



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

NOTE DE CADRAGE

**Dosage de la créatininémie,
évaluation du débit de filtration glomérulaire
et rapport albuminurie/créatininurie dans le diagnostic
de l'insuffisance rénale chronique**

Mai 2011

Service Evaluation des actes professionnels

Ce document de cadrage est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service communication

2 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax +33 (0)1 55 93 74 35

Ce document de cadrage a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en **mai 2011**.

© Haute Autorité de Santé – **2011**

L'EQUIPE

Ce document a été réalisé par M. le Dr Olivier ALLAIRE, docteur en chirurgie dentaire, chef de projet au service Evaluation des actes professionnels, sous la responsabilité du Dr Denis-Jean DAVID, docteur ès sciences, adjoint au chef de service, et de Mme le Dr Sun-Hae LEE-ROBIN, chef de service.

Mme le Pr Marie-Christine BENE, membre de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé, est le membre référent de cette évaluation.

La recherche documentaire a été effectuée par Mme Mireille CECCHIN, documentaliste, avec l'aide de Mme Maud LEFEVRE, sous la responsabilité de Mme Christine DEVAUD, adjointe au chef de service, et de Mme le Dr Frédérique PAGES, docteur ès sciences, chef de service.

L'organisation logistique et le travail de secrétariat ont été réalisés par Mme Suzie DALOUR.

Pour tout contact au sujet de ce document :

Tél. : 01 55 93 71 12

Fax : 01 55 93 74 35

Courriel : contact.seap@has-sante.fr

TABLE DES MATIERES

L'EQUIPE	3
ACRONYMES, ABBREVIATIONS ET GLOSSAIRE	6
LA DEMANDE	7
I. N° DE LA DEMANDE	7
II. TITRE INITIAL DE LA DEMANDE	7
III. LE DEMANDEUR	7
IV. DATE DE LA DEMANDE	7
V. PRINCIPALES ATTENTES DU DEMANDEUR	7
VI. PRINCIPAUX ARGUMENTS DU DEMANDEUR	7
ANALYSE DE LA DEMANDE	8
I. L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE	8
I.1 Epidémiologie	8
I.2 Définition et classification de l'IRC	8
<i>I.2.1 ANAES (2002)</i>	8
<i>I.2.2 NKF/KDOQI (2002)</i>	8
<i>I.2.3 Classifications</i>	9
I.3 Evolution	10
I.4 Traitement de l'IRC	10
I.5 Intérêt de santé publique	10
II. EVALUATION DE LA FONCTION RENALE : MESURE DU DFG	11
II.1 Rappels théoriques	11
II.2 Mesure par marqueur exogène	11
II.3 Mesure par marqueur endogène : la créatinine	11
<i>II.3.1 Introduction</i>	11
<i>II.3.2 Méthodes de dosage de la créatinine sérique</i>	12
<i>II.3.3 Estimation de la fonction rénale à partir de la créatininémie</i>	12
<i>II.3.4 Quelle confiance accorder à l'estimation du DFG ?</i>	14
III. ESTIMATION DE LA FONCTION RENALE : PROTEINURIE ET ALBUMINURIE	15
III.1 Définition :	15
<i>III.1.1 La microalbuminurie</i>	15
<i>III.1.2 La protéinurie</i>	16
<i>III.1.3 Recommandations</i>	16
IV. PRISE EN CHARGE PAR L'ASSURANCE MALADIE	17
V. BASE DOCUMENTAIRE DISPONIBLE	17
V.1 Travaux ANAES/HAS	17
V.2 Rapports d'évaluation d'autres agences (françaises et étrangères)	18
V.3 Estimation du nombre d'articles par type d'étude, identifiés par la recherche systématique sur Medline	18
VI. CONCLUSION DE LA REUNION DE CADRAGE	19
VII. CHANGEMENT(S) ATTENDU(S) SUITE A L'EVALUATION	19
VIII. QUESTION(S) SOULEVEE(S) PAR L'EVALUATION – PROBLEMATIQUE(S) – ENJEU(X) – DIFFICULTE(S)	20
REALISATION PROPOSEE	21
I. TITRE RETENU POUR L'EVALUATION	21
II. CHAMP DE L'EVALUATION	21
III. CRITERES DE JUGEMENT RETENUS	21
IV. METHODE DE TRAVAIL	21

V. PLAN DU RAPPORT D’EVALUATION.....	22
VI. DOCUMENTS A PRODUIRE.....	22
VII. CALENDRIER PREVISIONNEL.....	22
ANNEXES.....	23
I. ANAES 2002 : RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE A CHAQUE STADE DE L’INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE.....	23
II. HAS : GUIDE ALD NEPHROPATHIE CHRONIQUE GRAVE : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA MALADIE RENALE.....	24
III. QUAND RECHERCHER UNE INSUFFISANCE RENALE ET UNE MALADIE RENALE CHRONIQUE (ANAES 2002).....	25
IV. DIFFERENTES METHODES DE DOSAGE DE LA CREATININE.....	27
V. RECOMMANDATIONS AfSSAPS SUR LE DOSAGE DE LA CREATININE A L’INTENTION DES BIOLOGISTES.....	28
VI. CR DE LA REUNION DE CADRAGE.....	29
VII. PHASE DE CADRAGE ET NOTE DE CADRAGE.....	35

ACRONYMES, ABBREVIATIONS ET GLOSSAIRE

ACR	Rapport albuminurie / créatininurie
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ALD	Affection de longue durée
CKD-Epi	<i>Chronic kidney disease epidemiology collaboration</i>
CNAMTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DGS	Direction générale de la santé
IDMS	Spectrométrie de masse avec dilution isotopique
IRC	Insuffisance rénale chronique
IRCT	Insuffisance rénale chronique terminale
KDIGO	<i>Kidney disease : improving global outcomes</i>
MDRD	<i>Modified of diet in renal disease</i>
NKF	<i>National kidney foundation</i>
NKF/KDOQI	<i>National kidney foundation / Kidney disease outcomes quality initiative</i>

LA DEMANDE

I. N° DE LA DEMANDE

10_C_24

II. TITRE INITIAL DE LA DEMANDE

Maladie rénale chronique : actualisation des recommandations sur l'utilisation du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé à partir de la créatininémie. Place du rapport albumine / créatinine sur échantillon d'urine.

III. LE DEMANDEUR

Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)

Direction générale de la santé (DGS)

IV. DATE DE LA DEMANDE

CNAMTS : 13/08/2010 (pour le programme de travail 2011)

V. PRINCIPALES ATTENTES DU DEMANDEUR

Permettre une détection précoce de l'insuffisance rénale chronique (IRC), notamment chez les personnes âgées et les patients en surpoids.

Améliorer les pratiques des directeurs de laboratoires et des médecins prescripteurs.

VI. PRINCIPAUX ARGUMENTS DU DEMANDEUR

Les recommandations de l'ANAES de 2002 (1) préconisent l'utilisation de la formule de Cockcroft et Gault pour estimer le débit de filtration glomérulaire. Sur la base de ces recommandations, un accord de bon usage des soins entre l'Assurance maladie et les biologistes préconise le calcul de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft et Gault.

En 2005, des recommandations américaines (2) ont recommandé l'utilisation d'une autre formule dite MDRD (*modification of diet in renal disease*). Selon ces recommandations, la formule de Cockcroft sous-estimerait la fonction rénale chez le sujet âgé et la surestimerait en cas de surpoids.

Une mise à jour des recommandations de l'ANAES de 2002 sur la formule à utiliser pour estimer le DFG est donc souhaitée par le demandeur pour pouvoir faire évoluer la nomenclature.

ANALYSE DE LA DEMANDE

I. L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

I.1 Epidémiologie

Le rapport 2008 du registre français des traitements de suppléance indique que fin 2008, 37 000 personnes étaient traitées par dialyse et 31 000 personnes étaient porteuses d'un greffon rénal fonctionnel. Le nombre total de malades traités par dialyse ou greffe augmente de 4 % par an.

En 2008, l'incidence globale de l'insuffisance rénale terminale (IRCT) est de 147 par million d'habitants. Tous les ans, près de 9 000 patients débutent un traitement de suppléance, épuration extrarénale ou greffe (3).

A ce jour, les données épidémiologiques françaises de la maladie rénale chronique non traitée sont parcellaires. Toutefois, l'IRC est une pathologie fréquente estimée à 3 300 cas par million d'habitants (4,5).

Aux Etats-Unis, en 1999-2004, la prévalence d'IRC non traitée par suppléance atteignait 13 % de la population âgée de plus de 20 ans (6).

I.2 Définition et classification de l'IRC

L'IRC est définie comme une diminution progressive des fonctions rénales objectivée par une diminution permanente du débit de filtration glomérulaire (DFG). Celui-ci est, chez un individu normal, supérieur à 90 mL/min/1,73 m².

I.2.1 ANAES (2002)

L'ANAES (2002) définit l'IRC par une diminution permanente du DFG (1).

Quel que soit le DFG, la persistance pendant plus de trois mois de marqueur biologique d'atteinte rénale (protéinurie, leucocyturie, hématurie, microalbuminurie chez le diabétique de type 1 et/ou d'anomalies morphologiques témoigne d'une **maladie rénale** qui impose un diagnostic étiologique (diabète, hypertension, néphropathies glomérulaires, interstitielles ou héréditaires...) et une surveillance néphrologique (1).

Un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m² est une insuffisance rénale indiscutable qu'il y ait ou non des marqueurs d'atteinte rénale associés (biologiques et/ou morphologiques et/ou histologiques). On parle d'IRC si l'insuffisance rénale est présente depuis au moins trois mois (1).

I.2.2 NKF/KDOQI (2002)

Des critères de définition de la maladie rénale chronique ont été proposés en 2002 par la *National kidney foundation* (USA) (7) :

1 - Atteinte rénale supérieure à trois mois, définie comme une anomalie structurelle ou fonctionnelle du rein avec ou sans diminution du DFG et qui se manifeste par :

- des anomalies histologiques ou ;
- des marqueurs d'atteinte rénale tels que des anomalies sanguines et/ou urinaires ou des anomalies à l'imagerie.

2 - Baisse du DFG en dessous de 60 mL/min/1,73 m² supérieure à trois mois, avec ou sans altération rénale.

1.2.3 Classifications

1.2.3.1 ANAES et KDOQI (2002)

Le diagnostic et le degré de sévérité se fondent actuellement sur les classifications de l'IRC adoptées en 2002 par l'ANAES et le NKF/KDOQI (1,7) (*Tableau 1*).

Très longtemps latents, les signes initiaux de l'IRC restent en général ignorés. Les patients qui présentent une IRC stade 1-2 ANAES (1-3 KDOQI) sont généralement asymptomatiques et les anomalies urinaires sont cliniquement silencieuses.

En l'absence de signes cliniques, le diagnostic de l'IRC reposera donc sur les résultats des analyses biologiques : **le DFG** ou son estimation (eDFG) et/ou la présence de marqueur d'atteinte rénale dont la **protéinurie**.

Tableau 1. Classifications ANAES, 2002 (1) et KDOQI (7) de maladie rénale chronique et de sévérité de l'IRC

DFG (mL/min/1,73 m ²)	ANAES (2002)	NKF/KDOQI (2002)
≥ 90		Stade 1 : Atteinte rénale avec DFG normal ou↑
60-89	Stade 1 : Maladie rénale chronique* (DFG > 60)	Stade 2 : Atteinte rénale avec légère ↓ du DFG
30-59	Stade 2 : Insuffisance rénale modérée	Stade 3 : Diminution modérée du DFG
15-29	Stade 3 : Insuffisance rénale sévère	Stade 4 : Diminution sévère du DFG
< 15	Stade 4 : Insuffisance rénale terminale†	Stade 5 : Défaillance rénale

* anomalies rénales biologiques et/ou histologiques et/ou morphologiques

† le caractère terminal de l'insuffisance rénale se définit par une clairance de la créatinine estimée < 15 mL/min/1,73 m² indépendamment du début du traitement de suppléance (dialyse ou transplantation)

Pour les premiers stades de la maladie, le DFG seul ne suffit pas à affirmer le diagnostic. La définition du stade 1 (ANAES) requiert la persistance de marqueurs d'atteinte rénale.

Le dosage de l'urée sanguine n'a aucun intérêt dans le diagnostic positif de l'insuffisance rénale (1).

L'absence de signes initiaux de l'IRC peut conduire à une découverte parfois très tardive, au stade d'IRC terminale (stade 4 ou 5) : en 2008, un malade sur trois a commencé son traitement en urgence par une hémodialyse (3).

1.2.3.2 Classification KDIGO 2010

Dans le but d'améliorer les résultats pour le patient, une fondation internationale non lucrative dédiée à l'amélioration de la prise en charge des insuffisants rénaux, le *Kidney disease improving global outcomes* (KDIGO), a proposé en 2010 une nouvelle classification basée sur la classification KDOQI. Elle repose sur le DFG, le ratio albuminurie / créatininurie (ACR), et met l'accent sur le diagnostic clinique (8).

Cette nouvelle classification KDIGO pourrait s'imposer dans les années à venir. Une place plus importante est donnée à l'albuminurie (exprimée en rapport albuminurie sur créatininurie), en raison du risque accru de morbi-mortalité cardio-vasculaire associé à l'albuminurie (8) (*Tableau 2*).

Tableau 2. Classification KDIGO, d'après Levey *et al.*, 2005 (2)

Diagnostic	DFG (mL/min/1,73m ²)	Albuminurie (ACR, mg/g)
Diabète	≥ 90	< 30
Hypertension	60-89	
Maladie glomérulaire	45-59	30-299
Autres maladies	30-44	
Transplanté	15-29	> 300
Inconnu	< 15	

ACR : ratio albuminurie / créatininurie

DFG : débit de filtration glomérulaire

KDIGO : *Kidney disease : improving global outcomes*

I.3 Evolution

L'IRC est une maladie progressive longtemps silencieuse qui peut donc évoluer vers un stade terminal où le rein ne peut plus assumer ni ses fonctions d'épuration, ni ses fonctions endocrines (rénine, érythropoïétine...) et qui nécessite un traitement de suppléance par dialyse ou transplantation rénale (9).

La progression vers les stades ultimes de l'IRC est dépendante de facteurs de progression. Les principaux facteurs modifiables de la progression de l'IRC sont la protéinurie et l'hypertension artérielle (HTA). La correction de ces facteurs permet de ralentir la progression de l'IRC (9).

I.4 Traitement de l'IRC

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) (cf. *Annexes I et II*).

Chez l'adulte, l'intervention du néphrologue est indispensable au stade évolué de l'insuffisance rénale (stades 4 et 5) (10).

Ce traitement poursuit deux objectifs : ralentir la progression vers l'IRCT et prévenir les complications cardio-vasculaires.

I.5 Intérêt de santé publique

Les traitements de suppléance représentent un coût important pour la collectivité. Il apparaît donc essentiel, dans la mesure où des traitements retardant l'évolution de la maladie sont disponibles, de pouvoir effectuer précocement le diagnostic de la maladie rénale chronique. De même, la connaissance de la fonction rénale d'un patient est fondamentale pour prévenir la prescription de médicaments ou de produits de contraste néphrotoxiques.

Points essentiels

La définition, la classification et la prise en charge de l'IRC sont bien codifiées par des recommandations récentes et internationales. Elles reposent sur deux indicateurs essentiels du fonctionnement rénal : **le DFG** et la **protéinurie**.

Il apparaît donc souhaitable que le calcul ou l'estimation du DFG, base du diagnostic, du traitement, du suivi et du pronostic de l'IRC, soit le plus précis possible pour assurer une bonne prise en charge.

Le dosage de la protéinurie ou du rapport albuminurie / créatininurie est nécessaire au diagnostic des premiers stades de la maladie et à l'évaluation du risque de progression vers l'IRCT et du risque cardio-vasculaire.

II. EVALUATION DE LA FONCTION RENALE : MESURE DU DFG

Compte tenu de sa prévalence, le dépistage ou le diagnostic précoce de l'IRC constitue un enjeu de santé publique pour tous les pays. Alors que la Société internationale de néphrologie recommande le dépistage chez tous les individus, la Société de néphrologie britannique recommande un diagnostic précoce pour les diabétiques et les hypertendus. L'ANAES le recommande pour des populations à risque par une estimation du DFG et la recherche de marqueurs d'atteinte rénale (cf. *Annexe III*) (1,11).

II.1 Rappels théoriques

La clairance rénale d'une substance est le volume de sérum totalement épuré de cette substance lors de son passage par le rein. C'est la somme des clairances par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Elle est exprimée en mL par min (12).

La clairance de cette substance est égale au DFG si cette substance n'est pas sécrétée, ni réabsorbée dans les tubules. Le débit filtré est alors égal au débit excrété.

II.2 Mesure par marqueur exogène

Les marqueurs exogènes les plus fréquemment employés sont l'inuline, des radio-pharmaceutiques ou l'iohexol. Ces traceurs sont librement filtrés à travers les glomérules, ils ne sont ni sécrétés, ni réabsorbés par les tubules, et ne sont pas métabolisés. Leur clairance rénale est donc égale au DFG.

L'étude de la clairance de ces marqueurs est la méthode de référence pour déterminer le DFG.

Cependant, ces méthodes sont complexes et nécessitent une infrastructure spécifique. Elles sont réservées à des situations cliniques particulières qui nécessitent une évaluation précise du DFG, notamment quand la production endogène de créatinine peut être modifiée (1) :

- dénutrition sévère et obésité, nutrition parentérale prolongée ;
- augmentation ou diminution de la masse musculaire, quelle qu'en soit l'étiologie (corticothérapie, maladies musculaires squelettiques, para et tétraplégie, amputation...);
- insuffisance hépatocellulaire sévère.

II.3 Mesure par marqueur endogène : la créatinine

II.3.1 Introduction

La créatinine est un produit de la dégradation de la créatine du muscle squelettique. Elle est essentiellement éliminée par voie rénale par filtration glomérulaire mais aussi par sécrétion tubulaire.

La fonction rénale peut être estimée par sa clairance rénale ou à partir de son dosage sanguin grâce à des formules permettant d'estimer le DFG.

II.3.2 Méthodes de dosage de la créatinine sérique

Différentes méthodes de dosage de la créatinine coexistent (cf. *Annexe IV*) (1).

En pratique, deux méthodes sont actuellement réalisées dans les laboratoires : les méthodes colorimétriques avec la réaction de Jaffé (80 %) et les méthodes enzymatiques (20 %) (13).

La standardisation de la calibration des méthodes de dosage de la créatinine sérique par les laboratoires ne semble pas acquise et génère de la méfiance vis-à-vis des résultats rendus.

Méthodes colorimétriques :

Méthode de Jaffé : en milieu alcalin, la créatinine forme avec le picrate un complexe jaune orangé. La vitesse de formation de la coloration est proportionnelle à la concentration en créatinine dans l'échantillon. Toutefois, des substances « pseudochromogènes » peuvent perturber les résultats en donnant des concentrations de créatinine plus élevées que la réalité. Des méthodes Jaffé « corrigées » sont proposées et tiennent compte de l'impact de ces substances sur le résultat du dosage.

Méthodes enzymatiques :

La méthode la plus répandue consiste en la dégradation enzymatique de la créatinine qui aboutit en fin de chaîne à la production d'eau oxygénée. Cette production d'eau oxygénée est ensuite quantifiée par une dernière réaction enzymatique (14).

Spectrométrie de masse avec dilution isotopique :

La spectrométrie de masse est une technique de détection extrêmement sensible qui permet de déterminer des structures moléculaires. Le composé organique est ionisé et l'ion obtenu permet la détermination de la masse molaire du composé.

Il s'agit d'une méthode de référence très complexe développée pour affecter des valeurs à des matériaux de référence. Elle est disponible dans quelques laboratoires hautement spécialisés répartis à travers le monde.

II.3.3 Estimation de la fonction rénale à partir de la créatininémie

Une estimation de la fonction rénale est également réalisée à partir de la créatinine sérique et le recours à différentes formules. Les deux principales formules utilisées sont la formule de Cockcroft et Gault (CG), proposée en 1976, et la formule issue de l'étude *Modification of diet in renal disease* (MDRD) en 1999 et simplifiée par Levey en 2000. Une nouvelle formule a été développée en 2009 par Levey, appelée CKD-Epi (pour *Chronic kidney disease epidemiology collaboration*).

II.3.3.1 Equation de Cockcroft et Gault

Pour obtenir des résultats de clairance de la créatinine plus rapidement qu'avec le recueil des urines des 24 heures, Donald COCKCROFT et Henri GAULT ont développé une formule permettant d'estimer la clairance de la créatinine à partir d'un simple dosage de la créatinine sérique (15).

Les paramètres pris en compte dans cette formule sont la créatinine sérique, le poids et l'âge :

$$\text{Clairance (mL/min)} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{P_{Cr} (\mu\text{mol/L})} \times K$$

Avec :

K = 1,23 pour les hommes

K = 1,04 pour les femmes

Âge exprimé en années

P_{Cr} : créatinine sérique

Cette formule a été validée par comparaison avec des clairances mesurées dans les urines des 24 heures. Elle n'estime donc pas un DFG mais la clairance de la créatinine.

Cette formule est recommandée par l'ANAES depuis 2002 (1).

II.3.3.2 Equation MDRD

Une étude a été menée pour évaluer l'effet d'un régime pauvre en protéines sur la progression de la maladie rénale. Cette étude dite « MDRD » (*modification of diet in renal disease*) (16) a permis d'établir en 1999, à partir de 1 070 patients, une nouvelle formule pour estimer le DFG à partir de la créatinine sérique (17) :

$$\text{DFG} = 170 \times P_{Cr}^{-0,999} \times \text{âge}^{-0,176} \times 0,762 (\text{si } \text{♀}) \times 1,180 (\text{race noire}) \times U^{-0,170} \times \text{Alb}^{+0,318}$$

Avec :

P_{Cr} : créatinine sérique (mg/dL)

Alb : albuminémie

U : urée sanguine

Âge en années

En 2002, l'ANAES n'a pas retenu cette formule car elle nécessite, en plus du dosage de la créatinine sérique, le dosage sanguin de l'urée et de l'albumine, ce qui augmente les risques de biais. De plus, elle n'est pas validée dans une population autre que celle de l'étude MDRD (1). Cette formule MDRD à six variables ne serait pas utilisée en pratique.

En 2000, Levey, dans le but d'en faciliter son utilisation clinique, a simplifié cette équation en supprimant les variables urémie et albuminémie. En 2006, Levey modifie cette nouvelle formule à quatre variables pour des dosages de créatinine standardisés (18,19).

Pour un dosage de créatinine raccordé à un échantillon de référence quantifié par spectrométrie de masse avec dilution isotopique (IDMS) :

$$\text{DFG} = 175 \times P_{Cr}^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times 0,742 (\text{si } \text{♀}) \times 1,212 (\text{race noire})$$

En l'absence d'étalonnage IDMS :

$$\text{DFG} = 186 \times P_{Cr}^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times 0,742 (\text{si } \text{♀}) \times 1,212 (\text{race noire})$$

II.3.3.3 Equation CDK-EPI

La formule MDRD (quatre variables) manquerait de précision à des valeurs au-delà de 60 mL/mn.1,73m², et Levey en 2009 a proposé une nouvelle formule qui augmenterait la précision dans les valeurs de DFG supérieures à ce seuil.

Cette formule a été élaborée à partir de 8 254 participants et vérifiée sur 3 896 patients. Elle ne s'applique que pour des dosages enzymatiques raccordés à l'IDMS (20) (*Tableau 3*).

Tableau 3. Equation CKD-Epi. D'après Levey *et al*, 2009 (20)

Race et sexe	Créatinine, µmol/L	Equation
Noir		
Femme	≤ 62	DFG = 166 x (Scr/0.7) ^{-0,329} x (0.993) ^{Âge}
	> 62	DFG = 166 x (Scr/0.7) ^{-1,209} x (0.993) ^{Âge}
Homme	≤ 80	DFG = 163 x (Scr/0.7) ^{-0,411} x (0.993) ^{Âge}
	> 80	DFG = 163 x (Scr/0.7) ^{-1,209} x (0.993) ^{Âge}
Blanc		
Femme	≤ 62	DFG = 144 x (Scr/0.7) ^{-0,329} x (0.993) ^{Âge}
	> 62	DFG = 144 x (Scr/0.7) ^{-1,209} x (0.993) ^{Âge}
Homme	≤ 80	DFG = 141 x (Scr/0.7) ^{-0,411} x (0.993) ^{Âge}
	> 80	DFG = 141 x (Scr/0.7) ^{-1,209} x (0.993) ^{Âge}

La formule peut être exprimée par une équation unique :

$$\text{GFR} = 141 \times \min(\text{S}_{\text{cr}}/\text{K}, 1)^{\alpha} \times \max(\text{S}_{\text{cr}}/\text{K}, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Âge}} \times 1,1018 (\text{si } \text{♀}) \times 1,159 (\text{race noire})$$

Avec :

S_{cr} : créatinine sérique

K : 0,7 pour les femmes et 0,9 pour les hommes

α : -0,329 pour les femmes et -0,411 pour les hommes

min indique le minimum de Scr/K ou 1

max indique le maximum de Scr/K ou 1

II.3.4 Quelle confiance accorder à l'estimation du DFG ?

II.3.4.1 Variation inter-individus de la créatininémie

La créatinine est un produit de dégradation du muscle squelettique. Sa concentration sérique est donc très dépendante de la masse musculaire des individus. En conséquence, la créatininémie peut être modifiée même en l'absence de pathologie rénale en fonction :

- du sexe, de l'âge, de l'ethnie, du poids... ;
- de l'existence d'une pathologie entraînant un déficit musculaire ;
- du régime alimentaire végétarien, végétalien ou riche en viande (bodybuilders).

La créatinine n'est pas seulement éliminée par filtration glomérulaire mais également par sécrétion tubulaire. Or, cette sécrétion tubulaire est très variable d'un individu à l'autre. Elle peut être stoppée par la prise de certains médicaments entraînant une augmentation de la créatininémie sans modification du DFG.

Chez un insuffisant rénal sévère, il semblerait que l'élimination de la créatinine ne soit plus exclusivement rénale, et la créatininémie de patients en IRCT serait moins élevée qu'attendu (14).

Toutefois, à la différence de l'utilisation des marqueurs exogènes, le dosage sanguin de la créatinine constitue une méthode simple pour estimer la fonction rénale à partir du seul prélèvement sanguin (1,21,22).

II.3.4.2 Influence de la méthode de dosage de la créatinine

Des différences sont observées dans les résultats des dosages entre ces deux méthodes utilisées (Jaffé ou enzymatique) et parfois à l'intérieur d'une même méthode selon les automates employés (14).

Il semble dès lors souhaitable d'harmoniser et de standardiser les méthodes de dosage de la créatinine d'autant plus que la relation entre le DFG et la créatinine sérique n'est pas une relation linéaire, et à des valeurs normales de DFG (>90), il faut une réduction importante du DFG pour observer une augmentation significative de la créatininémie (14).

Recommandations de l'AFSSaPS :

L'AFSSaPS, afin de garantir une cohérence entre les résultats des dosages de créatinine et les recommandations d'action thérapeutique, a émis des recommandations à destination des fabricants de réactifs et des biologistes sur l'utilisation des méthodes de dosage de la créatinine sanguine (cf. *Annexe V*) (23).

II.3.4.3 Les limites des formules d'estimation

Les formules servant à estimer la fonction rénale sont très simples d'utilisation en pratique, mais elles manqueraient de précision dans certaines situations cliniques, notamment chez les sujets jeunes ou âgés, les patients avec une IMC extrême (< 20 ou > 30) et chez des patients avec une fonction rénale peu altérée (24).

Ainsi, la formule de CG sous-estimerait la fonction rénale du sujet âgé alors que la formule MDRD (à quatre variables) sous-estimerait le DFG chez les patients maigres et les diabétiques de type 1. Par ailleurs, ces deux formules sont très dépendantes des méthodes de dosage de la créatinine (22).

Ces formules ont été élaborées à partir de biais moyens constatés sur une population, elles peuvent donc manquer de précision à l'échelon individuel.

Points essentiels

La fonction rénale est évaluée par une mesure du DFG grâce à des marqueurs exogènes, ou estimée grâce à des formules d'estimation du DFG (formule MDRD ou CKD-Epi) ou de la clairance rénale de la créatinine (formule de Cockcroft et Gault) à partir de la créatinine sanguine. L'application de ces formules nécessite donc un dosage préalable de la créatininémie.

L'estimation de la fonction rénale, la classification du stade de l'IRC, et donc le choix de la prise en charge, dépendent de la précision des méthodes de dosage de la créatinine sanguine et de la précision des différentes formules utilisées pour estimer le DFG.

Il est donc important de connaître :

Quelle est la meilleure méthode de dosage de la créatinine sérique ?

Quelle est la meilleure formule pour estimer le DFG ?

III. ESTIMATION DE LA FONCTION RENALE : PROTEINURIE ET ALBUMINURIE**III.1 Définition :**

L'atteinte de la fonction rénale peut être estimée, en cas de DFG normal, par le dosage de l'albuminurie et de la protéinurie.

III.1.1 La microalbuminurie

La microalbuminurie, terme quantitatif, désigne une albuminurie peu importante et non détectée par les méthodes traditionnelles de mesure ou de dépistage (bandelette) de la protéinurie. Le dosage peut être effectué sur les urines de 24 heures (résultat en mg/24h) ou sur les urines de 4 heures ou sur les urines de la nuit (résultat en µg/min) ou sur un échantillon d'urine, exprimé en rapport de concentration albuminurie / créatininurie (ACR) en mg/mmol ou en mg/g (1).

III.1.2 La protéinurie

Elle peut être recherchée avec une bandelette urinaire. En cas de positivité, elle est confirmée et quantifiée sur les urines de 24 heures (résultat en mg/24h), ou lorsque le recueil des urines sur 24 heures n'est pas possible, sur un échantillon urinaire prélevé à n'importe quel moment de la journée et par le rapport protéinurie / créatininurie (résultat en mg/g ou en mg/mmol) (1).

III.1.3 Recommandations

III.1.3.1 Diagnostic et bilan initial de la maladie rénale ou d'insuffisance rénale

Selon l'ANAES, une estimation du DFG et **une recherche de marqueurs d'atteinte rénale** sont recommandées chez les patients à risque de maladie rénale chronique et d'IRC. Selon les classifications ANAES et KDOQI, la recherche de la protéinurie permet d'établir le diagnostic de maladie rénale lorsque le DFG est supérieur à 60 mL/min/1,73 m². (1).

La protéinurie sera recherchée pour évaluer le risque de progression de l'IRC. La correction de la protéinurie et de l'hypertension artérielle étant les principaux facteurs modifiables qui permettent de ralentir la progression de l'IRC, elles doivent être évaluées pour définir la stratégie thérapeutique (9).

Selon l'ANAES, la **protéinurie** sera recherchée lors du bilan étiologique de la maladie rénale, lors du suivi et pour l'estimation du risque cardio-vasculaire (1).

Une **microalbuminurie** peut également être recherchée pour le diagnostic étiologique ou pour l'évaluation de la sévérité (1).

III.1.3.2 Estimation de la fonction rénale en cas d'HTA

Les recommandations professionnelles sur la prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle recommandent, lors du bilan initial, la recherche d'une **protéinurie** sur bandelette et une quantification en cas de positivité. La recherche d'une **microalbuminurie** peut être effectuée pour évaluer une atteinte des organes cibles et stratifier le niveau de risque cardio-vasculaire (25).

III.1.3.3 Estimation de la fonction rénale en cas de diabète

Le guide ALD indique la recherche de microalbuminurie lors du bilan initial et du suivi du diabète pour évaluer une atteinte des organes cibles et estimer le risque cardio-vasculaire (26).

III.1.3.4 Albuminurie et risque cardio-vasculaire

Récemment, les travaux du KDIGO ont montré une association entre un rapport albuminurie / créatininurie (ACR) divisé en trois strates (moins de 30 mg/g, de 30 à 299 et plus de 300) et le niveau de risque de mortalité, d'IRCT et de complications cardio-vasculaires indépendamment du niveau de DFG (8). Selon ces travaux, le rapport ACR apparaît non seulement comme un élément important du diagnostic de la maladie rénale, mais également un élément pronostique de la progression de la maladie et des complications cardio-vasculaires.

Points essentiels

La définition, la classification et la prise en charge diagnostique de l'IRC sont bien codifiées. Elles reposent sur deux indicateurs essentiels du fonctionnement rénal : le **DFG** et la **protéinurie**.

La place de la protéinurie et/ou de l'albuminurie dans le diagnostic de l'IRC semble bien précisée pour le diagnostic de la maladie rénale, chez le patient diabétique et chez le patient hypertendu. Elle permet en outre d'évaluer le risque de progression de l'IRC et d'apprécier le risque cardio-vasculaire.

Question : *La protéinurie doit-elle être exprimée sous forme de rapport protéinurie / créatininurie ou albuminurie / créatininurie sur échantillon d'urine ou doit-elle être mesurée sur un recueil d'urines effectué pendant 24 h ?*

IV. PRISE EN CHARGE PAR L'ASSURANCE MALADIE

La nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) prévoit la prise en charge du dosage de la créatinine, de la protéinurie et de la microalbuminurie :

Dosage dans le sang :

Code	Libellé
0592	Créatinine
0593	Urée et créatinine Pour les actes 0592 et 0593, calculer, à chaque fois que cela est possible, la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft et Gault.

NABM : Chapitre 13 : Biochimie, sous-chapitre 13-01 : Sang

Dosage dans les urines :

Code	Libellé
2004	Protéinurie Recherche et dosage, si la recherche est positive, par une technique spectrophotométrique à l'exclusion des bandelettes.
1133	Microalbuminurie (dosage immunochimique à l'exclusion des bandelettes) - en suivi thérapeutique (diabète, hypertension artérielle, utilisation chronique de médicaments néphrotoxiques) sur prescription explicite. - avant de procéder au dosage de la microalbuminurie, une protéinurie doit être recherchée et dosée. Si la protéinurie est positive, c'est-à-dire supérieure à 400 mg/24 h, le dosage de la microalbuminurie est alors inutile. Ceci devra être explicité par un commentaire sur le résultat. La cotation de l'acte 1133 pourra néanmoins être appliquée. La cotation de l'acte 1133 est non cumulable avec celle de l'acte 2004.
0627	Créatinine

NABM : Chapitre 13 : Biochimie, sous-chapitre 13-03 : Urine

Pour tous ces actes de biochimie (chapitre 13), le compte rendu doit mentionner la ou les techniques utilisées.

V. BASE DOCUMENTAIRE DISPONIBLE**V.1 Travaux ANAES/HAS**

Plusieurs recommandations de l'ANAES / HAS ont été identifiées :

- ANAES, 2002 : Diagnostic de l'IRC chez l'adulte (1);

- ANAES, 2004 : Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'IRC chez l'adulte (9) ;
- HAS, 2005 : Référentiel d'autoévaluation des pratiques professionnelles : Repérage et prise en charge du patient adulte atteint de maladie rénale chronique (27) ;
- HAS, 2007 : Guide ALD : Néphropathie chronique grave (10);
- HAS, 2007 : Indications et non-indications de la dialyse péritonéale chronique chez l'adulte (28).

V.2 Rapports d'évaluation d'autres agences (françaises et étrangères)

De nombreuses recommandations étrangères sur la détection, le diagnostic et le suivi de l'IRC ont été identifiées dont :

- UK (NICE, 2008, 2006) :
 - o Early identification and management of chronic kidney disease (29) ;
 - o Chronic kidney disease in adults: UK guidelines for identification management and referral (30).
- USA (NKF/KDOQI, 2002) :
 - o Clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification and stratification (7).
- Canada (2008) :
 - o Canadian society of nephrology : guidelines for the management of chronic kidney disease (31) ;
 - o Chronic kidney disease - Identification, evaluation and management of patients (British Columbia Medical Association) (32).
- Ecosse (SIGN, 2008) :
 - o Diagnosis and management of chronic kidney disease (33).
- Australie (CARI, 2005) :
 - o Evaluation of renal function (34).
- France (Société de néphrologie, 2009) :
 - o Evaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte (35).
- UK (Renal Association, 2011) :
 - o Clinical practice guideline. Detection, monitoring and care of patients with chronic kidney disease (36).

D'autres recommandations concernant plus spécifiquement les techniques de dosage de la créatinine ont été identifiées :

- France (SFBC, 2011) :
 - o Recommandations pour le choix et l'harmonisation des techniques de dosage de la créatinine (37).
- France (AFSSaPS, 2010) :
 - o Rapport du contrôle de marché des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro de dosage de la créatinine. Etat des lieux, notices et traçabilité (23).
- USA (NKDEP, 2006) :
 - o Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the laboratory working group of the national kidney disease education program (38).

V.3 Estimation du nombre d'articles par type d'étude, identifiés par la recherche systématique sur Medline

Une première estimation de la quantité de littérature a été effectuée sur Medline. En dehors de toute sélection sur titre et résumé, il a été retrouvé :

Concernant le diagnostic de l'IRC en général :

- 15 recommandations.

Concernant les formules d'estimation du DFG (outre les recommandations)

- 3 revues systématiques ;
- 66 essais cliniques ;
- 19 études de cohorte.
-

Sur le dosage de la créatinine :

- 3 recommandations ;
- 3 méta-analyses ;
- 98 essais cliniques ;
- 30 études de cohorte.

Cette recherche pourra être complétée et/ou affinée en tant que de besoin.

VI. CONCLUSION DE LA REUNION DE CADRAGE

Une réunion de cadrage s'est déroulée avec les représentants de la CNAMTS en charge de la NABM et à l'origine de la demande. La Société francophone de dialyse, la Société de néphrologie et la Société française de biologie clinique étaient également représentées. L'AFSSaPS a été conviée en raison de son expertise sur les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* de dosage de la créatinine.

Le développement de nouvelles techniques de dosage de la créatinine et de nombreuses recommandations parues depuis celle de l'ANAES remettent en cause certaines conclusions des recommandations de l'ANAES. Les principales remises en cause concernent :

- les techniques de dosage de la créatinine sanguine (Jaffé et méthodes enzymatiques) ;
- les formules d'estimation du DFG (Cockcroft, MDRD4, CKD-Epi) ;
- le ratio albuminurie/créatininurie par rapport aux urines des 24heures.

Bien qu'une mise à jour des recommandations de l'ANAES semble nécessaire, l'évaluation ne s'attachera pas à en reformuler toutes les conclusions. Elle pourrait concerner uniquement les domaines remis en question dans le diagnostic de la maladie rénale pour une population adulte.

Le compte rendu de la réunion de cadrage est reproduit in extenso en annexe (cf. *Annexe VI*).

VII. CHANGEMENT(S) ATTENDU(S) SUITE A L'EVALUATION

Standardisation de la méthode de dosage de la créatinine et des méthodes d'estimation du DFG, pour :

- poser le diagnostic d'IRC avec plus de certitude ;
- estimer plus précisément le stade de sévérité de la maladie ;
- une meilleure prise en charge de l'IRC.

VIII. QUESTION(S) SOULEVEE(S) PAR L’EVALUATION – PROBLEMATIQUE(S) – ENJEU(X) – DIFFICULTE(S)

Méthodes de dosage

Actuellement, selon les résultats du contrôle national de qualité effectué par l’AFSSaPS en 2009, les méthodes de Jaffé sont beaucoup plus répandues (80 %) que les techniques enzymatiques (20 %) dans les laboratoires en France. L’évaluation pourrait avoir un impact sur cette répartition, et sur les industriels qui produisent les réactifs.

La prise en charge par l’Assurance maladie s’entend quelle que soit la technique de dosage utilisée. Pour un laboratoire d’analyses médicales, les méthodes enzymatiques sont plus onéreuses que les méthodes de Jaffé. Elles sont néanmoins moins répandues et leur développement pourrait s’accompagner d’une diminution de leur prix de revient.

Estimation du DFG

Une modification des pratiques dans l’estimation du DFG peut diminuer la prévalence de l’IRC, et donc diminuer le recours au néphrologue.

L’adaptation des posologies de médicaments en cas d’IRC se base sur la clairance de la créatinine. Une évolution des résumés des caractéristiques de produits (RCP) peut être à prévoir.

REALISATION PROPOSEE

I. TITRE RETENU POUR L'EVALUATION

Dosage de la créatininémie, évaluation du débit de filtration glomérulaire et rapport albuminurie/créatininurie dans le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique

II. CHAMP DE L'EVALUATION

L'analyse de la demande et les contacts avec les sociétés savantes (SFD, SN et SFBC), l'AFSSaPS et le demandeur (CNAMTS) ont montré l'existence de pratiques hétérogènes concernant les méthodes de dosage de la créatinine, l'expression des résultats, l'estimation du DFG et le recours au rapport albuminurie / créatininurie. Cette hétérogénéité des pratiques peut s'expliquer par :

- une nomenclature des actes de biologie médicale qui ne semble plus adaptée aux recommandations de pratique clinique formulées par les sociétés savantes françaises et étrangères. Ces recommandations concernant les dosages de la créatinine et les formules d'estimation du DFG semblent consensuelles ;
- l'ancienneté des recommandations de l'ANAES de 2002 (1).

Pour cette raison, l'évaluation devra répondre aux questions suivantes :

- Quelle est la meilleure technique de dosage de la créatinine sanguine ?
- Quelle est la meilleure formule pour estimer le DFG en pratique clinique ?
- Quelle est la place du rapport albuminurie / créatininurie sur échantillon d'urine par rapport au recueil d'urines des 24 h dans l'évaluation de l'IRC ?

L'évaluation s'attachera au diagnostic de la maladie rénale chronique et de l'IRC dans une population générale adulte.

Cette évaluation ne comprendra pas de volet médico-économique.

III. CRITERES DE JUGEMENT RETENUS

Performances analytiques des méthodes de dosage de la créatinine (méthode de Jaffé ou méthodes enzymatiques).

Performances diagnostiques des formules d'estimation du DFG, formules de Cockcroft et Gault, MDRD (quatre variables) et CKD-Epi pour évaluer le stade de l'IRC.

IV. METHODE DE TRAVAIL

La détection, le diagnostic et le traitement de l'IRC ont fait l'objet de nombreuses recommandations régulièrement actualisées par des agences et sociétés savantes européennes et américaines. Il est donc proposé de réaliser une analyse des recommandations françaises et étrangères publiées. Si l'analyse des recommandations ne permet pas de répondre aux questions posées, une analyse de la littérature publiée issue d'une recherche Medline par mots clés sera effectuée.

A l'issue de cette analyse, un groupe de travail sera constitué et la position de ce groupe de travail sera recueillie de manière formalisée.

Composition du groupe de travail :

Spécialités	Organismes professionnels à contacter	Nombre de spécialistes
Néphrologie	Société de néphrologie	2
	Société francophone de dialyse	1
Biologie	Société française de biologie clinique	3
Médecine générale	Collège de la médecine générale	2
Gériatrie	Société française de gériatrie et de gérontologie	2
	Collège professionnel des gériatres français	
Cardiologie	Conseil national professionnel de cardiologie Union nationale de formation et d'évaluation en médecine cardio-vasculaire (UNFCV)	1
Diabétologie	Conseil national d'endocrinologie – diabétologie - maladies métaboliques	1
Anesthésie-réanimation	Société française d'anesthésie-réanimation	1
Radiologie	Société française de radiologie	1

V. PLAN DU RAPPORT D'ÉVALUATION

Problème et objectifs

Recherche et sélection documentaire

Évaluation :

- analyse critique de la littérature
- position du groupe de travail

Conclusions et perspectives

VI. DOCUMENTS A PRODUIRE

Rapport d'évaluation

Texte court

Document d'avis

Texte court en anglais

Résumé INAHTA

Fiche de bon usage

Communiqué de presse

Action de communication à large échelle à prévoir

VII. CALENDRIER PRÉVISIONNEL

Groupe de travail : septembre 2011

CNEDIMTS : octobre 2011

Collège : novembre 2011

Mise en ligne : décembre 2011

ANNEXES

I. ANAES 2002 : RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE A CHAQUE STADE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

Stade	Définition et calcul du DFG par la formule de Cockcroft	Interventions recommandées
1	Maladie rénale chronique : DFG > 60 mL/min par 1,73 m ² Présence de marqueurs d'atteinte rénale	Diagnostic étiologique de la néphropathie (avis néphrologique, examens radiologiques et biologiques, ponction biopsie rénale...) Traitement spécifique de la néphropathie Ralentir la progression Prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaire et des comorbidités (HTA, diabète, tabagisme, dyslipidémie) Éviction des produits et médicaments néphrotoxiques
2	Insuffisance rénale modérée 30 ≤ DFG < 59 mL/min par 1,73 m ²	Diagnostic, prévention et traitement des complications et des comorbidités (HTA, déséquilibre nutritionnel, anémie, anomalie du bilan phosphocalcique, acidose métabolique, hyperkaliémie) Préserver le capital veineux pour les futurs abords vasculaires Vaccination contre le virus de l'hépatite B
3	Insuffisance rénale sévère 15 ≤ DFG < 29 mL/min par 1,73 m ²	Information et préparation au traitement de suppléance : dialyse péritonéale, hémodialyse, transplantation avec donneur cadavérique ou donneur vivant
4	Insuffisance rénale terminale DFG < 15 mL/min per 1,73 m ²	Traitement de suppléance : hémodialyse ou dialyse péritonéale, transplantation rénale Prise en charge palliative (cancers évolués, démence...)

D'après l'ANAES, 2002 (1)

NB : chaque stade inclut l'intervention du ou des stades précédents

II. HAS : GUIDE ALD NEPHROPATHIE CHRONIQUE GRAVE : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA MALADIE RENALE

Plan d'action de la prise en charge de la maladie rénale	
Stade d'IRC*	Traitement requis
Stade 3	Mesures de néphroprotection – éducation thérapeutique et adaptation du mode de vie – traitement de l'HTA et/ou de la protéinurie – éviction de l'exposition à des produits néphrotoxiques (médicaments, produits de contraste, toxiques professionnels) – éviter l'automédication (dont phytothérapie) Adaptation de la posologie des médicaments à élimination rénale Dépistage et traitement des complications de l'insuffisance rénale Prévention du risque cardio-vasculaire, traitement des maladies cardio-vasculaires associées Surveillance de la progression de l'insuffisance rénale Surveillance du statut sérologique (hépatite B) et vaccinations Préservation du capital veineux Traitement étiologique et traitement des comorbidités associées
Stade 4	<i>Idem</i> stade précédent Préparation au traitement de suppléance (dialyse et transplantation)
Stade 5	Information et adaptation de l'éducation thérapeutique Traitement de suppléance (EER*, transplantation rénale) OU Prise en charge palliative

- EER : épuration extrarénale

D'après HAS, 2007 (10)

III. QUAND RECHERCHER UNE INSUFFISANCE RENALE ET UNE MALADIE RENALE CHRONIQUE (ANAES 2002)

D'après l'ANAES, 2002 (1)

➤ **Une estimation du DFG par la formule de Cockcroft et Gault (au mieux normalisée) est recommandée :**

- **Chez les patients ayant une anomalie rénale :** protéinurie, hématurie, uropathie, lithiase, infections urinaires hautes récidivantes, néphropathie connue familiale ou non, suivi d'une insuffisance rénale aiguë réversible.
- **Chez des patients ayant un risque de maladie rénale :** antécédents familiaux de néphropathie, diabète, hypertension artérielle, maladie athéromateuse, maladie systémique avec atteinte rénale potentielle (amylose, sclérodermie, lupus, sarcoïdose), insuffisance cardiaque, insuffisance hépatique, goutte, dysglobulinémie monoclonale, prise prolongée ou consommation régulière de médicaments néphrotoxiques (lithium, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antiviraux, ciclosporine, tacrolimus, IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, diurétiques, antalgiques).
- **Dans certaines circonstances :**
 - avant et pendant la prescription d'aminosides, avant et après une chimiothérapie néphrotoxique (cisplatine et dérivés) ;
 - pour les injections de produits de contraste iodés, les précautions d'emploi mentionnées dans le VIDAL sont d'éviter toute déshydratation préalable à l'examen et de maintenir une diurèse abondante chez les sujets insuffisants rénaux, diabétiques, myélomateux, hyperuricémiques et chez les sujets athéromateux ; la vérification de la créatininémie n'est demandée que pour les produits de contraste iodés de haute osmolalité ;
 - chez le sujet âgé (âge > 75 ans), avant la prescription de médicaments à élimination rénale.
- **Devant des anomalies cliniques ou biologiques extrarénales :** découverte d'une anémie normochrome normocytaire arégénérative, troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements), anomalies du métabolisme phosphocalcique cliniques (douleurs osseuses, fractures, tassement) ou biologiques (hypocalcémie, hypercalcémie).

Dans certaines conditions, la formule de Cockcroft et Gault est d'interprétation difficile et une mesure du DFG peut s'avérer alors utile (accord professionnel) :

- **Quand la production endogène de créatinine peut être modifiée :**
 - Dénutrition sévère et obésité, nutrition parentérale prolongée
 - Augmentation ou diminution de la masse musculaire, quelle qu'en soit l'étiologie (corticothérapie, maladies musculaires squelettiques, para et tétraplégie, amputation...)
 - Insuffisance hépatocellulaire sévère
- **Pour confirmer le diagnostic d'une insuffisance rénale en cas de doute**
- **Pour préciser le degré d'insuffisance rénale**
- Dans le cadre du suivi de l'administration au long cours de médicaments potentiellement néphrotoxiques.

➤ **Une recherche de microalbuminurie est recommandée**

- chez les sujets diabétiques de type 1 et 2 une fois par an si la recherche de protéinurie est négative à la bandelette urinaire.

- **Une recherche de protéinurie à la bandelette urinaire est recommandée**
 - chez les diabétiques une fois par an et les hypertendus une fois tous les 5 ans lorsque la première recherche est négative, complétée par un dosage de la protéinurie des 24 heures en cas de positivité.
- **Une recherche de protéinurie et d'hématurie est recommandée**
 - en présence d'œdèmes, lors de la suspicion d'une gammapathie monoclonale, dans le suivi des maladies inflammatoires chroniques, et lors de la découverte d'un DFG inférieur à 90 mL/min/1,73 m².

IV. DIFFERENTES METHODES DE DOSAGE DE LA CREATININE

Méthodes de dosage	Modes opératoires	Interférences et limites
Chimiques colorimétriques Fondées sur la réaction de Jaffé (mesure de l'intensité de la coloration rouge-orangé du complexe que forment la créatinine et l'acide picrique en milieu alcalin)	<ul style="list-style-type: none"> - Mesure en point final avec ou sans déprotéinisation - Mesure de la cinétique réactionnelle le plus souvent en temps fixé (ceci diminue les interférences liées à la présence de substances chromogènes dont le délai d'apparition est différent de celui du complexe picrate/créatinine) 	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibles à l'influence de composés endogènes et exogènes - Substances Jaffé positives : majorent les résultats de créatinine : ce sont certaines <ul style="list-style-type: none"> □ lactamines, les corps cétoniques, le glucose, les protéines... - Substances Jaffé négatives : minorent les résultats de créatinine : par exemple la bilirubine
Enzymatiques	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisant la créatinine amidohydrolase : Par transformation en créatine phosphate Par transformation en sarcosine - Utilisant la créatinine désaminase 	<ul style="list-style-type: none"> - Bilirubine et hémoglobine sont susceptibles de minorer les résultats de créatinine dans les techniques employant une peroxydase - Les composés réducteurs (acide ascorbique) interfèrent dans ces techniques - La présence de créatine et d'ammoniaque endogènes doit être prise en compte
Chromatographiques	<p>Chromatographie liquide haute pression en phase inverse</p> <p>Chromatographie sur résine échangeuse de cations ou par formation de paires d'ions</p>	Inabordables en pratique courante
Sélectionnées	<ul style="list-style-type: none"> - Déprotéinisation tungstique et purification sur terre de Füller puis réaction de Jaffé en point final (AACC 1981) - Jaffé cinétique (SFBC 1993) 	<ul style="list-style-type: none"> - Qualité de la terre de Füller - Choix critique des paramètres de la réaction à respecter
Référence	Purification par chromatographie en phase gazeuse ou en phase liquide couplée à une spectrométrie de masse après dilution isotopique	

D'après ANAES, 2002 (1)

V. RECOMMANDATIONS AFSSAPS SUR LE DOSAGE DE LA CREATININE A L'INTENTION DES BIOLOGISTES

D'après l'AFSSAPS, 2010 (13)

Recommandations aux biologistes :

- Les méthodes recommandées sont de préférence les méthodes enzymatiques ou les méthodes de Jaffé « corrigées » pour les populations d'adultes, traçables à la méthode et aux matériaux de référence de niveau supérieur. La description de la méthode et des matériaux de référence de niveau supérieur, ID-MS et SRM 967 ou autre matériau de référence commutable, est disponible sur le site JCTLM. L'ID-MS et le SRM 967 sont actuellement recommandés par le NKDEP. L'ensemble des travaux de la littérature tant par les évolutions des formules de DFG estimé basées sur la créatininémie que sur les toutes dernières formules basées à la fois sur la créatininémie et la cystatinémie pousse à promouvoir le dosage enzymatique de la créatinine étalonnée sur l'ID-MS.
- Les méthodes recommandées pour les populations particulières (pédiatriques, patients obèses) et le dosage dans les valeurs basses de la créatinine sont les méthodes enzymatiques traçables à la méthode et aux matériaux de référence de niveau supérieur.
- Les adaptations recommandées sont celles pour lesquelles la traçabilité d'étalonnage de chaque couple réactif-analyseur à la méthode et aux matériaux de référence de niveau supérieur est assurée dans le respect des normes correspondantes (norme ISO 17511) ou équivalent.
- Les adaptations réactif-analyseur recommandées sont celles comportant au moins 2 points d'étalonnage (en plus du point zéro) dont un situé dans les zones de normalité ; la recommandation est la même pour les contrôles internes. Si la modalité d'étalonnage ne contient, en dehors du point zéro, qu'un seul point d'étalonnage ou ne contient pas de point dans les valeurs basses, il convient de vérifier la présence de données étayant les performances dans les valeurs basses et notamment par les études de justesse, de répétabilité, de reproductibilité et de linéarité.
- Les méthodes recommandées sont celles qui présentent un CV de répétabilité et reproductibilité inférieur ou égal à 6,2% sur toute la plage de mesure (20 à 1 000 $\mu\text{mol/L}$ a minima).
- Pour les dispositifs pouvant être utilisés en biologie délocalisée, l'indication et la valeur de la sensibilité fonctionnelle doivent être prises en compte.

VI. CR DE LA REUNION DE CADRAGE

Présents externes :

Françoise CHEVENNE :	AFSSaPS (en charge des recommandations sur les méthodes de dosage de la créatinine sanguine)
Jean-Paul CRISTOL :	représentant la Société française de biologie clinique
Thierry HANNEDOUCHE :	représentant la Société francophone de dialyse et la Société de néphrologie
Anne Françoise KUHN :	CNAMTS (département des actes de biologie, demandeur de l'évaluation)
Laurence ROBBA :	CNAMTS (département des actes de biologie, demandeur de l'évaluation)
Cécile VAUGELADE :	AFSSaPS (en charge des recommandations sur les méthodes de dosage de la créatinine sanguine)

Présents HAS :

Olivier ALLAIRE :	chef de projet, SEAP
Mireille CECCHIN :	documentaliste, SDIP
Denis-Jean DAVID :	adjoint au chef de service, SEAP

1. Présentation de la HAS et des missions

2. Présentation de la demande de la CNAMTS

« Maladie rénale chronique: actualisation des recommandations sur l'utilisation du DFG estimé à partir de la créatininémie. Place du rapport albumine/créatinine urinaires sur échantillons d'urine. »

- Meilleur dépistage de la maladie rénale chronique, notamment dans la population âgée et chez les patients en surpoids
- Eviter le recours par excès au spécialiste notamment chez le sujet âgé et meilleure adaptation thérapeutique à la fonction rénale

Commentaire CNAMTS : Les recommandations actuelles de même que la nomenclature des actes de biologie médicale préconisent l'estimation du DFG par la formule de Cockcroft. L'AcBUS 2003 mentionne qu'une estimation du DFG par la formule de Cockcroft doit être précisée pour tout dosage de créatinine plasmatique. La CNAMTS souhaite une révision de ces recommandations. Par ailleurs, cette évaluation permettrait une mise à jour de la nomenclature.

La CNAMTS souhaite :

- Connaître la (les) méthode(s) à employer pour doser la créatinine,
- Préciser la ou les formules à utiliser pour estimer le DFG
- Préciser la place du rapport albuminurie/créatininurie dans le diagnostic
- L'utilité de l'urée sanguine dans le diagnostic de l'IRC

3. Présentation des recommandations de l'AFSSaPS sur les dosages de créatinine

Recommandations de l'AFSSaPS (23):

- « Les méthodes recommandées sont les méthodes enzymatiques ou les méthodes de Jaffé « corrigées » pour les populations d'adultes, traçables à la méthode et aux matériaux de référence de niveau supérieur. »
- « Les méthodes recommandées pour les populations particulières (pédiatriques, patients obèses) et le dosage dans les valeurs basses de la créatinine sont les méthodes enzymatiques traçables à la méthode et aux matériaux de référence de niveau supérieur. »

Commentaires:

L'AFSSaPS a fait des recommandations destinées aux fabricants et des recommandations destinées aux biologistes. L'objectif était de donner aux fabricants des éléments pour évaluer correctement leurs réactifs et faire le point sur les nouvelles données propres au dosage de la créatinine.

L'avènement d'un nouveau matériel de référence, le SRM 967, d'une méthode de référence, la spectrométrie de masse avec dilution isotopique (IDMS), et de méthodes de dosage dites enzymatiques applicables en routine, a remis en question la qualité des dosages réalisés avec la technique de Jaffé, classique ou corrigée.

Au moment où a été conçue la formule de Cockcroft et Gault pour estimer le DFG à partir de la créatinine sanguine, il n'y avait pas de matériau de référence et il n'y avait que la méthode de Jaffé « classique », méthode soumise à beaucoup d'interférences (notamment par la présence de pseudochromogènes).

Pour pallier cet inconvénient, des industriels ont mis au point des techniques de Jaffé « corrigées » qui prennent en compte de la présence des pseudochromogènes. En étudiant les notices des réactifs l'AFSSaPS a constaté que la correction n'était pas standardisée et l'on ne savait pas toujours sur quelle base s'appuyait cette correction.

Par ailleurs, l'AFSSaPS a remarqué également que la calibration des réactifs n'était pas réalisée ou vérifiée dans les zones des valeurs basses et subnormales de créatinine.

La Société française de biologie clinique (SFBC) précise que la Société de néphrologie et la SFBC ont élaboré chacune leurs recommandations. Toutes deux préconisent les méthodes enzymatiques.

4. Présentation de la SFD: données contextuelles.

a. Modèle conceptuel de la maladie rénale chronique :

La maladie rénale chronique est une maladie évolutive. Des antécédents associés à des facteurs de risque font progresser la maladie rénale des stades initiaux vers les stades ultimes. Toutefois, cette progression n'est pas systématique et sous l'influence de traitements appropriés, il est possible dans certains cas de revenir à un stade moins sévère.

b. Classifications de la maladie rénale chronique

Plusieurs classifications sont proposées dont celle du KDIGO en 2005 (2) qui classe la maladie en 5 stades basés sur une protéinurie pour les stades 1 et 2 et sur le débit de filtration glomérulaire (DFG) pour les stades 3,4 et 5.

Ces classifications permettent notamment une standardisation nosologique, une meilleure visibilité des maladies rénales et de limiter le recours tardif au néphrologue. Elles servent de support aux recommandations et de base à la prise en charge thérapeutique. Elles ne tiennent cependant pas compte de l'âge et du sexe du patient et donnent plus d'importance au DFG qu'à l'albuminurie.

c. Estimation du DFG

- Formules de calcul :

Pour estimer le DFG chez l'adulte à partir de la créatinine sérique, trois formules coexistent : la formule de Cockcroft et Gault (CG), la formule MDRD à quatre variables et la formule CKD-Epi.

La formule de CG est la plus ancienne. Elaborée en 1976 à partir de techniques de dosage sujettes à caution, elle estime la clairance de la créatinine et souffre d'un manque de précision. La formule MDRD à quatre variables estime le DFG et serait plus précise que CG particulièrement dans les valeurs de DFG comprises entre 15 et 60 mL/min.1,73 m². Toutefois, plus les valeurs deviennent normale plus elle perd en précision. La formule CKD-Epi aurait une exactitude similaire mais serait plus précise que MDRD à des valeurs de DFG supérieurs à 60 mL/min.1,73 m².

- Limites des formules :

Ces 3 formules sont en difficulté face à des rapports masse musculaire / poids atypique (obésité, maladies musculaires, amputation, syndromes œdémateux, grossesse, régime végétarien).

- o L'exactitude de ces formules est dépendante de la qualité du dosage de la créatinine plasmatique.
- o Les formules ne sont pas toujours extrapolables à toutes les populations notamment asiatiques et africaines

- Conséquence du choix de la formule sur la prévalence de la maladie rénale chronique

Une étude américaine montre que l'utilisation de la formule CKD-Epi au lieu de MDRD4 fait passer la prévalence de la maladie rénale chronique de 13,1 % à 11,5 %.

d. DFG et mortalité ou complications cardio-vasculaires (CV)

Une étude américaine effectuée auprès de 1200000 assurés sociaux a montré qu'une diminution du DFG de plus de 60 mL/min.1,73 m² à moins de 15 mL/min.1,73 m² est associée à un risque de décès 15 fois plus élevé. Cette même relation est également retrouvée avec le risque de complications cardio-vasculaires. Le DFG apparaît donc comme un indice puissant de risque cardio-vasculaire et ce risque est plus important que celui d'aller en dialyse pour insuffisance rénale chronique terminale (IRCT). Une bonne estimation du DFG est donc primordiale.

e. DFG et risque de dialyse

Le KDIGO, à partir d'une méta-analyse portant sur 800000 personnes en population générale et 200000 patients en IRC, a évalué le risque d'aller en dialyse. D'après cet organisme, le risque d'IRCT n'augmente pas jusqu'à un DFG de 75 mL/min.1,73 m², commence à augmenter à partir de 60 mL/min.1,73 m², et devient très important en dessous de 45 mL/min.1,73 m².

f. Rapport albuminurie/créatininurie et risque de complications cardio-vasculaires

Le KDIGO montre également que le rapport albuminurie/créatininurie (ACR) divisé en trois strates (moins de 30 mg/g, de 30 à 299 et plus de 300) est un paramètre permettant d'apprécier le niveau de risque de mortalité, d'IRCT et de complications cardio-vasculaires indépendamment du niveau de DFG. Il apparaît alors nécessaire d'estimer à la fois le DFG et de connaître l'ACR pour apprécier le niveau de risque en situation de diagnostic/dépistage, et parfaire la prise en charge thérapeutique.

g. Risque et nouvelle classification KDIGO (2011)

Pour intégrer la notion de risque aux classifications existantes, de nouvelles recommandations du KDIGO ont proposé une nouvelle classification faisant intervenir le diagnostic clinique, les stades de DFG et le rapport albuminurie/créatininurie.

Cette classification permettrait une meilleure orientation des malades et une meilleure gestion de leur prise en charge.

5. Difficultés rencontrées en pratique

a. Dosage de la créatinine plasmatique

L'estimation au plus juste du DFG à partir des formules de calcul dépend de la qualité du dosage de la créatinine plasmatique. En pratique et lors des contrôles qualité nationaux effectués par l'AFSSaPS, et ceux réalisés par ProBioQual, association pour la promotion du contrôle de qualité en biologie, on constate une variabilité jugée trop importante des résultats des dosages entre laboratoires et entre techniques de dosage (Jaffé et enzymatique).

En ce qui concerne la méthode de Jaffé « classique », la présence de pseudo-chromogènes empêche de donner des résultats en dessous de 20 μM , les méthodes de Jaffé « corrigées » pourraient même, dans ces valeurs basses, aboutir à des résultats négatifs.

b. Expression des résultats par les laboratoires

L'expression des résultats d'analyse est variable d'un laboratoire à l'autre. Elle n'est pas toujours donnée avec le système d'unité international en μM , ce qui est source de confusion.

Par ailleurs, la technique de dosage utilisée devrait être spécifiée dans les résultats pour savoir quelle formule d'estimation du DFG appliquer.

c. Formules de calcul

De nombreuses erreurs sont constatées dans les résultats des laboratoires. Le DFG ou la clairance de la créatinine ne seraient pas estimés dans un tiers des cas et lorsque cette estimation est faite, elle serait souvent fautive. Cette estimation impacte les prescriptions de médicament et lorsqu'une formule sous-estime le DFG ou la clairance de la créatinine, les médicaments sont souvent sous-dosés.

Parfois, l'estimation du DFG est réalisée à la fois avec la formule CG et MDRD, voire avec la moyenne des deux...

Les pratiques des laboratoires seraient hétérogènes et les résultats estimés à partir de la formule de CG et/ou MDRD montrent parfois des divergences importantes pour certains malades. Des erreurs de calculs sont retrouvées dans 20 % des cas.

La SFD préconise l'utilisation de la formule CKD-Epi calculée à partir d'une créatinine dosée par une méthode enzymatique raccordée à l'IDMS.

d. Rapport albuminurie/créatininurie (ACR)

En pratique et dans les situations de diagnostic ou de dépistage, l'ACR ne serait pas systématiquement réalisé et le recueil urinaire des 24 h est souvent perçu comme quelque chose de compliqué. En réalité, le recueil sur échantillon d'urine serait suffisant pour le diagnostic précoce et le recueil des urines de 24 heures ne serait nécessaire que dans certaines situations comme, par exemple apprécier les apports nutritionnels.

e. Protéinurie ou albuminurie ?

Lorsque l'on demande une protéinurie au laboratoire pour le diagnostic précoce de la maladie rénale chronique, le laboratoire pourrait réaliser une albuminurie, complétée d'une créatininurie pour pouvoir calculer le ratio. En situation de suivi, il devrait pouvoir effectuer une protéinurie et éventuellement une albuminurie¹.

f. Professionnels impliqués

Cette évaluation touche beaucoup de spécialités médicales et plus particulièrement les néphrologues, les biologistes, les généralistes, les gériatres, diabétologues et cardiologues

6. Questions diverses

a. Urée sanguine

Selon la CNAMTS, de nombreux dosages d'urée sanguine seraient réalisés en France, alors que pour le diagnostic/dépistage de l'insuffisance rénale, l'urée sanguine ne sert à rien (cf. ANAES 2002). Elle garderait cependant toute son utilité dans le suivi de l'IRC (état nutritionnel, surveillance de traitements diurétiques).

b. Cystatine

A l'heure actuelle, les sociétés savantes ont exclu le dosage de la cystatine pour le diagnostic de l'IRC, en raison de l'absence de standardisation de son dosage. Les problèmes rencontrés avec le dosage de la cystatine sont plus importants encore qu'avec le dosage de la créatinine.

c. Recours aux marqueurs exogènes pour la mesure du DFG

Cette situation concerne toutes les situations atypiques dès lors qu'il y a nécessité absolue d'avoir une appréciation très précise du DFG.

7. Souhait des sociétés savantes et du demandeur

En raison de la nécessité d'évaluer au plus juste le risque cardio-vasculaire et le risque de progression vers l'IRCT, il est attendu :

- de définir les meilleures techniques de dosage de la créatinine et de les standardiser au niveau national ;
- de définir la formule capable d'estimer le plus précisément possible le DFG ;
- d'uniformiser l'expression des résultats des dosages et les formules de calcul du DFG ;
- d'augmenter l'utilisation du ratio albuminurie/créatininurie sur échantillon d'urine dans les situations de dépistage.

La CNAMTS aurait par ailleurs souhaité connaître la place de l'urée sanguine dans le diagnostic de l'IRC.

8. Conclusion

L'évaluation ne s'attachera pas à refaire les recommandations de l'ANAES en 2002 (1).

¹ Lors de la validation de ce compte rendu, l'Assurance maladie a souhaité préciser que le coût de l'albuminurie étant 7 à 8 fois plus élevé que celui de la protéinurie, les situations cliniques justifiant cette modification de la prescription, devront être clairement précisées

Les informations recueillies lors de cette réunion serviront de base au document de cadrage qui sera proposé à la commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et technologies de santé (CNEDIMTS).

L'évaluation pourrait donc porter sur:

- les techniques de dosage de la créatinine sanguine (Jaffé et méthodes enzymatiques) ;
- les formules d'estimation du DFG (Cockcroft, MDRD4, CKD-Epi) ;
- le ratio albuminurie/créatininurie sur échantillon d'urine par rapport au dosage de l'albuminurie dans les urines de 24 heures ;

dans un cadre de diagnostic/dépistage et d'évaluation du risque pour une population adulte.

VII. PHASE DE CADRAGE ET NOTE DE CADRAGE

Cette note de cadrage est le document élaboré à l'issue de la phase de cadrage, première phase du processus d'évaluation d'une technologie de santé.

Elle fait suite à la phase de faisabilité / priorisation qui détermine si la demande d'évaluation est acceptée par la HAS.

Elle a pour principaux buts de :

- définir le contexte dans ces différentes dimensions (médical, organisationnel, les enjeux, les difficultés, etc.) ;
- formuler les questions auxquelles répondre (*i.e.*, le champ de l'évaluation) ;
- définir la méthode de l'évaluation.

Elle prépare l'évaluation à proprement parler.

La méthode utilisée lors de cette phase de cadrage s'appuie sur :

- la recherche d'information par tous les moyens possibles ;
- une recherche bibliographique systématique permettant d'avoir i) la littérature synthétique (rapports d'évaluation, recommandations de bonne pratique, etc. sur le sujet, ii) une estimation macroscopique et quantitative des publications par type d'étude dans les bases de données ;
- la tenue, en tant que de besoin, de réunions de cadrage avec les différentes parties prenantes (demandeur, institutionnels, professionnels de santé, etc.).

1. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: ANAES; 2002.
2. Levey AS, Eckardt K, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, *et al.* Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67(6):2089-100.
3. Agence de la biomédecine. Rapport annuel 2008. Réseau épidémiologie et information en Néphrologie 2008. <<http://www.agence-biomedecine.fr/uploads/document/Rapport-REIN-2008.pdf>> [consulté en 07/2010].
4. Frimat L, Loos-Ayav C, Briançon S, Kessler M. Epidémiologie des maladies rénales chroniques. *Néphrologie* 2005;139-57.
5. Stengel B, Couchoud C, Helmer C, Loos-Ayav C, Kessler M. Epidémiologie de l'insuffisance rénale chronique en France. *Presse Med* 2007;36(12 Pt 2):1811-21.
6. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298(17):2038-47.
7. National Kidney Foundation. Clinical practice guideline for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. New York: NKF; 2002. http://www.kidney.org/professionals/kdofi/pdf/ckd_evaluation_classification_stratification.pdf
8. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Nahas ME, Astor BC, Matsushita K, *et al.* The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2010.
9. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. Saint-Denis La Plaine: ANAES; 2004.
10. Haute Autorité de Santé. Néphropathie chronique grave. Guide médecin. Saint Denis La Plaine: HAS; 2007.
11. Krummel T, Bazin D, Faller AL, Hannedouche T. Diagnostic, facteurs de risque et traitement de l'insuffisance rénale chronique de l'adulte. *Encyclop Méd Chir Néphrologie* 2011;18-060-A-05.
12. Kernbaum S, Costa JM, Delatour F, Faurisson F, Girod C, Kamoun P, *et al.* Dictionnaire de médecine. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 1998.
13. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Dosage de la créatinine, état des lieux, notices et traçabilité. Contrôle de marché 2008-2010. <http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/e12ecef10cb_aadd6c1ff9ada06eda0a.pdf> [consulté en 02/2011].
14. Delanaye P, Cavalier E, Mariat C, Maillard N, Krzesinski J. MDRD or CKD-EPI study equations for estimating prevalence of stage 3 CKD in epidemiological studies: which difference? Is this difference relevant?

- BMC Nephrol 2010;11:8.
15. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41.
16. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, *et al.* The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of diet in renal disease study group. *N Engl J Med* 1994;330(13):877-84.
17. 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(6):461-70.
18. Levey AS, Greene T, Kusek J, Beck G. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:A0828.
19. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, *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.
20. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AFI, Feldman HI, *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-12.
21. Tsinalis D, Binet I. Appréciation de la fonction rénale : créatinine, urée et filtration glomérulaire. *Forum Med Suisse* 2006;6:414-9.
22. Boutten A. Créatinine. *Encyclop Méd Chir Biologie Clinique* 2010;90-10-0345.
23. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Rapport du contrôle de marché des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* de dosage de la créatinine. Etat des lieux, notices et traçabilité. Version du 17 février 2010 2010. http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/e8d6968887948105b6a7eafbb55bd12f.pdf [consulté en 06/2011].
24. Dussol B. Différents stades de l'insuffisance rénale chronique : recommandations. *Immunol Biol Spec* 2011;26(2):55-9.
25. Haute Autorité de Santé. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Actualisation 2005. Recommandations pour la pratique clinique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2005.
26. Haute Autorité de Santé. Diabète de type 1 de l'adulte. Guide affection de longue durée. Saint Denis La Plaine: HAS; 2007. Diabète de type 1 de l'adulte. Guide affection de longue durée
27. Haute Autorité de Santé. Repérage et prise en charge du patient adulte atteint de maladie rénale chronique. Référentiels d'évaluation. Saint Denis La Plaine: HAS; 2005.
28. Haute Autorité de Santé. Indications et non-indications de la dialyse péritonéale chronique chez l'adulte. Saint Denis La Plaine: HAS; 2007. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/dialyse_peritoneale_chronique_chez

[ladulte - argumentaire.pdf](#)

<http://www.cari.org.au/staff.php>

29. National Institute for Health and Clinical Excellence, Crowe E, Halpin D, Stevens P, Bakhshi L, Bennett I, *et al.* Early identification and management of chronic kidney disease: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;337:1530.

35. Société de Néphrologie. Evaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte - 24 Janvier 2009 2009. <<http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/recommandations/SN/IRC-proteinurie.pdf> <http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/recommandations/SN/IRC-argumentaire.pdf>> .

30. Royal College of Physicians, Royal College of General Practitioners, The Renal Association. Chronic kidney disease in adults. UK guidelines for identification, management and referral. London: RCP; 2006.
<http://www.renal.org/CKDguide/full/CKDprintedfullguide.pdf>

36. The Renal Association. Detection, Monitoring and Care of Patients with Chronic Kidney Disease. Clinical practice guideline. London: RA; 2011.
<http://www.renal.org/Clinical/GuidelinesSection/Detection-Monitoring-and-Care-of-Patients-with-CKD.aspx#downloads>

31. Canadian Society of Nephrology, Levin A, Hemmelgarn B, Culleton B, Tobe S, McFarlane P, *et al.* Guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ* 2008;179(11):1154-62.

37. Société Française de Biologie Clinique, Bargnoux AS, Boutten A, Cambillau M, Carlier MC, Cavalier E, *et al.* Recommandations pour le choix et l'harmonisation des techniques de dosage de la créatinine. *Ann Biol Clin* 2011;69(1):9-16.

32. British Columbia Medical Association. Chronic Kidney Disease - Identification, Evaluation and Management of Patients. Vancouver: BCMA; 2008.
<http://www.bcguidelines.ca/pdf/ckd.pdf>

38. National Kidney Disease Education Program Laboratory Working Group, Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, *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(1):5-18.

33. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of chronic kidney disease. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2008.

34. Caring for Australasians with Renal Impairment. Evaluation of renal function. Chronic Kidney Disease Guidelines. Westmead: CARI; 2005.



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