73m² où l'exactitude P30 était de 84,7 % (83,0 – 86,3) pour MDRD versus et 88 % (86,9 - 89,7) pour CKD-EPI.

- Conclusion des données de la littérature

Du point de vue de l'exactitude, l'équation CKD-EPI se montre supérieure aux deux autres équations en situation de dépistage et de suivi de l'IRC dans une population adulte et devrait être préférée.

- Position du groupe de travail

« Pour le diagnostic précoce et le suivi de l'IRC :

Le diagnostic ne repose pas sur une valeur de créatininémie mais sur l'estimation du DFG par une équation validée.

Parmi les différentes équations : CG (qui reflète une clairance de la créatinine et non pas le DFG), MDRD et CKD-EPI, l'équation CG ne doit plus être utilisée car elle reflète une clairance de la créatinine et pas le DFG et elle a été établie à partir de méthodes de dosage qui ne sont plus pratiquées actuellement (Jaffé non corrigé).

Aucune équation n'est actuellement validée dans certaines populations :

- *patients âgés >75 ans*
- *poids extrêmes et variations de la masse musculaire*
- *alimentation pauvre en protéines animales et patients dénutris*

Dans ces situations et/ou lorsque le besoin d'une mesure exacte du DFG est requis, le recours à la mesure du DFG par marqueur exogène peut être utile.

Le facteur correctif ethnique de l'équation CKD-EPI n'est pas validé en France, des facteurs correctifs spécifiques sont en cours de validation.

CKD-EPI est l'équation qui présente les meilleures performances (biais, précision, exactitude) quel que soit le niveau de la fonction rénale. Elle doit être utilisée préférentiellement.

Le résultat doit être rendu en mL/min/1,73m² ; il doit préciser la formule utilisée. »

Version avant corrections typographiques

RESULTATS DE L'EVALUATION : QUELLE METHODE DE DOSAGE UTILISER POUR DOSER LA CREATININEMIE ?

- Littérature identifiée

La sélection bibliographique a permis de retenir deux études réalisant une comparaison directe des méthodes de dosage avec une méthode de référence et présentant les performances analytiques (justesse et fidélité) des différentes méthodes.

Cette bibliographie a été complétée par l'exploitation des résultats des évaluations externes de qualité (EEQ) réalisées par l'AFSSaPS et par Pro.Bio.Qual, association organisant des EEQ des analyses de biologie médicale.

- Résultats des études

La **justesse** variait de $-0,98 \mu\text{mol/L}$ à $+12,31 \mu\text{mol/L}$ pour une concentration de $305,7 \mu\text{mol/L}$ avec les techniques enzymatiques et de $-3,81 \mu\text{mol/L}$ à $+12,30 \mu\text{mol/L}$ pour des concentrations de $305,7 \mu\text{mol/L}$ et $76 \mu\text{mol/L}$ respectivement avec techniques de Jaffé. Avec ces données, il n'a pas été possible de distinguer les deux méthodes par l'étude de la justesse.

Exception faite de la méthode enzymatique « dry chemistry »¹ pour laquelle une calibration erronée a été signalée par les auteurs de l'étude, la **fidélité** des méthodes enzymatiques était toujours meilleure que pour les méthodes de Jaffé : CV < 4 % versus CV > 5 % pour des créatininémies < $80 \mu\text{mol/L}$, CV < 3,5 % versus CV > 4,5 % à $153 \mu\text{mol/L}$ et CV < 3 % versus CV > 4 % à $305,7 \mu\text{mol/L}$.

- Résultats des EEQ

Il n'a pas été possible à partir des données des EEQ de statuer sur la supériorité d'une technique par rapport à l'autre en termes de justesse, la valeur assignée aux échantillons résultant des moyennes par groupes de techniques. L'analyse des données des évaluations externes de la qualité montre également une meilleure fidélité des techniques enzymatiques par rapport aux techniques de Jaffé, surtout à des concentrations basses et normale de créatinine. Les différences se réduisent pour des créatininémies élevées.

- Conclusion des données de la littérature

Les performances analytiques des techniques enzymatiques apparaissent supérieures à celles des techniques de Jaffé pour les valeurs basses et normale de créatininémie. Cette supériorité diminue lorsque la créatininémie augmente.

Les données de la littérature identifiées ne permettent pas de préciser à quelles concentrations sanguines de créatinine les différences de performances sont suffisamment étroites pour pouvoir utiliser, indifféremment et sans impact clinique, les deux méthodes.

- Position du groupe de travail.

« Seules les techniques de dosage de créatinine traçables à l'IDMS doivent être utilisées.

Les performances analytiques des méthodes enzymatiques sont supérieures à celle des méthodes de Jaffé corrigées et répondent aux recommandations du NKDEP (justesse et fidélité).

L'équation CKD-EPI a été établie sur la base des mesures effectuées au moyen de techniques enzymatiques. Dans l'état actuel des connaissances, il semble donc cohérent de recommander ces techniques pour l'estimation du DFG.

¹ Dans cette étude une calibration erronée de la méthode enzymatique « dry chemistry » a été signalée.

Le groupe de travail souligne qu'actuellement le coût des réactifs enzymatiques est supérieur à celui des techniques de Jaffé et rapporte également les données de l'étude Pro.Bio.Qual qui montrent que seuls 18,7 % des laboratoires utilisent des techniques enzymatiques².

Le rendu du résultat doit préciser la technique utilisée. »

Version avant corrections typographiques

² Selon ProBioQual, la technique de Jaffé non standardisée, non corrigée représente 18,9 % des techniques utilisées dans les laboratoires, la technique de Jaffé standardisée non corrigée : 21,5 % et la technique de Jaffé standardisée et corrigée 40,9 %.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Quelle équation utiliser pour estimer le DFG chez l'adulte ?

Après analyse des données de la littérature et consultation des experts, la HAS conclut :

Pour le **diagnostic précoce et le suivi de l'IRC** d'une population adulte, le diagnostic doit reposer sur **une estimation du DFG obtenu** avec l'équation **CKD EPI** qui présente les meilleures performances en termes d'exactitude.

Dans l'attente de l'appropriation de cette nouvelle équation par les professionnels de santé, à défaut, la formule MDRD peut-être utilisée.

Le facteur de correction ethnique de l'équation n'est pas applicable en France.

- La HAS ne peut pas se prononcer sur la validation de cette équation chez les patients:
- âgés de plus de 75 ans
- présentant des poids extrêmes ou des variations importantes de la masse musculaire
- ayant une alimentation pauvre en protéines animales ou dénutris.

La HAS attire l'attention sur les difficultés liées au calcul des posologies des médicaments dont les résumés des caractéristiques de produits (RCP) mentionnent une adaptation des posologies en fonction de la clairance de la créatinine estimée avec la formule de CG.

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.

Quelle méthode utiliser pour doser la créatininémie ?

Après analyse des données de la littérature, des évaluations externes de la qualité et consultation des experts, la HAS conclut :

Pour permettre d'estimer le débit de filtration glomérulaire avec l'équation CKD-EPI, jugée plus performante dans le diagnostic précoce de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte, les dosages de créatininémie doivent être réalisés avec des méthodes traçables à l'IDMS.

Les performances analytiques des méthodes enzymatiques permettent leur utilisation quelle que soit la concentration sanguine en créatinine et dans toutes les situations cliniques alors qu'à des concentrations de créatinine basses et proches du seuil de décision clinique, les performances analytiques des méthodes de Jaffé n'atteignent pas toujours les limites acceptables fixées par le NKDEP et ne sont donc pas utilisables dans toutes les situations. Il n'a toutefois pas été possible de définir un seuil de créatininémie au-delà duquel les différences de performances analytiques entre méthodes n'ont plus d'impact clinique.

Pour des raisons pratiques et pour faciliter le suivi des patients, la HAS recommande les techniques enzymatiques dans toutes les situations cliniques.

Les résultats d'une étude française actuellement en cours de publication sont très attendus. Il conviendra de vérifier si ces résultats confirment ou infirment ces conclusions.

HAS

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr