

La créatininémie

utile, mais parfois trompeuse

par Louis Prud'homme

Vous constatez que la créatininémie de M. Guy Sémi, un de vos patients diabétiques, est passée de 95 à 125 $\mu\text{mol/L}$ au cours de la dernière année. Que faites-vous ?

- Rien, car vous considérez qu'il s'agit d'une variation négligeable.
- Vous demandez une collecte des urines de 24 heures pour mesurer la clairance de la créatinine.
- Vous lui dites de cesser de prendre son IECA.
- Vous refaites le dosage et, si la valeur est confirmée, vous tentez d'exclure une cause réversible de l'atteinte rénale.

POUR METTRE EN ŒUVRE des mesures visant à protéger la fonction rénale du patient atteint d'insuffisance rénale chronique, il faut que l'on puisse la dépister et en suivre l'évolution. L'insuffisance rénale étant généralement asymptomatique sauf à un stade avancé, il importe d'utiliser un marqueur fiable permettant de la détecter et de la suivre. Le taux de créatinine sérique (créatininémie) est couramment utilisé comme marqueur de la fonction rénale. Est-ce un marqueur sensible et spécifique ? Jusqu'à quel point cette mesure est-elle fiable ? Devrait-on calculer la clairance de la créatinine ou la mesurer sur une collecte des urines de 24 heures ? Existe-t-il d'autres indices de la fonction rénale utiles en clinique ?

Comment interpréter un taux de créatinine ?

Le taux de créatinine sanguine est la somme de la production de créatinine par les muscles squelettiques et de son élimination, qui est essentiellement rénale. On ne peut assumer qu'une créatininémie normale témoigne toujours d'une fonction rénale normale. En effet, la sensibilité de la créatininémie comme outil de détection de l'insuffisance rénale chronique est faible, car des patients ayant une faible masse musculaire et une fonction rénale anormale peuvent avoir une créatininémie normale.

Une étude canadienne récente a montré des clairances de

la créatinine calculées (selon la formule de Cockcroft et Gault, voir l'*encadré*) anormalement basses chez 35 % des sujets de 40 à 49 ans ayant une créatininémie normale, alors que cette proportion s'élevait à 92 % chez les personnes de plus de 70 ans².

Quelles sont les causes de cette imprécision et les situations où le clinicien peut être « trompé » par la créatininémie ?

Chez l'adulte, la créatininémie reste stable même à un âge très avancé³. Il est cependant établi que le taux de filtration décline graduellement. Ainsi, une étude de suivi de plus de 30 ans a montré une baisse de 0,75 mL/min par année de la clairance de la créatinine chez des sujets en bonne santé⁴. Cette stabilité résulte de la diminution de la production de créatinine consécutive à la baisse de la masse musculaire avec l'âge, baisse compensée par un déclin de la fonction rénale. La créatininémie comme seul indicateur d'insuffisance rénale est donc un test peu sensible chez la personne âgée. L'utilisation d'une formule comme celle de Cockcroft et Gault permet d'éviter de surestimer le taux de filtration glomérulaire (TFG) chez la personne âgée, car elle tient compte de la diminution de la clairance de la créatinine moyenne avec l'âge⁵.

De façon analogue, la créatininémie seule est très peu sensible pour détecter l'insuffisance rénale chez les patients ayant une faible masse musculaire, car ils produisent moins de créatinine et ont donc des créatininémies basses pour un niveau donné de TFG. On risque donc de surestimer la

Le Dr Louis Prud'homme, néphrologue et adjoint de formation clinique à l'Université de Montréal, exerce à la Cité de la Santé de Laval et à l'Hôpital de Val-d'Or.

Formule de Cockcroft et Gault

En 1976, ces deux médecins canadiens publiaient une formule simple permettant d'estimer la clairance de la créatinine à partir de paramètres facilement accessibles, soit l'âge, le poids, la créatininémie et le sexe. La formule qu'ils ont mise au point offre une meilleure corrélation que celles que l'on connaissait jusqu'alors. De plus, ils démontraient que la corrélation entre la clairance estimée et la clairance mesurée sur une collecte des urines de 24 heures pour un patient donné était en moyenne aussi bonne qu'entre deux clairances mesurées pour un même patient, probablement à cause des erreurs de collecte.

Formule de Cockcroft et Gault pour l'estimation de la clairance de la créatinine en mL/min à partir du taux de créatinine sérique

Hommes :	$\frac{140 - \text{âge (années)} \times \text{poids (kg)}}{\text{Créatinine sérique } (\mu\text{mol/L}) \times 0,8}$
Femmes :	$\frac{140 - \text{âge (années)} \times \text{poids (kg)}}{\text{Créatinine sérique } (\mu\text{mol/L})}$

La principale source d'imprécision et de surestimation de la clairance avec cette formule provient des patients dont la masse corporelle est majorée par l'obésité ou des œdèmes. On calculera donc le poids maigre en fonction de la taille chez ces patients. Pour ce faire, on peut estimer le poids maigre avec l'aide de l'indice de masse corporelle (IMC) :

$$\text{Poids maigre (kg)} = \text{taille}^2 \times 25 \text{ (la taille est en mètre)}$$

Il ne faut pas oublier que cette formule permet d'estimer la clairance de la créatinine, et non le taux de filtration glomérulaire, et que la fonction rénale doit absolument être stable pour que l'estimation soit valable.

La formule de Cockcroft et Gault est simple, et on devrait en généraliser l'utilisation à tous les patients ayant une créatininémie élevée.

Une formule permettant d'estimer le taux de filtration glomérulaire de façon plus précise a été mise au point à partir des résultats d'une grande étude sur la modification de la diète des patients atteints d'IRC¹. Son utilisation est cependant plus fastidieuse en raison des calculs requis.

fonction rénale des patients souffrant de cachexie, de cirrhose ou d'une maladie neurologique chronique, entre autres, si l'on utilise la créatininémie comme seul indicateur de la fonction rénale.

La clairance de la créatinine : la mesurer sur une collecte des urines ou l'estimer à l'aide d'une formule ?

Les formules permettant d'estimer la clairance de la créatinine supposent une masse musculaire standard en fonction de paramètres tels l'âge, le poids et le sexe ainsi que des taux de production et d'élimination constants. La production de créatinine est déterminée par la masse musculaire et, à l'équilibre, le taux de production de créatinine est égal à son élimination rénale. La surestimation de la masse musculaire entraîne une surévaluation de la production et de l'élimination de la créatinine et, par conséquent, de la clairance estimée avec la formule de Cockcroft et Gault. Pour les patients ayant une masse musculaire hors normes, la mesure de la clairance de la créatinine sur une collecte des urines de 24 heures donne donc une meilleure estimation du TFG qu'une formule fondée sur l'âge, le poids et le sexe comme celle que proposent Cockcroft et Gault (voir l'*encadré*). La mesure de la clairance de la créatinine est cependant sujette à des **erreurs de collecte** (celle-ci peut être incomplète ou dépasser les 24 heures), entraînant des valeurs de clairance respectivement inférieure et supérieure à la réalité, si bien qu'en général, on ne peut affirmer que la clairance **mesurée** est plus précise que la clairance **estimée** à l'aide de formules chez des patients ayant une masse musculaire normale.

La clairance de la créatinine permet-elle de mesurer précisément la fonction rénale, ou une collecte des urines complète permet-elle de mesurer le TFG ?

Chez les patients ayant une fonction rénale normale, 85 % de la clairance de la créatinine se fait par filtration glomérulaire, alors que le 15 % restant fait suite à une sécrétion tubulaire⁶. Le **taux de filtration glomérulaire** (ou débit de filtration glomérulaire) est considéré comme la mesure étalon de la fonction et de la dysfonction rénale, puisqu'il témoigne de la capacité d'épuration, qui est primordiale. De plus, la baisse du TFG précède les anomalies métaboliques et permet de quantifier et de classer le degré d'atteinte rénale. Chez des personnes normales, la créatinine étant éliminée essentiellement par filtration, la clairance donne donc une bonne indication du TFG.

Chez un patient atteint d'IRC, la proportion de créatinine sécrétée par rapport à la créatinine filtrée augmente de façon proportionnelle à la gravité de l'atteinte rénale, si

bien que la clairance surestime le TFG, et ce, d'autant plus que l'insuffisance rénale est importante. Ainsi, lorsque l'IRC est légère, l'augmentation de la sécrétion de créatinine compense en bonne partie la baisse de la filtration, si bien que les valeurs de la créatininémie et de la clairance peuvent demeurer dans la normale. À des degrés plus graves d'IRC (TFG < 30 mL/min/1,73 m²), la clairance peut surestimer le TFG par un facteur s'approchant du double⁷ ! De plus, la sécrétion de créatinine peut fluctuer indépendamment du TFG chez un individu donné, et il existe un fort coefficient de variabilité interindividuelle dans l'IRC. Pour contourner cette erreur systématique, il est possible, bien qu'on le fasse rarement en clinique, de procéder à une collecte des urines pour évaluer la clairance sous cimétidine, qui inhibe de façon compétitive la sécrétion mais non la filtration de créatinine⁸.

Lorsqu'une évaluation précise du TFG est requise, on peut recourir aux méthodes isotopiques (clairance du DTPA, de l'EDTA) ou à un agent de contraste radiologique, l'iothalamate⁹. Ces méthodes, qui ont une excellente corrélation avec la clairance de l'inuline (qui est la méthode de référence pour mesurer le TFG mais demeure une mesure fastidieuse, d'intérêt historique plutôt que pratique), sont donc précises mais plus coûteuses que l'utilisation de la créatininémie, et sont rarement indiquées en clinique.

Existe-t-il d'autres marqueurs utiles de la fonction rénale ?

L'urée, dont la concentration est inversement propor-

tionnelle au TFG, est un produit du métabolisme protéique. Sa **production** n'est pas constante, car elle augmente avec une diète riche en protéides, lors d'hémorragies digestives par absorption des produits de dégradation du sang, lors d'états cataboliques et avec la prise de corticostéroïdes. À l'inverse, une diète restreinte en protéides ou une atteinte hépatique se traduiront par une baisse de la production et des concentrations sanguines d'urée sans modification du TFG. L'**élimination** urinaire de l'urée peut également être modifiée sans que le TFG soit nécessairement altéré, lorsqu'il y a diminution du débit rénal, par exemple. Dans ces cas (déshydratation, hypotension, insuffisance cardiaque), il peut y avoir un accroissement de la réabsorption tubulaire de l'urée sans que survienne obligatoirement une baisse du TFG.

Le taux d'urée est donc un marqueur très peu sensible et non spécifique de l'atteinte de la fonction rénale. Cependant, dans les cas d'IRC avancée, des taux sanguins d'urée élevés peuvent inciter le clinicien à rechercher des symptômes d'urémie. De plus, chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (TFG < 30 mL/min/1,73 m²), la **réabsorption** tubulaire de l'urée tend à égaler la **sécrétion** de créatinine, si bien que la clairance de l'urée tend à sous-estimer le taux de filtration glomérulaire dans une proportion identique à la surestimation que donne la mesure de la clairance de la créatinine. La moyenne des clairances de l'urée et de la créatinine est donc une mesure beaucoup plus précise que la mesure de la clairance de la créatinine seule dans les cas d'insuffisance rénale grave. La

Pour les patients ayant une masse musculaire hors normes, la mesure de la clairance de la créatinine sur une collecte des urines de 24 heures donne une meilleure estimation du taux de filtration glomérulaire (TFG) qu'une formule fondée sur l'âge, le poids et le sexe comme celle que proposent Cockcroft et Gault. La mesure de la clairance de la créatinine est cependant sujette à des erreurs de collecte (celle-ci peut être incomplète ou dépasser les 24 heures), entraînant des valeurs de clairance respectivement inférieure et supérieure à la réalité, si bien qu'en général, on ne peut affirmer que la clairance mesurée est plus précise que la clairance estimée à l'aide de formules chez des patients ayant une masse musculaire normale.

La moyenne des clairances de l'urée et de la créatinine est une mesure beaucoup plus précise que la mesure de la clairance de la créatinine seule dans les cas d'insuffisance rénale grave. La Société canadienne de néphrologie recommande d'ailleurs d'utiliser cette méthode de mesure de la fonction rénale pour estimer le TFG chez les patients ayant une clairance estimée ou mesurée de moins de 30 mL/min.

Société canadienne de néphrologie recommande d'ailleurs d'utiliser cette méthode de mesure de la fonction rénale pour estimer le TFG chez les patients ayant une clairance estimée ou mesurée de moins de 30 mL/min¹⁰. En pratique, les clairances de l'urée et de la créatinine peuvent être faites sur une même collecte urinaire. On calcule simplement la moyenne des deux valeurs. Par exemple : une clairance de la créatinine de 25 mL/min et une clairance de l'urée de 15 mL/min correspondent à un taux de filtration glomérulaire estimé de $25 + 15 \div 2 = 20$ mL/min.

Un autre marqueur endogène, la **cystatine C**, produit du métabolisme de toutes les cellules nucléées, est un marqueur plus sensible et précis que la créatinine, particulièrement à des niveaux d'insuffisance rénale légère. Ce marqueur n'est pas disponible pour l'instant, mais pourrait devenir un outil clinique au cours des prochaines années¹¹.

Que conclure de la valeur de la créatininémie comme outil d'évaluation de la fonction rénale ?

La créatininémie est une analyse simple, peu coûteuse, accessible, mais dont la sensibilité, surtout dans les cas d'insuffisance rénale légère, est faible. En règle générale, dès que la créatininémie s'élève au-dessus de la normale, de 30 à 50 % du taux de filtration glomérulaire a été perdu, et ce, en raison de l'augmentation de la sécrétion tubulaire de créatinine, qui masque en quelque sorte la diminution du taux de filtration⁷. Compte tenu de ce qu'elle peut représenter comme perte de fonction rénale, le clinicien ne devra donc pas négliger une élévation, même légère, de la créatininémie au-dessus de la normale.

Par ailleurs, la spécificité d'une créatininémie élevée est plutôt bonne, car les situations où celle-ci ne témoigne pas

En règle générale, dès que la créatininémie s'élève au-dessus de la normale, de 30 à 50 % du taux de filtration glomérulaire a été perdu, et ce, en raison de l'augmentation de la sécrétion tubulaire de créatinine, qui masque en quelque sorte la diminution du taux de filtration. Compte tenu de ce qu'elle peut représenter comme perte de fonction rénale, le clinicien ne devra donc pas négliger une élévation, même légère, de la créatininémie au-dessus de la normale.

R E P È R E

d'une atteinte du TFG sont rares en clinique. Parmi ces situations, on note l'élévation factice de la créatininémie avec la méthode colorimétrique de dosage de la créatinine dans les cas d'acidocétose diabétique¹² ou la prise de certains médicaments (céfoxitine)¹³.

D'autres médicaments peuvent causer une élévation de la créatininémie sans affecter le TFG en inhibant la sécrétion tubulaire de créatinine. La sécrétion de créatinine étant proportionnellement plus importante chez les patients atteints d'IRC, cet effet n'est notable en clinique que chez les patients dont le TFG est déjà abaissé. Parmi ces médicaments, citons le triméthoprime (seul ou en association avec le sulfaméthoxazole)¹⁴ et la cimétidine⁸. Notons également qu'un repas de viande peut augmenter la créatininémie de 45 µmol/L par absorption de la créatinine contenue dans les fibres musculaires¹⁵.

Des patients ayant une masse musculaire imposante peuvent avoir des créatininémies légèrement augmentées de façon chronique avec des TFG normaux, mais dans ces cas, la clairance mesurée sur une collecte urinaire sera normale. Cela témoigne de la supériorité de la mesure de la clairance sur une collecte des urines par rapport à la mesure obtenue à l'aide d'une formule comme celle de Cockcroft et Gault dans les cas particuliers de masse musculaire anormale dans un sens ou l'autre. Cette formule est cependant généralement préférable à la simple créatininémie, car elle tient compte de l'âge et de la masse dans l'estimation du TFG, gagnant ainsi en précision. Il est donc recommandé de l'utiliser pour quantifier la baisse de la clairance chez les patients ayant une créatininémie élevée.

Dans les cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), il est recommandé d'évaluer le TFG à l'aide d'une collecte urinaire en faisant la moyenne des clairances de l'urée et de la créatinine. Par la suite, si la masse musculaire, l'état nutritionnel et la créatininémie demeurent stables, cette dernière peut suffire au suivi du TFG sans qu'il soit nécessaire de répéter les collectes urinaires pour mesurer les clairances de la créatinine.

La créatinine ne peut être considérée comme un marqueur précis de la fonction de filtration glomérulaire, mais en clinique, la marge d'imprécision qui s'y rattache est généralement acceptable lorsqu'on en comprend les limites. Dans le suivi de l'insuffisance rénale chronique, il est primordial d'estimer si la fonction rénale est stable ou si elle se détériore et, dans la majorité des cas, la créatininémie est nécessaire et parfois suffisante pour suivre l'évolution du TFG (mais non des complications métaboliques de

l'IRC) une fois qu'une cause réversible de l'atteinte rénale a été exclue.

POUR REVENIR AU CAS de M. Guy Sémi, l'élévation de la créatininémie de 95 à 125 n'est donc pas négligeable, car elle témoigne vraisemblablement d'une perte de 40 à 50 % du taux de filtration glomérulaire. La collecte des urines de 24 heures risque peu de se révéler utile cliniquement, sauf s'il y a eu modification importante de la masse musculaire. Les IECA comptent parmi les outils importants de néphroprotection, particulièrement pour les patients diabétiques, et à moins qu'on soupçonne une maladie rénovasculaire, une insuffisance rénale aiguë ou rapidement progressive ou une hyperkaliémie, ces patients devraient continuer à les prendre. La meilleure option consiste donc à refaire le dosage de la créatinine sérique et, si l'élévation est confirmée, de tenter d'exclure une cause réversible de l'insuffisance rénale. ☞

Date de réception : 15 novembre 2001.

Date d'acceptation : 19 décembre 2001.

Mots clés : créatinine, clairance de la créatinine, insuffisance rénale chronique, fonction rénale.

Bibliographie

1. Levey AS, et al, for the Modification of Diet in Renal Diseases Study Group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
2. Duncan L, Heathcote J, Djordjev O, Levin A. Screening for renal disease with serum creatinine: Who are we missing? *Nephrol Dialysis Transplant* 2001; 16 (5): 1042-6.
3. Feinfeld DA, Keller S, Somer B, et al. Serum creatinine and blood urea nitrogen over a six-year period in the very old. *Geriatr Nephrol Urol* 1998; 8: 131.
4. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int* 1984; 26: 861.
5. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
6. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985; 28: 830.
7. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 1990; 38: 167.
8. Van Acker BA, Koomen GC, Koopman MG, et al. Creatinine clearance during cimetidine administration for measurement of glomerular filtration rate. *Lancet* 1992; 340: 1326.
9. Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, et al. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of 125I-iothalamate, 169Yb-DTPA, 99mTc-DTPA, and inulin. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 224.
10. Churchill DN, et al. Clinical practice guidelines for initiation of dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 5287-321.
11. Coll E, Botey A, Alvarez L, 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.
12. Molith ME, Rodman E, Hirsch CA, Dubinsky E. Spurious serum creatinine elevations in ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1980; 93: 280.
13. Saah AJ, Koach TR, Drusano GL. Cefoxitin falsely elevates creatinine levels. *JAMA* 1982; 247: 205.
14. Berg KJ, Gjellestad A, Nordby G, et al. Renal effects of trimethoprim in cyclosporin and azathioprine treated kidney allografted patients. *Nephron* 1989; 53: 218.
15. Mayersohn M, Conrad KA, Achari R. The influence of a cooked meal on creatinine plasma concentration and creatinine clearance. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 15: 227-30.

La créatinine ne peut être considérée comme un marqueur précis de la fonction de filtration glomérulaire, mais en clinique, la marge d'imprécision qui s'y rattache est généralement acceptable lorsqu'on en comprend les limites. Dans le suivi de l'insuffisance rénale chronique, il est primordial d'estimer si la fonction rénale est stable ou si elle se détériore et, dans la majorité des cas, la créatininémie est nécessaire et parfois suffisante pour suivre l'évolution du TFG (mais non des complications métaboliques de l'IRC) une fois qu'une cause réversible de l'atteinte rénale a été exclue.

RÉFÉRE

SUMMARY

Creatinine: useful but sometimes misleading. This article deals with renal function evaluation in clinical practice using serum creatinine, creatinine clearance and alternative methods to follow and detect chronic renal insufficiency. The advantages and limitations of these different means of renal function assessment are described. Ways to avoid pitfalls using the Cockcroft and Gault formula are also given.

Key words: creatinine, creatinine clearance, chronic renal failure, renal function.

5. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
6. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985; 28: 830.
7. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 1990; 38: 167.
8. Van Acker BA, Koomen GC, Koopman MG, et al. Creatinine clearance during cimetidine administration for measurement of glomerular filtration rate. *Lancet* 1992; 340: 1326.
9. Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, et al. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of 125I-iothalamate, 169Yb-DTPA, 99mTc-DTPA, and inulin. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 224.
10. Churchill DN, et al. Clinical practice guidelines for initiation of dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 5287-321.
11. Coll E, Botey A, Alvarez L, 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.
12. Molith ME, Rodman E, Hirsch CA, Dubinsky E. Spurious serum creatinine elevations in ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1980; 93: 280.
13. Saah AJ, Koach TR, Drusano GL. Cefoxitin falsely elevates creatinine levels. *JAMA* 1982; 247: 205.
14. Berg KJ, Gjellestad A, Nordby G, et al. Renal effects of trimethoprim in cyclosporin and azathioprine treated kidney allografted patients. *Nephron* 1989; 53: 218.
15. Mayersohn M, Conrad KA, Achari R. The influence of a cooked meal on creatinine plasma concentration and creatinine clearance. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 15: 227-30.