

Votre expérience avec l'estimation de la fonction rénale selon différentes formules mathématiques

Sarah Lessard, Maude Blanchet, Nicolas Morin, Jean Lefebvre

Résumé

Objectif : L'objectif consistait à comparer la clairance de la créatinine obtenue par collectes urinaires avec le résultat des formules mathématiques dérivant des études *Modification of Diet in Renal Disease* et Cockcroft-Gault.

Mise en contexte : Aucune recommandation claire n'existe pour orienter le choix de la formule mathématique la plus appropriée pour les populations sous-représentées dans les études portant sur l'évaluation de la fonction rénale, dont les obèses, les diabétiques et les personnes âgées. L'arrivée de la norme sur la calibration à spectrométrie de masse par dilution isotopique pour le dosage de la créatinine sérique provoque également une controverse dans le choix des formules à favoriser.

Résultats : Les formules ne présentant aucune différence statistiquement significative avec la collecte urinaire, tous groupes confondus, étaient Cockcroft-Gault utilisant le poids réel et *Modification of Diet in Renal Disease* ajustée à la surface corporelle et non standardisée à la nouvelle calibration. Le poids de dosage dans la formule Cockcroft-Gault s'est démontré supérieur par rapport au poids réel seulement pour les obèses morbides de moins de 65 ans ($p = 0,0001$). Chez les diabétiques, aucune différence n'a été observée en fonction de l'indice de masse corporelle selon les différentes formules.

Discussion : La formule *Modification of Diet in Renal Disease* non standardisée, ajustée à la surface corporelle et celle de Cockcroft-Gault semblent bien représenter le résultat des collectes urinaires. L'ajustement du poids selon l'indice de masse corporelle lors de l'utilisation de la formule Cockcroft-Gault ne semble pas nécessaire. L'âge et le sexe semblent influencer le choix des formules à utiliser.

Conclusion : Bien que l'équation Cockcroft-Gault utilisant le poids réel présente un avantage dans certains groupes de population, elle est équivalente à la formule *Modification of Diet in Renal Disease* non standardisée et ajustée à la surface corporelle des patients.

Mots-clés : Formules mathématiques, Cockcroft-Gault, *Modification of Diet in Renal Disease*, collecte urinaire, clairance de la créatinine, débit de filtration glomérulaire

Introduction

L'insuffisance rénale chronique (IRC) peut se détériorer et mener parfois à la dialyse et à la transplantation¹. Il est ainsi primordial d'avoir des méthodes fiables de diagnostic et de suivi pour ces patients. L'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) permet d'obtenir une valeur considérée comme la plus prédictive de l'état de santé rénale². La créatinine sérique (SCr) est le marqueur le plus utilisé pour estimer le DFG, bien qu'il ne soit pas le plus précis². Une mauvaise estimation du DFG peut engendrer un ajustement inadéquat des thérapies médicamenteuses éliminées par le système rénal^{3,4}.

L'estimation du DFG peut s'effectuer par une mesure directe de la clairance de la créatinine sérique (ClCr) au moyen d'une collecte urinaire. La difficulté des manipulations et le pourcentage indéterminé de créatinine provenant de la sécrétion tubulaire sont des inconvénients associés à cette méthode^{2,4,6}. Dans la plupart des cas, les mesures issues de la collecte urinaire ne surpassent pas le résultat des formules mathématiques d'estimation du DFG². Comme certaines populations ne sont pas repré-

Sarah Lessard, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au Département de pharmacie de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus, Centre hospitalier affilié universitaire de Québec (CHA). Au moment de la rédaction, elle était étudiante à la maîtrise en pratique pharmaceutique à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus. Le projet présenté a été réalisé alors que Mme Lessard était étudiante à la maîtrise en pratique pharmaceutique à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval

Maude Blanchet, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au Département de pharmacie de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus, Centre hospitalier affilié universitaire de Québec (CHA)

Nicolas Morin, B.Pharm., M.Sc., était pharmacien au Département de pharmacie de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus au moment de la rédaction de l'article, Centre hospitalier affilié universitaire de Québec (CHA), Centre de recherche du CHUL (CHUQ), endocrinologie moléculaire et oncologique, Québec

Jean Lefebvre, B.Pharm., M.Sc., Ph.D., était responsable de la maîtrise en pratique pharmaceutique de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval, et superviseur universitaire du projet au moment de la rédaction, il est doyen de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval

sentées dans les études portant sur l'estimation du DFG, la collecte urinaire s'avère une mesure de comparaison acceptable lorsque des techniques plus précises sont inutilisables.

Différentes formules ont été élaborées afin d'estimer le DFG. Celles étant les plus recommandées et utilisées pour les adultes sont la formule dérivée de l'étude *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) et celle de Cockcroft-Gault (CG)^{2,7}. Ces dernières utilisent la SCr comme marqueur de filtration rénale^{2,8,9}. Le choix d'une formule plutôt que de l'autre est actuellement controversé dans la pratique clinique de la pharmacie, principalement en raison des limites engendrées par les populations ayant servi à l'élaboration et à la validation des formules. En effet, la formule CG provient d'une étude incluant un faible nombre de patients, dont peu d'obèses et de femmes⁸. De plus, la valeur témoin de cette étude représentait une moyenne de deux collectes urinaires⁸. Bien qu'ayant un meilleur protocole de recherche et un nombre plus élevé de patients, l'étude ayant élaboré la formule MDRD n'a pas été validée auprès des patients âgés, diabétiques ni de ceux ayant des poids extrêmes⁹. En Amérique du Nord, les laboratoires des centres hospitaliers doivent maintenant se conformer à la standardisation par spectrométrie de masse par dilution isotopique (IDMS) pour l'évaluation de la SCr, afin de diminuer les erreurs systématiques liées à son dosage^{2,7}. Cette nouvelle norme amène une controverse dans l'utilisation des formules d'estimation du DFG, puisque la validation de formule avec cette valeur standardisée a été réalisée uniquement avec MDRD^{7,10}. Bien que les études cliniques aient principalement utilisé la méthode de CG pour ajuster la médication en IRC, il est impossible de valider la formule de CG selon la méthode IDMS, puisque la méthode de dosage utilisée dans l'étude CG n'existe plus aujourd'hui^{7,10-12}. Actuellement, les recommandations de la *National Kidney Disease Education Program* (NKDEP) préconisent d'utiliser autant la méthode MDRD que CG en raison du manque de données prouvant la supériorité de la formule MDRD^{10,11,13}. Considérant les lacunes des différentes formules mathématiques d'estimation du DFG, les nouvelles recommandations portant sur l'IDMS et l'impossibilité de mesurer un vrai DFG dans l'étude actuelle, il est essentiel de découvrir la formule mathématique se rapprochant le plus du résultat de la collecte urinaire, valeur de référence imparfaite, mais facilement accessible en clinique.

L'objectif principal de cette étude consistait à comparer la CICr de patients chez qui une collecte urinaire a été effectuée à l'Hôpital de l'Enfant Jésus (HEJ) avec les différentes versions des formules mathématiques de CG et MDRD. Les objectifs secondaires consistaient à stratifier la population à l'étude selon différents groupes sous-représentés dans les études antérieures ainsi qu'à décrire les conséquences pharmacologiques du choix d'une formule mathématique plutôt que de l'autre.

Méthodologie

Les résultats de cette étude descriptive et transversale sont basés sur les informations disponibles dans les dossiers médicaux des usagers de l'HEJ, ayant réalisé une collecte urinaire entre le 1^{er} janvier 2010 et le 21 janvier 2011. La majorité des patients proviennent de la clinique externe.

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir à leur dossier les résultats d'une collecte urinaire sur 24 heures ou moins (il est à noter qu'il est possible de raccourcir la durée des manipulations de la collecte urinaire tout en ayant un reflet juste de la CICr sur 24 heures) et d'une SCr effectuée au cours de la même semaine. Ce critère permettait la comparaison des résultats obtenus à l'aide des formules mathématiques à ceux de la CICr directement mesurée dans l'urine. Le poids et la taille des patients étaient également nécessaires pour l'inclusion dans l'étude, ces valeurs étaient mesurées en tout temps lorsque les patients provenaient de cliniques externes. Les valeurs estimées du poids et de la taille n'étaient pas des facteurs d'exclusion. La médication prise par les patients ainsi que leurs antécédents médicaux étaient inventoriés, principalement pour documenter la présence de diabète, lorsque cela était possible. Puisque l'instabilité probable de leur état rendait impossible l'interprétation de leur fonction rénale par les formules mathématiques utilisant la SCr, les patients des soins intensifs et des unités critiques (urgence, traumatologie et les grands brûlés) ont été exclus de l'étude^{14,15}.

Les informations provenant des dossiers médicaux et des logiciels regroupant les données biochimiques des patients, Cristal-net^{MD} et LaboCHA^{MD}, ont été compilées à l'aide du chiffrier Microsoft^{MD} Excel^{MD} 2008. Le logiciel GraphPad Prism version 4.0c a été utilisé pour effectuer l'analyse statistique.

La comparaison des résultats de la collecte urinaire avec ceux obtenus avec la formule mathématique CG, stratifiée en fonction des différents poids (poids réel, idéal et dosage) a été effectuée à l'aide du test Anova. Le même test a été appliqué pour les formules MDRD à quatre variables, standardisées (MDRD ST) ou non (MDRD NST) à la méthode de dosage par IDMS et ajustées (MDRD A) ou non à la surface corporelle du patient. Le test Tukey a permis une comparaison entre les formules n'ayant aucune différence statistiquement significative avec le résultat de la collecte urinaire, afin de déterminer si une formule était supérieure à l'autre. Une analyse portant sur la conformité de l'ajustement de la médication prise par les patients souffrant d'IRC a été effectuée au moment de la réalisation de la collecte urinaire. Les résultats étaient considérés statistiquement significatifs lorsque la valeur p était inférieure à 0,05. L'accès aux dossiers médicaux des patients a été autorisé par le directeur des Services professionnels de l'établissement.

Tableau I : Caractéristiques de la population à l'étude

	Population totale (n = 122)	Hommes (n = 71)	Femmes (n = 51)
Âge (année)	59,3 ± 1,1	61,7 ± 1,3	55,8 ± 1,9
≤ 64 ans	52,2 ± 1,2	53,0 ± 1,3	51,3 ± 2,03
≥ 65 ans	70,9 ± 0,7	71,2 ± 0,9	70,1 ± 1,5
≥ 70 ans	74,9 ± 0,9	74,7 ± 1,0	75,6 ± 2,3
Poids (kg)	84,9 ± 1,9	89,9 ± 2,3	78,0 ± 3,0
IMC ≤ 29	69,2 ± 1,3	73,8 ± 1,6	64,2 ± 1,6
IMC ≥ 30	102,7 ± 1,9	104,6 ± 2,2	99,3 ± 3,6
IMC ≥ 35	110,8 ± 2,2	114,1 ± 2,9	107,1 ± 3,3
Surface corporelle (m²)	2,0 ± 0,02	2,1 ± 0,03	1,9 ± 0,04
Diabétiques n (%)	50 (41,0 %)	35 (49,3 %)	15 (29,4 %)
Non-diabétiques n (%)	34 (27,9 %)	18 (25,4 %)	16 (31,4 %)
Statut diabétique non défini n (%)	38 (31,1 %)	18 (25,4 %)	20 (39,2 %)
Patients de clinique externe n (%)	108 (88,5 %)	63 (88,7 %)	45 (88,2 %)
Patients hospitalisés n (%)	14 (11,5 %)	8 (11,3 %)	6 (11,8 %)
Créatinine sérique (umol/L)	113,3 ± 4,8	122,9 ± 6,9	100,0 ± 6,1
Durée de la collecte urinaire (heure)	22,0 ± 0,4	21,5 ± 0,6	22,6 ± 0,6

Données présentées sous forme n (%) ou moyenne ± écart-type

Résultats

Au total, l'étude comptait 122 collectes urinaires. De ce nombre, 79 ont pu être incluses dans l'analyse de la médication en relation avec la conformité de l'ajustement en IRC. Les caractéristiques détaillées des patients inclus dans l'étude sont présentées au tableau I. Il est à noter que pour plusieurs patients, seule l'information minimale à leur inclusion dans l'étude était disponible.

Les formules mathématiques d'estimation du DFG, stratifiées selon les variables pertinentes dans le cadre de cette étude, n'ayant pas montré de différence statistiquement significative avec le résultat de la collecte urinaire sont présentées dans les tableaux II et III. Les sous-groupes de patients ≥ 70 ans, les hommes ayant un IMC ≤ 29, les femmes diabétiques, les diabétiques ayant un IMC ≤ 29 et les femmes ayant un IMC [30-35] n'ont pu être évalués, puisque pour eux les tests statistiques se sont révélés non significatifs. Les formules CG utilisant le poids idéal et MDRD ST ou NST étaient celles se rapprochant le moins du résultat de la collecte urinaire selon les différentes stratifications, contrairement aux formules CG poids réel et MDRD NSTA. De plus, la formule MDRD NST se rapprochait davantage du résultat de la collecte urinaire par rapport à la version MDRD ST.

Une sous-analyse de supériorité des formules mathématiques n'ayant pas démontré de différence statistiquement significative avec le résultat de la collecte urinaire n'a pas révélé de différence significative entre ces modèles mathématiques (tableau IV). Seuls les groupes

IMC ≥ 30 et ≥ 35, principalement des patients ≤ 64 ans, ont obtenu des formules supérieures à d'autres. À l'exception du groupe de patients ≤ 64 ans ayant un IMC ≥ 35, chez qui l'équation de CG basée sur le poids de dosage et celle de MDRD STA ont surpassé la formule de CG basée sur le poids réel, tous les autres groupes ont présenté une supériorité de la formule CG poids réel comparativement aux autres formules.

Sexe, âge et indice de masse corporelle

Une distinction a pu être établie entre les hommes et les femmes, principalement pour les groupes ayant un IMC ≥ 30 et ≥ 35 et les patients ≤ 64 ans. L'analyse statistique était non significative, donc non interprétable, pour les femmes ≥ 65 ans et les hommes ayant un IMC ≤ 29. De plus, hormis les patients ≥ 70 ans pour qui aucune analyse n'a pu être effectuée, des différences statistiquement significatives ont été observées parmi les différents groupes d'âge. Pour ce qui est de la masse corporelle, pour les patients ayant un IMC ≤ 29, la formule CG basée sur le poids réel ainsi que celle de MDRD NST et de MDRD NSTA étaient celles se rapprochant le plus de la ClCr obtenue par la collecte urinaire (p < 0,01). Parmi les patients ayant un IMC ≥ 30, qu'ils soient entre 30 et 35 inclusivement ou ≥ 35, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre la ClCr obtenue par la collecte urinaire et celle calculée à l'aide de la formule CG basée sur le poids réel et la formule MDRD NSTA (respectivement p < 0,0001, p < 0,01 et p < 0,0001). Cependant, pour les groupes ayant un IMC entre 30 et

Tableau II : Moyenne des résultats des différentes formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire pour les principaux sous-groupes étudiés comparativement à la moyenne de clairance de la créatinine obtenue par la collecte urinaire

MOYENNE DES DÉBITS DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE ET DES CLAIRANCES À LA CRÉATININE ± ÉCART TYPE										
	POP. TOTALE n = 122	≤ 64 ANS n = 74	≥ 65 ANS n = 47	IMC ≤ 29 n = 65	IMC ≥ 30 n = 57	IMC ≥ 35 n = 30	HOMME n = 71	FEMME n = 51	NON DB n = 34	DB n = 50
MDRD ST ml/min/1,73 m ²	60,1** ± 21,0	65,4** ± 19,7	51,6* ± 20,7	59,9* ± 19,8	60,3** ± 22,5	62,1** ± 21,7	61,6** ± 22,4	57,9** ± 19,1	58,3 ± 23,8	58,1** ± 22,1
MDRD NST ml/min/1,73 m ²	63,8** ± 22,4	69,5** ± 20,9	54,8 ± 22,9	63,7 ± 21,1	64,1** ± 23,9	66,0** ± 23,0	65,5** ± 23,8	61,5* ± 20,3	62,0 ± 25,8	61,7* ± 23,1
MDRD STA ml/min	68,9** ± 27,8	75,2** ± 28,2	58,7 ± 24,3	61,5* ± 21,1	77,3* ± 32,0	82,1 ± 31,7	74,1 ± 30,3	61,6* ± 22,0	65,2 ± 30,7	69,1 ± 29,8
MDRD NSTA ml/min	73,2 ± 29,5	79,9 ± 30,0	62,4 ± 25,9	65,4 ± 22,4	82,1 ± 34,0	87,3 ± 33,7	78,8 ± 32,2	65,4 ± 23,4	69,3 ± 32,6	73,5 ± 31,7
CG (poids réel) ml/min	80,7 ± 39,1	93,0 ± 41,3	60,4 ± 24,4	64,4 ± 23,5	99,3 ± 44,8	112,3 ± 46,9	83,3 ± 41,5	77,1 ± 35,6	76,8 ± 45,4	80,5 ± 40,5
CG (poids idéal) ml/min	58,9** ± 24,5	67,3** ± 24,3	45,6** ± 18,4	56,3** ± 20,4	62,0** ± 28,3	63,6** ± 28,7	62,8** ± 25,7	53,7** ± 21,9	58,3 ± 26,9	54,9** ± 24,4
CG (poids de dosage) ml/min	76,9 ± 34,4	90,0 ± 35,6	55,9 ± 20,0		76,9* ± 34,4	83,1 ± 35,6	82,4 ± 34,7	66,8 ± 33,1	87,0 ± 40,8	72,6 ± 32,9
ClCr directe ml/min	82,8 ± 39,1	92,9 ± 39,5	66,1 ± 32,5	72,0 ± 28,5	95,2 ± 45,6	98,7 ± 46,5	88,3 ± 43,5	75,3 ± 30,8	76,8 ± 36,2	81,2 ± 45,4

ClCr : Clairance de la créatinine; CG : Cockcroft-Gault; DB : Diabétiques; F : Femmes; H : Hommes; IMC : Indice de masse corporelle; MDRD : Modification of diet in renal disease; NON DB : Non diabétiques; NST : Non standardisée; NSTA : Non standardisée ajustée à la surface corporelle; ST : Standardisée; STA : Standardisée ajustée à la surface corporelle.

Différences statistiquement significatives avec ClCr directe : * : $p \leq 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$; **** : $p < 0,0001$

35 inclusivement et ≥ 35 , en plus de ces dernières formules, la méthode CG basée sur le poids de dosage et la formule MDRD STA étaient équivalentes, puisqu'elles ne présentaient aucune différence avec le résultat de la collecte urinaire, contrairement au groupe ayant un $IMC \geq 35$, où seule la formule CG basée sur le poids de dosage donnait un résultat également équivalent.

Diabète

Parmi les patients non diabétiques, les résultats obtenus à l'aide de la collecte urinaire étaient comparables à ceux calculés par les différentes formules, contrairement aux patients diabétiques pour qui la formule CG basée sur le poids réel ou le poids de dosage, ainsi que les formules MDRD STA ou NSTA n'ont pas démontré de différence statistiquement significative avec le résultat de la collecte urinaire ($p < 0,0001$). Ces résultats n'étaient pas influencés par l'IMC des patients.

Retombées sur l'ajustement de la médication

L'ajustement de la médication selon l'IRC a pu être évalué auprès de 79 patients dont la liste de médica-

ments pris au moment de la collecte urinaire était disponible. De ce nombre, 21,5 % auraient pu subir un ajustement différent de leurs thérapies médicamenteuses selon la formule mathématique d'estimation du DFG utilisée. Les médicaments en cause étaient principalement des antibiotiques, des antihypertenseurs et des diurétiques ainsi que des antidiabétiques oraux. En effet, dans plusieurs sous-groupes, des différences statistiquement significatives ont été observées entre les moyennes de DFG obtenues à l'aide des différentes formules mathématiques et la ClCr de la collecte urinaire (tableau II et tableau III). Le choix d'une formule spécifique semble donc être important pour la qualité des soins offerts aux patients, puisque des doses sous-thérapeutiques ou des risques d'effets indésirables dépendants de la dose peuvent résulter de l'utilisation d'une formule plutôt que de l'autre.

Discussion et conclusion

L'étude présentée démontre des résultats qui divergent des recommandations de la NKDEP⁷. En effet, cette association rapporte que l'utilisation de la formule CG, avec la nouvelle valeur de SCr standardisée par IDMS, entraîne des ClCr plus élevées qu'avant la standardisa-

Tableau III : Moyenne des résultats des différentes formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire pour tous les sous-groupes étudiés comparativement à la moyenne de clairance de la créatinine obtenue par la collecte urinaire

MOYENNE DES DÉBITS DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE ET DES CLAIRANCES À LA CRÉATININE ± ÉCART TYPE											
	≤ 64 ANS		≥ 65 ANS	IMC ≤ 29	IMC ≥ 30		IMC [30-35]	IMC ≥ 35		Diabétiques	
	F n = 37	H n = 37	H n = 34	F n = 31	F n = 20	H n = 37	H n = 21	F n = 14	H n = 16	IMC ≥ 30 n = 30	IMC ≥ 35 n = 18
MDRD ST ml/min/1,73 m ²	62,9* ± 18,5	67,9** ± 20,8	54,8 ± 22,3	61,1* ± 16,8	52,9 ± 21,6	64,3** ± 22,2	62,2** ± 23,8	56,5 ± 22,4	67,0** ± 20,4	58,6** ± 23,0	59,6* ± 21,9
MDRD NST ml/min/1,73 m ²	66,9 ± 19,7	72,2** ± 22,1	58,2 ± 23,7	65,0 ± 17,8	56,2 ± 23,0	68,3** ± 23,6	66,1** ± 25,3	60,0 ± 23,9	71,2* ± 21,7	62,3** ± 24,4	63,3* ± 23,3
MDRD STA ml/min	66,4 ± 22,3	84,0* ± 30,9	63,4 ± 26,1	59,6* ± 17,1	64,6 ± 28,3	84,1* ± 32,1	78,6 ± 31,9	71,6 ± 29,2	91,3 ± 31,8	75,0 ± 32,3	78,8 ± 32,7
MDRD NSTA ml/min	70,6 ± 23,8	89,3 ± 32,8	67,4 ± 27,7	63,3 ± 18,1	68,7 ± 30,1	89,4 ± 34,1	83,6 ± 33,9	76,1 ± 31,0	97,1 ± 33,8	79,7 ± 34,3	83,7 ± 34,8
CG (poids réel) ml/min	84,3 ± 36,4	101,7 ± 44,5	63,2 ± 26,3	67,5 ± 22,7	92,1 ± 46,1	103,2 ± 44,2	92,0 ± 38,9	106,0 ± 47,0	117,8 ± 47,6	94,5 ± 43,4	104,9 ± 47,3
CG (poids idéal) ml/min	59,6** ± 21,6	75,1** ± 24,7	49,4* ± 19,5	56,1** ± 19,6	50,0* ± 25,1	68,5** ± 28,1	66,6** ± 28,1	55,0 ± 27,2	71,0* ± 28,7	58,0** ± 26,8	59,5* ± 28,8
CG (poids de dosage) ml/min	76,8 ± 36,9	97,3 ± 33,5	60,6 ± 21,6		66,8 ± 33,1	82,4** ± 34,2	76,8 ± 32,4	75,4 ± 34,7	89,8 ± 36,1	72,6 ± 32,9	77,6 ± 35,8
ClCr directe ml/min	80,0 ± 29,1	105,8 ± 44,5	69,2 ± 33,7	74,4 ± 24,6	76,6 ± 39,2	105,2 ± 46,2	101,6 ± 45,3	86,0 ± 42,3	109,8 ± 48,5	95,1 ± 50,1	95,3 ± 50,3

ClCr : Clairance de la créatinine; CG : Cockcroft-Gault; DB : Diabétiques; F : Femmes; H : Hommes; IMC : Indice de masse corporelle; MDRD : Modification of diet in renal disease; NON DB : Non diabétiques; NST : Non standardisée; NSTA : Non standardisée ajustée à la surface corporelle; ST : Standardisée; STA : Standardisée ajustée à la surface corporelle.
Différences statistiquement significatives avec ClCr directe : * : $p \leq 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$; **** : $p < 0,0001$

tion⁷. Selon elle, il est également impossible d'avoir une conversion adéquate des formules non adaptables à la standardisation par IDMS⁷. La NKDEP suggère donc l'utilisation de la formule MDRD ST, puisque cette formule engendrerait de meilleures estimations du DFG comparativement à la formule MDRD NST⁷. Contrairement à ces recommandations, dans l'étude actuelle, les formules ayant démontré le moins de différence statistiquement significative avec la ClCr obtenue par la collecte urinaire, tous groupes confondus, étaient la formule CG utilisant le poids réel et la formule MDRD NSTA. Selon la NKDEP, la conversion du résultat de la formule MDRD en fonction de la surface corporelle ne doit être exécutée qu'en présence de poids extrêmes, puisque les effets sur le résultat de la formule seraient négligeables lorsque le patient avoisine la surface corporelle moyenne de 1,73 m²⁽⁷⁾. Ainsi, lors de l'utilisation de la formule MDRD, le recours à une formule supplémentaire permettant l'adaptation à la surface corporelle du patient serait nécessaire uniquement pour les patients obèses^{7,16,17}. Les résultats de l'étude présentée démontrent plutôt que la formule MDRD nécessite le plus souvent un ajustement à la surface corporelle du patient

pour l'obtention de résultats comparables à la ClCr obtenue par la collecte urinaire. Cette divergence peut être expliquée par la surface corporelle moyenne plus élevée par rapport à la surface corporelle standardisée utilisée dans l'équation MDRD, soit 2,0 m² comparative-ment à 1,73 m². Les résultats de l'étude présentée sont donc intéressants, puisque la population ne se conformait pas aux standards de pratique recommandés par la NKDEP sur le plan de l'ajustement en fonction de la surface corporelle⁷.

Selon les résultats de l'étude actuelle, les formules MDRD NSTA et CG basée sur le poids réel et de dosage sont les formules se rapprochant le plus du résultat de la collecte urinaire pour la population générale, indépendamment de l'âge. Selon les études antérieures portant sur l'estimation du DFG, les équations de CG et de MDRD avaient tendance à sous-estimer le DFG des patients âgés, puisque les principales variables incluses dans ces formules étaient l'âge et le sexe^{4,18}. Cette sous-estimation importante engendrait alors un classement d'IRC inapproprié pour les patients, ce qui affectait plusieurs aspects de la thérapie subséquente^{3,18,20}. Pour certains auteurs, la formule MDRD serait supérieure à CG pour les

Tableau IV : Sous-analyse de supériorité des formules sans différence statistiquement significative avec le résultat de la collecte urinaire

Groupes à l'étude	Puissance statistique	Différence statistiquement significative entre les formules
Population totale	p < 0,0001	Aucune
≤ 64 ans	p < 0,0001	Aucune
≥ 65 ans	p < 0,01	Aucune
IMC ≤ 29	p < 0,01	Aucune
IMC ≥ 30	p < 0,0001	Aucune
IMC ≥ 30 (F)	p < 0,001	avantage de CG poids réel par rapport à MDRD NST et MDRD ST
IMC ≥ 35	p < 0,0001	avantage de CG poids réel par rapport à CG poids de dosage
IMC ≥ 35 (F)	p < 0,01	avantage de CG poids réel par rapport à MDRD ST, MDRD NST et CG poids idéal
Hommes	p < 0,0001	Aucune
Femmes	p < 0,0001	Aucune
Non-diabétiques	p < 0,05	Aucune
Diabétiques	p < 0,0001	Aucune
≤ 64 ans et IMC ≥ 30	p < 0,0001	avantage de CG poids réel par rapport à CG poids de dosage et MDRD STA
≤ 64 ans et IMC ≥ 35	p < 0,0001	avantage de CG poids de dosage par rapport à CG poids réel,

CG : Cockcroft-Gault; F : Femmes; H : Hommes; IMC : Indice de masse corporelle; MDRD : Modification of diet in renal disease; NST : Non standardisée; ST : Standardisée; STA : Standardisée ajustée à la surface corporelle.

*. $p \leq 0,05$; **. $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$

patients ≥ 65 ans ayant un DFG estimé à moins de 60 ml/min/1,73², puisque l'équation de CG entraînerait une sous-estimation importante du DFG chez les patients âgés, ce qui créerait plus d'IRC que la formule MDRD^{12,21,22}. Contrairement à ces données, les résultats de cette étude démontrent que les formules MDRD STA et NST sont, en plus de MDRD NSTA, de CG basée sur le poids réel et de dosage, comparables aux résultats de la collecte urinaire chez les patients âgés de 65 ans et plus. Aucune donnée n'a pu être analysée pour les patients ≥ 70 ans en raison d'un manque de puissance statistique. De plus, bien que l'analyse n'ait pu être menée à terme pour tous les sous-groupes, le sexe pourrait influencer le choix de la formule à utiliser.

Le poids moyen des patients dans cette étude, comparativement aux études MDRD et CG (respectivement 84,9 kg, 79,6 kg et 72 kg) démontrent bien l'augmentation de l'obésité dans les dernières années et confirment que la population des anciennes études ne peut être comparée à celle d'aujourd'hui^{8,9,19}. L'inclusion des patients diabétiques, souvent atteints d'obésité, a pu favoriser l'augmentation du poids moyen, puisque ce sous-groupe avait une moyenne de poids supérieure à la population totale (91,1 kg). Leur inclusion dans l'étude était toutefois justifiable, puisque la population générale est de plus en plus composée de gens diabétiques.

Les résultats de l'étude actuelle démontrent que l'utilisa-

tion du poids réel dans la formule CG, toutes populations confondues, est adéquate. Cependant, il serait préférable d'utiliser le poids de dosage pour les patients ≤ 64 ans ayant un IMC ≥ 35 . Contrairement à ces résultats, les données retrouvées dans la littérature laissent croire que la formule CG utilisant le poids de dosage, pour tous les patients obèses morbides, serait une formule plus précise que celle de MDRD^{23,24}. Comme le poids moyen des patients inclus dans l'étude CG était de 72 kg et qu'une augmentation de l'obésité a été observée dans les dernières années, cette situation a engendré la mise au point d'un facteur correctif, soit l'utilisation d'un poids de dosage dans la formule CG, pour les gens ayant un IMC ≥ 30 . Ce facteur est expliqué dans la littérature scientifique par le fait que les patients obèses n'ont pas plus de masse musculaire pour produire de la créatinine, mais seulement un surplus de masse adipeuse^{23,24}. Toutefois, rien ne peut démontrer que les patients ayant un IMC ≥ 30 ont tous un même ratio masse musculaire : masse adipeuse, donc une même production de créatinine quotidienne. Dans l'étude présentée, l'utilisation du poids de dosage avec la formule CG n'était pas supérieure à la formule MDRD pour les patients obèses morbides, hormis pour les patients âgés de moins de 65 ans ayant un IMC ≥ 35 . Ces résultats divergent donc de la pratique actuelle voulant que les patients obèses nécessitent une correction de poids pour estimer leur fonction rénale. Selon l'étude actuelle, cette correction serait plus adaptée aux patients obèses morbides, soit ceux avec un

IMC ≥ 35 . Dans la pratique courante, pour les patients présentant un IMC ≤ 29 , le calcul réalisé à l'aide de la formule CG se base sur le poids idéal, sauf si le poids réel est inférieur au poids idéal. Toutefois, une controverse existe quant à l'utilisation d'un poids idéal comparativement à un poids réel pour l'obtention d'une meilleure CICr ou d'un meilleur ajustement des médicaments. Cette étude ne recommande pas l'utilisation du poids idéal dans le calcul réalisé avec la formule de CG, puisque, tous groupes confondus, c'est l'usage de cette formule qui présentait le plus grand écart entre la CICr calculée et la CICr urinaire mesurée.

Dans l'étude actuelle, auprès des diabétiques, l'IMC des patients n'influait aucunement les résultats des différentes formules mathématiques. En ce qui a trait aux résultats d'une étude antérieure relatifs à la formule de CG, le calcul basé sur un poids plutôt que l'autre entraînerait des variations importantes dans les résultats d'estimation de la CICr²⁵. En effet, si le calcul est basé sur le poids réel, le résultat peut surestimer la CICr des patients diabétiques ayant un fort IMC et sous-estimer la CICr de ceux avec un IMC normal^{6,25}. Contrairement aux études antérieures, les résultats présentés démontrent que l'on ne devrait pas baser son calcul sur le poids idéal, puisque cela entraîne des différences statistiquement significatives par rapport aux résultats de la collecte urinaire ($p < 0,0001$). De plus, chez les obèses, les résultats des calculs basés sur le poids de dosage n'étaient pas supérieurs à ceux basés sur le poids réel. Par conséquent, l'ajustement du poids ne semble pas être à recommander pour les diabétiques. Puisque ces analyses n'ont pu être menées à leur terme pour les femmes diabétiques et les patients avec un IMC ≤ 29 , ces résultats ne peuvent être extrapolés à ces sous-groupes.

Les résultats de l'étude démontrent que l'utilisation d'une formule mathématique d'estimation du DFG plutôt qu'une autre peut entraîner des modifications non négligeables dans les doses de médicament. Selon la NKDEP, l'utilisation de la formule MDRD ou CG pour l'ajustement des médicaments en IRC serait recommandée malgré le fait que plusieurs études portant sur l'ajustement de la médication en IRC aient été réalisées avec l'équation CG^{2,7}. Selon cette association, il n'y aurait que de minimes différences d'une formule à l'autre dans les doses de médicaments administrées aux patients⁷. Dans l'étude présentée, la thérapie de 21,5 % des patients dont la liste de médicaments était disponible pouvait être ajustée différemment selon la formule choisie et le jugement du pharmacien. De plus, dans certains sous-groupes, la comparaison des moyennes de DFG a fait ressortir des différences statistiquement significatives en fonction des différentes formules. Par conséquent, le choix d'une formule spécifique semble important pour la qualité des soins offerts aux patients, puisque des doses sous-thérapeutiques, des risques d'effets indésirables dépendants de la dose ou des frais de traitement plus

élevés peuvent résulter de l'utilisation d'une formule plutôt que de l'autre. La différence dans les caractéristiques de base des patients inclus dans les études, notamment leur poids, peut expliquer pourquoi les recommandations de la NKDEP ne s'appliquent pas à cette étude.

Le protocole de recherche de l'étude était sensible aux biais d'information et de sélection, puisque seuls les patients ayant eu une collecte urinaire étaient admissibles, ce qui favorisait l'inclusion de patients plus précaires. Toutefois, comme la population provenait majoritairement de cliniques externes, l'importance de ce biais a pu être restreinte. Les résultats présentés ne répondent toutefois pas aux interrogations des professionnels portant sur les patients hospitalisés.

Parmi les autres biais d'information rencontrés, citons la non-utilisation du marqueur le plus représentatif du DFG comme valeur de référence^{2,4,5}. En effet, comme la SCr n'est pas uniquement filtrée par le rein, mais également sécrétée au niveau tubulaire, cela peut engendrer une surestimation de 10 à 20 % de la fonction rénale^{4,11,21}. Ce marqueur peut également être influencé par la prise de certains médicaments, comme la triméthoprime et la cimetidine (bloqueurs de sécrétion tubulaire de créatinine), par certains médicaments induisant des toxicités rénales, qui provoquent donc une augmentation de la SCr (ex. gentamycine ou cyclosporine), par certaines céphalosporines et la flucytosine (médicaments causant des interférences positives, donc une augmentation de la SCr, avec certaines méthodes de dosage de la SCr utilisant de l'acide picrique ou l'iminohydrolase), par les suppléments de créatinine et par des variations dans les apports en viande (l'ingestion d'importantes quantités de viandes cuites peut favoriser la conversion de la créatine en créatinine)². L'utilisation de marqueurs exogènes uniquement filtrés par les reins, tels que l'¹²⁵I-iothalamate utilisé pour l'élaboration des formules MDRD, aurait permis l'obtention de la mesure du DFG, et non de la CICr, ce qui aurait produit des résultats plus précis². Le dosage de ces marqueurs est toutefois coûteux, laborieux et rarement disponible actuellement dans les centres hospitaliers^{2,6}. L'utilisation de la CICr a toutefois permis d'obtenir une bonne validité externe à l'étude, puisqu'elle correspondait bien à la réalité des établissements de santé québécois en raison de l'accessibilité et des faibles coûts liés à cette méthode². L'utilisation de la calibration par IDMS a également permis de diminuer le biais engendré par l'usage de ce marqueur⁷. Il est à noter que l'étude présentée n'a utilisé qu'une seule collecte urinaire comme valeur étalon⁸. La SCr étant un marqueur à excrétion quotidienne variable, une moyenne de plusieurs clairances urinaires de créatinine aurait été une méthode de comparaison plus précise^{2,4,6,8}. Le manque de temps et le faible nombre de dossiers disponibles contenant plus d'une collecte urinaire n'ont pas permis de réaliser cette moyenne. De plus, comme la majorité de la population provenait de cliniques externes, les manipulations liées à

la collecte urinaire dépendaient exclusivement de la collaboration et de la compréhension des patients et non d'un personnel qualifié. Ce facteur aurait pu engendrer des résultats erronés quant à la qualité des échantillons². Comme un nombre élevé de patients provenait de la clinique externe de diabète de l'HEJ et qu'ils réalisent couramment cet examen à domicile, ce biais a pu être réduit. Le manque d'information concernant la valeur de base de SCr des patients peut avoir également entraîné un biais d'information quant à la détermination du statut d'insuffisance rénale (insuffisance rénale aiguë ou chronique) des patients. L'absence de cette valeur comparative a pu affecter la validité des données, puisque, lors d'insuffisance rénale aiguë, l'estimation du DFG n'est pas valable en raison du manque de représentativité de la SCr en situation instable.

Ce projet démontre l'importance du choix d'une formule d'estimation du DFG et favorise l'uniformisation des conduites cliniques au sein d'un même département. De plus, malgré les recommandations de la NKDEP, la formule CG ne semble pas être désuète, malgré la standardisation par IDMS applicable à la formule MDRD. Finalement, les résultats de l'étude actuelle démontrent que l'ajustement empirique des poids dans la formule CG n'est justifiable que pour les patients âgés de moins de 65 ans ayant une IMC de 35 ou plus.

L'étude présentée avait pour but de comparer les différentes formules d'estimation du DFG avec le résultat de la CICr obtenue par une collecte urinaire. L'utilisation de la formule CG utilisant le poids réel ou de la formule MDRD NSTA devrait être privilégiée pour tous les groupes de patients. Une préférence devrait être accordée à la formule CG utilisant le poids réel pour tous les patients ayant un IMC < 35, puisqu'elle est plus simple à calculer, ne requiert pas de conversion pour la surface corporelle, et son utilisation est bien établie dans l'ajustement des médicaments en IRC^{2,4,7,11}. Une étude prospective et de plus grande envergure, utilisant un DFG réel comme comparatif, incluant majoritairement des patients hospitalisés et une plus grande proportion de patients, devrait toutefois être effectuée afin de valider ces résultats.

Déclaration des auteurs

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Pour toute correspondance :
Sarah Lessard
Département de pharmacie
Hôpital de l'Enfant-Jésus
Centre hospitalier affilié universitaire de Québec
1401, 18^e Rue
Québec (Québec) G1J 1Z4
Téléphone : 418 649-0252
Télécopieur : 418 649-5923

Références

1. Institut canadien d'information sur la santé. Traitement du stade terminal de l'insuffisance organique au Canada, de 1999 à 2008 - rapport annuel 2010 du RCITO. Ottawa (Ont.), ICIS, 2010.
2. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et coll. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47.
3. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:763-73.
4. Glasscock RJ. Estimated glomerular filtration rate: time for a performance review? *Kidney Int* 2009;75:1001-3.
5. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2305-13.
6. Soares AA, Eyff TF, Campani RB, Ritter L, Camargo JL, Silveiro SP. Glomerular filtration rate measurement and prediction equations. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:1023-32.
7. NKDEP. Chronic Kidney Disease and Drug Dosing: Information for Providers. National Kidney Disease Education Program 2010:1-5.
8. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
9. Anderson A, Caggiula AW, Klahr 5, Kusek JW, Levey AS, Williams GW. The Modification of Diet in Renal Disease Study: design, methods, and results from the feasibility study. *Am J Kidney Dis*. 1992;20:18-33.
10. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et coll. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247-54.
11. Stevens LA, Nolin TD, Richardson MM, Feldman HI, Lewis JB, Rodby R, et coll. Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis* 2009;54:33-42.
12. Coresh J, Stevens LA. Kidney function estimating equations: where do we stand? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:276-84.
13. Stevens LA, Manzi J, Levey AS, Chen J, Deysher AE, Greene T, et coll. Impact of creatinine calibration on performance of GFR estimating equations in a pooled individual patient database. *Am J Kidney Dis* 2007;50:21-35.
14. Levey AS, Deo A, Jaber BL. Filtration markers in acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2010; 56:619-22.
15. Bouchard J, Macedo E, Soroko S, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, et coll. Comparison of methods for estimating glomerular filtration rate in critically ill patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:102-7.
16. Dimitrios Tsinalis IB. Appréciation de la fonction rénale: créatinémie, urée et filtration glomérulaire. *Forum Med Suisse* 2006;6:414-9.
17. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987;317:1098.
18. Van Den Noortgate NJ, Janssens WH, Delanghe JR, Afschrift MB, Lameire NH. Serum cystatin C concentration compared with other markers of glomerular filtration rate in the old old. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:1278-82.
19. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
20. Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C-based equation compared to serum creatinine-based equations for estimation of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol*. 2008;70:10-7.
21. Glasscock RJ, Winearls C. Ageing and the glomerular filtration rate: truths and consequences. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2009;120:419-28.
22. Bogaisky M. Do the Cockcroft-Gault and MDRD Equations Give Similar Estimates of Kidney Function In an Amulatory Elderly Population? 2006; Paper Session Geriatric Education: pages S1-S203.
23. Hjelmæsæth J, Roislien J, Nordstrand N, Hofso D, Hager H, Hartmann A. Low serum creatinine is associated with type 2 diabetes in morbidly obese women and men: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord* 2010;10:6.
24. Demirovic JA, Pai AB, Pai MP. Estimation of creatinine clearance in morbidly obese patients. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:642-8.
25. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, Barthe N, Raffaitin C, de La Faille R, et coll. A simplified Cockcroft-Gault formula to improve the prediction of the glomerular filtration rate in diabetic patients. *Diabetes Metab* 2006;32:56-62.

Abstract

Objective: The purpose of this study was to compare creatinine clearance values obtained by urine collection with the results obtained using equations from the Modification of Diet in Renal Disease studies and from Cockcroft-Gault.

Context: No clear recommendations exist regarding the most appropriate equation to use for specific populations such as the obese, diabetics, and the elderly—groups that are under-represented in studies evaluating renal function. The standardization of creatinine calibration using isotope dilution mass spectrometry leads to controversy in regard to which equation should be preferentially used.

Results: The equations which did not show a statistically significant difference with urine collection, considering all groups, were the Cockcroft-Gault equation using actual body weight and the Modification of Diet in Renal Disease equation, normalized to body surface area and not standardized to the new calibration. Use of the dosing weight in the Cockcroft-Gault equation was shown to be superior to actual body weight only for morbidly obese patients aged less than 65 years ($p=0.0001$). In diabetic patients, as a function of body mass index, no difference was observed using the different equations.

Discussion: The Modification of Diet in Renal Disease equation, non-standardized and normalized to body surface area, and the Cockcroft-Gault equation, seem to adequately reflect the results obtained from urine collection. It does not seem necessary to adjust body weight as a function of body mass index when using the Cockcroft-Gault equation. Age and sex seem to influence the choice of equation.

Conclusion: Although use of the Cockcroft-Gault equation using actual body weight shows an advantage in certain populations, it is equivalent to the non-standardized Modification of Diet in Renal Disease equation, normalized to body surface area.

Key words: equations, Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease, urine collection, creatinine clearance, glomerular filtration rate