

La formule de Cockcroft et Gault permet, par le calcul, une appréciation satisfaisante du Débit de Filtration Glomérulaire

Le rein est le principal organe d'excrétion des principes actifs et de leurs métabolites. L'altération de la fonction rénale d'un patient modifie l'élimination des médicaments et amène à adapter leurs prescriptions ou leurs posologies. La fraction éliminée dans les urines permet de connaître l'importance de cette voie d'épuration. L'insuffisance rénale (ex : diabétiques, personnes âgées...) est un facteur de risque élevé de iatrogénie dû à des posologies inadaptées à la capacité d'excrétion^{1,2}.

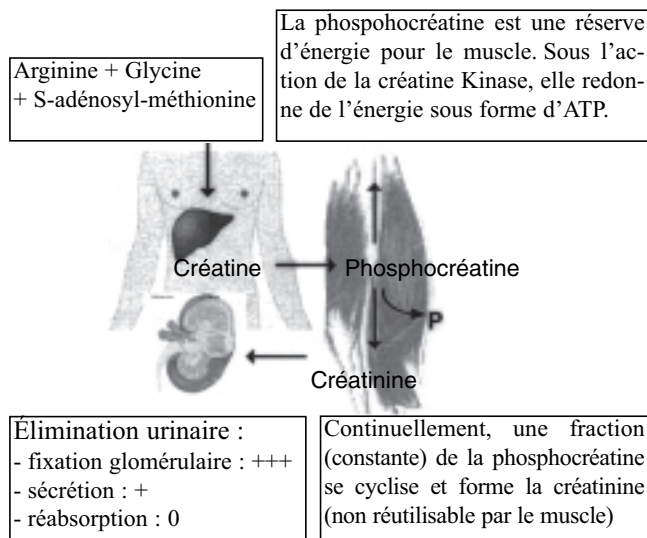
Certaines molécules éliminées par voie rénale peuvent nécessiter une adaptation précise de leur posologie (ex : gentamicine...), ou se trouver contre indiquées (ex : héparines de bas poids moléculaire) ce qui amène à estimer la capacité de la fonction rénale au moyen du débit de filtration glomérulaire (DFG). La mesure de la clairance de l'inuline est la méthode de référence pour estimer le DFG. L'inuline est un polymère du fructose qui filtre librement au travers des glomérules sans être ni réabsorbée, ni sécrétée, ni métabolisée. L'inuline est un marqueur idéal de cette fonction ; sa clairance est égale au DFG.

Mais, pour la mesurer, il faut administrer l'inuline en perfusion continue, puis recueillir les urines lorsque les concentrations plasmatiques sont à l'état d'équilibre. Sa mise en œuvre complexe limite fortement son usage.

Différents traceurs permettent de déterminer le DFG comme la créatinine, la cystatine ou des produits de contraste iodés (iohexol, iohalamate,...)³.

En pratique, on préfère se baser sur une substance endogène comme la créatinine.

QUEL EST LE RAPPORT ENTRE LA CRÉATININE ET LA FONCTION RÉNALE⁴ ?



Une fraction constante de la phosphocréatine (proportionnelle à la masse musculaire) se cyclise et donne lieu à la créatinine. La créatinine, via la circulation sanguine, est essentiellement éliminée par filtration glomérulaire mais aussi par sécrétion tubulaire⁵ (10 à 20 % chez un individu sain). En cas d'insuffisance rénale, cette proportion varie et peut atteindre des valeurs plus élevées.

Les concentrations plasmatiques de la créatinine résultent de l'équilibre entre sa biosynthèse dans le muscle, les apports alimentaires et son élimination rénale (principalement par filtration glomérulaire). Chez un individu sans altération rénale ni myopathie, les concentrations plasmatiques de la créatinine fluctuent peu. Cependant, les apports alimentaires peuvent provoquer des pics plasmatiques postprandiaux⁶ (consommation de viande, notamment de viande bouillie).

La clairance de la créatinine est un marqueur imparfait du DFG puisqu'une partie de la créatinine retrouvée dans les urines provient du phénomène de sécrétion tubulaire. La clairance de la créatinine n'est donc qu'une estimation du DFG. En dépit de cette imprécision, la clairance de la créatinine est un marqueur satisfaisant du DFG qui présente l'avantage de ne nécessiter l'administration d'aucune substance exogène.

QU'EST CE QUE LA NOTION DE CLAIRANCE DE LA CRÉATININE ?

La clairance est une notion pharmacocinétique représentant le volume (virtuel) de plasma épuré d'une substance par unité de temps. La créatinine n'est ni métabolisée, ni stockée, ni liée. Son unique voie d'élimination est la voie urinaire. Ainsi, la clairance de la créatinine estime le DFG et le phénomène de sécrétion tubulaire (que l'on néglige).

La clairance de la créatinine se détermine en mesurant la créatininémie et la créatininurie (recueil des urines pendant un temps donné). Le calcul de la clairance urinaire s'effectue comme suit :

$$\text{Cl Créatinine} = \frac{\text{Créatininurie} \times \text{diurèse}}{\text{Créatininémie}}$$

Pour des raisons pratiques, plusieurs auteurs sont à l'origine de formules tentant d'estimer la clairance de la créatinine à partir d'un prélèvement sanguin uniquement. La plus utilisée et la mieux évaluée est la formule de Cockcroft et Gault.

FORMULE DE COCKCROFT ET GAULT :

Cockcroft et Gault ⁷ (1976) ont établi une formule de calcul reliant l'âge, le poids, le sexe et la créatininémie. Historiquement, Cockcroft et Gault ont exprimé leur formule ainsi :

$$\text{Cl Créatinine (ml/min)} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times \text{K}}{72 \times \text{Créatininémie}}$$

avec K = 1 pour un homme et K = 0,85 pour une femme.

Unités : Age : années ; Poids : kg ; Créatininémie : mg/100 ml

Remarque :

- Ce calcul revient à une perte annuelle de 1 % de la fonction rénale après l'âge de 40 ans.
- Des réglottes basées sur la formule de Cockcroft et Gault déterminent ce paramètre sans calculatrice.

Selon les unités choisies et les simplifications mathématiques opérées, cette formule peut s'exprimer de différentes façons :

	Créatininémie en $\mu\text{mol/l}$	Créatininémie en mg/l
Homme	Cl Créatinine = $\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{0,81 \times \text{Créatininémie}}$ ou Cl Créatinine * = $\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times 1,23}{\text{Créatininémie}}$	Cl Créatinine = $\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{7,2 \times \text{Créatininémie}}$ ou Cl Créatinine = $\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times 0,12}{\text{Créatininémie}}$
	Cl Créatinine = $\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times 0,85}{0,81 \times \text{Créatininémie}}$ ou Cl Créatinine * = $\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times 1,04}{\text{Créatininémie}}$	Cl Créatinine = $\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times 0,85}{7,2 \times \text{Créatininémie}}$ ou Cl Créatinine = $\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times 0,12}{\text{Créatininémie}}$
Femme		

* Formules retenues par l'ANAES ³

- Clairance de la créatinine en ml/min
- Pour convertir les mg/l en $\mu\text{mol/l}$, diviser par 0,113 (multiplier par cette valeur pour l'opération inverse).

La validation de cette formule repose sur une étude menée en 1976 au Queen Mary Veteran's Hospital (Montréal - Québec) sur 534 patients hospitalisés. La mesure de la clairance de la créatinine a été réalisée par recueil des urines de 24 h à deux reprises. Seuls les patients à l'équilibre, présentant une différence de moins de 20 % entre les deux prélèvements furent retenus pour la suite de l'étude (soit 249 patients).

La corrélation entre la clairance estimée par la formule de calcul et la moyenne des deux clairances urinaires (recueil durant 24 h) est de 0,83 soit une incertitude d'environ 20 %.

De ce fait, la formule de calcul a été jugée acceptable puisqu'elle était équivalente à la technique de référence (recueil des urines).

Remarque :

L'imprécision de la clairance urinaire provient en grande partie du recueil des urines (vessie non vidée en début ou en fin de période d'analyse). Le recueil des urines est sans doute amélioré lorsque les patients sont sondés.

Certaines limites apparaissent à cette étude ainsi qu'à cette formule :

- Ce calcul ne tient pas compte de la proportion de masse musculaire par rapport à la masse totale de l'individu.
- Cette formule n'est valable que lorsque les concentrations plasmatiques sont à l'état d'équilibre.
- Cette étude n'a été menée quasiment que chez des hommes : Cockcroft et Gault ont choisi de corriger la formule de 15 % s'il s'agit d'une femme en se basant sur les formules d'auteurs estimant cette correction entre 10 et 20 %.
- Cette étude n'a pas été réalisée en pédiatrie, ni chez des personnes obèses.

Plusieurs études ont comparé la formule de Cockcroft et Gault à d'autres méthodes de mesure du DFG ³ (dont la méthode de référence : la clairance de l'inuline). Les performances de prédiction de la formule de Cockcroft et Gault varient selon le niveau du DFG et la technique utilisée comme comparateur.

De façon générale, elle a tendance à sous-estimer le DFG lorsque celui-ci est supérieur à 90-100 ml/min, et à le surestimer en dessous de 50 ml/min.

Chez le sujet âgé, peu d'études ont évalué la performance de la formule de Cockcroft et Gault. Elles concluaient à une mauvaise estimation du DFG. Il apparaît que, lors d'une insuffisance rénale, la proportion de créatinine éliminée par sécrétion tubulaire augmente par rapport à son élimination par filtration glomérulaire. Ne pouvant estimer cette compensation (grande variation interindividuelle), il n'est pas possible, dans la pratique, d'appliquer une correction à la formule.

Remarque :

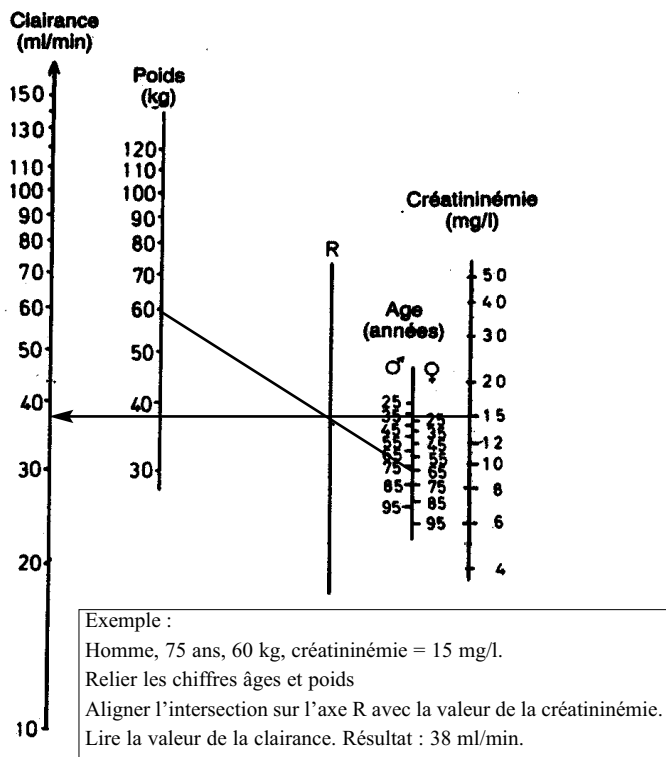
La normalisation de la formule de Cockcroft et Gault à la surface corporelle semble améliorer ses performances, alors que la notion de surface corporelle est elle-même très discutable. Cette amélioration n'est pas surprenante puisque historiquement le concept de surface corporelle a servi à évaluer la fonction rénale ⁸.

D'autres formules de calcul et nomogrammes peuvent être utilisés. Tous n'ont pas été récemment évalués.

LE NOMOGRAMME DE KAMPMANN

A titre d'exemple, le nomogramme de Kampmann ⁹ permet de déterminer graphiquement la clairance de la créatinine. Ce nomogramme a été utilisé comme comparateur lors de la validation de la formule de Cockcroft et Gault en 1976 ⁷ (ses performances ont été jugées équivalentes à la formule de Cockcroft et Gault), mais ce nomogramme n'est pas évoqué dans les dernières recommandations de pratiques professionnelles de l'ANAES ³.

Nomogramme de Kampmann



POURQUOI NE PEUT-ON PAS SE CONTENTER DE LA VALEUR DE LA CRÉATININE PLASMATIQUE ?

Les variations interindividuelles de la créatininémie sont importantes (valeurs habituelles de 70 à 115 µmol/l pour l'homme et de 50 à 90 µmol/l pour la femme).

Cette valeur n'est pas prédictive d'une pathologie rénale. Un sportif, avec une masse musculaire importante, et une femme menue peuvent présenter une créatininémie équivalente mais avec une clairance normale pour le sportif et très diminuée pour cette femme. Raisonner sur la créatininémie ne permet pas d'évaluer correctement la fonction rénale. La créatininémie s'élève d'autant plus tardivement au cours de l'insuffisance rénale que la masse musculaire est faible, ce qui est fréquent chez la femme et la personne âgée. Son utilisation se limite à la notion de signal d'alerte.

CAS PARTICULIER DU SUJET ÂGÉ

Chez un sujet âgé, la diminution de la biosynthèse de la créatinine (due à la fonte musculaire et à la malnutrition) et de la capacité d'élimination rénale ne conduit pas toujours à une diminution de la créatininémie. De plus, la fonte musculaire chez la personne âgée peut ne pas se ressentir sur la masse totale de l'individu, seul paramètre pris en compte dans cette formule.

Conséquences : l'activité rénale est surévaluée et conduit à mal adapter la posologie de certains médicaments (risque de surdosage et d'effets indésirables).

Si on prend l'exemple d'un homme pesant 70 kg et ayant une créatininémie de 90 µmol/l (sans modification de son poids ou de sa créatininémie avec l'âge), la clairance de la créatinine évolue :

Age	40 ans	60 ans	80 ans
Clairance de la créatinine	95 ml/min	75 ml/min	55 ml/min

On observe (au moins) une diminution de 40 % du DFG entre 40 et 80 ans alors que la créatininémie peut être stable.

RELATION ENTRE DFG ET INSUFFISANCE RÉNALE ³ :

La valeur du DFG permet de définir l'insuffisance rénale et ses différents stades de sévérité. La détermination de valeurs normales est complexe : des fluctuations physiologiques apparaissent avec la masse musculaire, l'âge, le sexe et la méthode que l'on utilise pour l'estimer. En conséquence, les intervalles de valeurs sont hétérogènes et non consensuels.

Fonction rénale	Débit de filtration glomérulaire (ml/min)
Valeurs habituelles	120 ± 15 ml/min/1,73 m ² ANAES, 2002 ³
Valeurs du DFG définissant l'IR	< 80 ml/min/1,73 m ² Pouteuil-Noble, 2001 ¹⁰ < 90 ml/min/1,73 m ² Kessler, 1998 ¹¹ < 80 ml/min Laville, 2001 ¹²
IRC légère	30 à 50 ml/min Mallick, 1999 ¹³ 30 à 40 ml/min McCarthy, 1999 ¹⁴
IRC modérée	10 à 30 ml/min Mallick, 1999 ¹³ 20 à 30 ml/min McCarthy, 1999 ¹⁴
IRC sévère	< 10 ml/min Mallick, 1999 ¹³ < 20 ml/min McCarthy, 1999 ¹⁴

En 2002, l'ANAES ³ a proposé une classification des maladies rénales chroniques et de sévérité de l'insuffisance rénale selon le DFG.

Stade	Définitions	DFG (ml/min/1,73 m ²)
1	Maladie rénale chronique avec DFG > 60	> 60
2	Maladie rénale modérée	30-59
3	Maladie rénale sévère	15-29
4	Maladie rénale terminale ^{a,b}	< 15

- a) 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)
- b) Le traitement par dialyse doit être débuté lorsque apparaissent les premières manifestations cliniques du syndrome d'insuffisance rénale chronique (IRC) terminale, soit habituellement lorsque la clairance de la créatinine devient inférieure à 10 ml/min. Dans tous les cas où la clairance de la créatinine atteint 5 ml/min, le traitement doit être débuté.

Les critères à prendre en compte afin d'établir le diagnostic d'IRC sont :

- . le DFG
- . la présence de marqueurs biologiques d'atteinte rénale : la protéinurie, l'hématurie, la leucocyturie, la microalbuminurie (chez le diabétique) et/ou les anomalies morphologiques.
- . la persistance des marqueurs d'atteinte rénale.
- . ainsi, un patient ayant un DFG < 60 ml/min/1,73 m² est considéré comme insuffisant rénal, qu'il y ait ou non des marqueurs d'atteinte rénale.
- . un patient ayant un DFG compris entre 60 et 80 ml/min/1,73 m² associé à des marqueurs d'atteinte rénale pendant plus de trois mois doit être considéré comme IRC.
- . en l'absence de marqueurs d'atteinte rénale, le diagnostic d'insuffisance rénale ne peut être porté.

La surveillance de la fonction rénale est importante. L'insuffisance est dite chronique lorsqu'elle persiste depuis au moins trois mois et est irréversible.

COMMENT EFFECTUER LE DOSAGE DE LA CRÉATININE ET QUELLES PRÉCAUTIONS PRENDRE ^{4, 15, 16} ?

Le prélèvement : il est réalisé sur tube sec ou sur tube hépariné. En dehors du respect des règles d'hygiène lors du prélèvement aucune autre précaution n'est à prendre. Il est préférable de ne pas réaliser le prélèvement après la consommation de viande.

Mode de dosage :

- Chimique colorimétrique : ce dosage est basé sur la méthode de Jaffé (formation d'un complexe rouge – orangé entre la créatinine et l'acide picrique)
- Enzymatique : à l'aide de la créatinine amidohydrolase ou de la créatine désaminase.

Interaction / Fiabilité du dosage ^{3, 15, 16} :

Nature de l'interaction	Facteur concerné	Effet	Estimation de la clairance
Interaction avec le dosage	Dosage colorimétrique (méthode de Jaffé) Certaines céphalosporines : Céfotaxime, Céfalotine, Céfazoline, Cefprionne;	↑ Résultat du dosage	Sous-Estimation
	Dosage enzymatique Flucytosine, Lidocaïne (1 cas)	↑ Résultat du dosage	Sous-Estimation
Modifications de l'excrétion urinaire de créatinine	Cimétidine, Triméthoprime Salicylés	↓ Elimination urinaire (par ↓ sécrétion tubulaire)	Sur-Estimation (?)
Modifications de la créatininémie	Pharmacologique Ibuprofène Phénobarbital	↑ Créatininémie	Sous-Estimation
	Pathologies Hyperthyroïdies Hypothyroïdies Myopathies (inflammations, dégénérescences musculaires) Apports alimentaires Viande, Nutrition	↑ Créatininémie ↓ Créatininémie ↓ Créatininémie ↑ Créatininémie ↓ Créatininémie	Sous-Estimation Sur-Estimation Sur-Estimation Sous-Estimation Sur-Estimation

DANS QUELLES SITUATIONS ESTIMER LA CLAIRANCE DE LA CRÉATININE ?

En dépit de ses limites, la détermination de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft et Gault est un indicateur satisfaisant de la fonction rénale.

Se contenter de la créatininémie n'est pas recommandé, le simple calcul décrit par Cockcroft et Gault (ou l'usage du nomogramme de Kampmann) améliore l'exploitation de cette mesure. Elle peut être pratiquée lors d'un bilan de santé, dans le suivi de la fonction rénale ou dans la surveillance d'un traitement et l'adaptation des posologies. Exemples de suivi au long cours de médicaments potentiellement néphrotoxiques :

- . prise prolongée ou régulière de médicaments néphrotoxiques (lithium, AINS, antiviraux, tacrolimus, IEC, sartans, diurétiques, antalgiques).
- . avant et pendant la prescription d'aminosides, de cisplatine et de ses dérivés.
- . avant examen radiologique avec produits de contraste iodés de haute osmolalité.
- . chez des sujets âgés de plus de 75 ans avant la prescription de médicaments à élimination rénale.

Cette mesure doit s'accompagner d'autres analyses, comme la protéinurie, l'hématurie ou la mesure de la microalbuminurie (chez un patient diabétique) ou la recherche d'anomalies morphologiques. La formule de Cockcroft et Gault peut être d'interprétation difficile dans certaines situations :

- Lors d'une dénutrition sévère, en cas d'obésité ou lors de nutrition parentérale prolongée.
- Lors d'une augmentation (ex : corticothérapie...) ou d'une diminution de la masse musculaire (ex : vieillissement)
- Lors d'une insuffisance hépato-cellulaire sévère.

Chez le sujet âgé, bien que la formule de Cockcroft et Gault soit peu évaluée, aucune autre formule de calcul n'est plus performante. Faute de mieux, son utilisation est recommandée.

Remarque : Après avis d'un spécialiste, la mesure plus précise du DFG peut être envisagée.

COMMENT ADAPTER LA POSOLOGIE DES MÉDICAMENTS ?

L'adaptation de la posologie des médicaments lors d'insuffisance rénale peut être difficile.

Certains nomogrammes ou formules de calcul (comme l'équation de Tozer) prennent en compte la fraction de la molécule éliminée par voie rénale, le DFG ainsi que l'intervalle entre deux prises.

Ces nomogrammes, s'ils paraissent cartésiens, présentent des limites :

- . Ils sont basés sur des principes pharmacocinétiques théoriques : pharmacocinétique linéaire, modèles pharmacocinétiques monocompartimentaux, aucun autre paramètre pharmacocinétique perturbé (volume de distribution, liaison aux protéines plasmatiques...)
- Ils ne prennent pas en compte l'existence de métabolites actifs.

L'adaptation des posologies repose sur deux modalités :

- La diminution des doses sans modifier l'intervalle de prise : cette méthode est intéressante lorsque les molécules ont une marge thérapeutique étroite. Des taux sériques trop faibles seraient inefficaces tandis que des taux trop élevés seraient toxiques (ex : Digoxine).
- La modulation de l'intervalle de prise : ce principe s'applique lorsque les molécules ont une demi-vie longue (lorsque la demi-vie du médicament est courte, le risque d'inefficacité est majoré) ou lorsque l'atteinte de concentrations suffisantes est nécessaire pour une efficacité thérapeutique optimale (pénicillines et céphalosporines).

François-Xavier ROSE
Interne en Pharmacie

Références :

- 1- La revue Prescrire 1998 ; 18 (187) : 595-97.
- 2- La revue Prescrire 1994 ; 14 (142) : 418-19.
- 3- Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Service des recommandations et références professionnelles : Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. 2002.
- 4- Le Technicien d'Analyse Biologique : Guide théorique et pratique Editions Tec & Doc 2001 ; 305-308.
- 5- O. Shemesh, H. Golbeltz, JP. Kriss, BD. Myers. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985 ; 28 (5) : 830-8.
- 6- AS. Levey, RD. Perrone, NE. Madias. Serum creatinine and renal function. *Ann Rev Med* 1988 ; 39 : 465-90.
- 7- W. Cockcroft, H. Gault. Prediction of Creatinine Clearance from serum Creatinine. *Nephron* 1976 ; 16 : 31-41.
- 8- M. Loewert et al. Concept de Surface Corporelle : Historique et Pertinence dans l'adaptation posologique. *Bulletin d'Information du Médicament et de Pharmacovigilance* 2003 ; 105.
- 9- K. Siersbaek-Nielsen, J. Molholm Hansen, J. Kampmann, M. Kritensen. Rapid evaluation of creatinine clearance. *Lancet* 1971 ; i : 1133-34.
- 10- C. Pouteil-Noble, E. Villar. Epidémiologie et étiologie de l'insuffisance rénale chronique. *Rev Prat* 2001 ; 51 (4) : 365-71.
- 11- M. Kessler. Insuffisance rénale chronique. Etiologie, physiopathologie, diagnostic, principes du traitement. *Rev Prat* 1998 ; 48 (13) : 1457-63.
- 12- M. Laville. Pour la pratique. *Rev Prat* 2001 ; 5(4) : 417-9.
- 13- N. Mallick, A. EL Marasi. Chronic renal failure. *Care Crit* 1999 ; 15(3) : 80-4.
- 14- JT. Mc Carthy. A practical approach to the management of patients with chronic renal failure. *Mayo Clin Proc* 1999 ; 74 (3) : 269-73.
- 15- La revue Prescrire 1988 ; 8 (75) : 237-39.
- 16- La revue Prescrire 1995 ; 15 (148) : 124.