

DÉTECTION ET ESTIMATION DU NIVEAU DE LA MALADIE RÉNALE CHRONIQUE

P. DELANAYE (1), E. CAVALIER (2), C. MARIAT (3), N. MAILLARD (4), B.E. DUBOIS (1), J.M. KRZESINSKI (5)

RÉSUMÉ : L'insuffisance rénale voit son incidence augmenter. Un diagnostic précoce et précis est requis. Le diagnostic de l'insuffisance rénale repose sur la mesure du débit de filtration glomérulaire. Les formules basées sur la créatinine pour déterminer ce débit ont, par rapport à la créatinine sérique seule, apporté un plus mais, dans certaines situations, elles fournissent des résultats erronés. Le recours à la mesure de la clairance de créatinine sur une récolte d'urines de 24 heures peut être, dans ces situations où les caractéristiques anthropométriques sont hors normes, utile, mais avec toujours la difficulté d'une récolte minutée correcte. Si une mesure précise du débit de filtration glomérulaire est absolument nécessaire, une méthode de référence doit être choisie telle celle au chrome EDTA ou à l'iohexol. Enfin, tout bilan néphrologique doit, outre le dosage de créatinine, comprendre au moins une analyse d'urine à la tigelette. Toute positivité pour la protéinurie lors de ce test mérite de réaliser un dosage quantitatif de la protéinurie soit sur 24 heures, soit plus aisément sur un échantillon d'urine et rapporté au gramme de créatininurie.

MOTS-CLÉS : Débit de filtration glomérulaire - Fonction rénale - Insuffisance rénale - Créatinine sérique

DETECTION AND ESTIMATION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

SUMMARY : The prevalence of chronic kidney disease is increasing. An early and precise diagnosis of renal insufficiency requires a measurement of the glomerular filtration rate. Formulas based on serum creatinine to determine the glomerular filtration rate have brought, compared to serum creatinine alone, an improvement in this precision. However, in many clinical conditions, they may give incorrect information. Using 24 h urine collection, calculation of creatinine clearance can be more adequate and accurate in conditions where patient's anthropometric characteristics are far from the normal range. However, this 24 h urine collection is often variable and its validity could be criticized. When a very precise determination of glomerular filtration rate is needed, a method of reference is required such as that using chrome EDTA or iohexol. Each nephrological exploration also needs a urine analysis for detection of proteinuria. When a positive urine dipstick test is noted, a quantification of proteinuria must be done either after 24 h urine collection or more easily by determining the proteinuria/creatininuria ratio on an urine sample.

KEYWORDS : Glomerular filtration rate - Renal function - Renal insufficiency - Serum creatinine

INTRODUCTION

La maladie rénale chronique (MRC) est en constante augmentation dans nos sociétés modernes (1). L'incidence du stade terminal de la MRC est aussi en augmentation constante (2, 3). Cette augmentation d'incidence et de prévalence de la MRC est liée à la prévalence accrue du diabète et de l'hypertension. L'amélioration de la survie cardio-vasculaire liée aux progrès de la prise en charge médicale explique aussi que bon nombre de ces patients «vasculaires» développeront une MRC sévère ou terminale, alors que précédemment, ces patients seraient décédés avant d'atteindre ce stade. La MRC restera le plus souvent asymptomatique et ce, jusqu'à un stade terminal ou pré-terminal. La prévention de la MRC (et surtout la prévention de l'aggravation d'une MRC établie) est aujourd'hui possible. Cependant, un diagnostic correct de MRC est évidemment un préalable. Plus ce diagnostic sera posé précocement et plus les mesures de

prévention, de recherche étiologique et de traitement des complications de la MRC pourront être mises en route rapidement (4).

LES DIFFÉRENTS STADES DE LA MRC

En 2002, les NKF/KDOQI américains (pour «National Kidney Foundation/ Kidney Disease Outcomes Quality Initiative») ont publié une nouvelle classification de la MRC (Tableau I) (4). Cette classification est basée sur la mesure ou l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG ou GFR en anglais) et sur la présence d'anomalies rénales qu'elles soient anatomiques, histologiques ou le plus souvent biologiques. Les anomalies biologiques comprennent principalement la présence d'une hématurie ou d'une protéinurie, quelle qu'en soit l'origine. Les critères diagnostiques doivent perdurer 3 mois pour que l'aspect «chronique» de la maladie puisse être établi. Cinq stades ont été définis. En termes de DFG, le stade charnière est certainement le stade 3. En effet, à partir de ce stade, seul le DFG mesuré (ou le plus fréquemment estimé par des équations) peut être pris en compte. Ainsi, un DFG sous 60 mL/min/1,73 m² implique, pour ces recommandations, une MRC de stade 3 au moins (indépendamment d'autres anomalies comme une protéinurie). Les stades 1 et 2 (respectivement un DFG > 90 mL/min/1,73

(1) Chef de Clinique, (5) Professeur, Chef de Service, Service de Néphrologie-Dialyse-Hypertension-Transplantation rénale, Université de Liège, CHU de Liège.

(2) Chef de Laboratoire, Service de Chimie Médicale, Université de Liège, CHU de Liège.

(3) Professeur, (4) Chef de Clinique, Praticien hospitalier, Service de Néphrologie-Dialyse-Hypertension-Transplantation rénale, Université de Saint-Etienne, Hôpital Nord, Saint-Etienne, France.

TABLEAU I. STADES DE LA MALADIE RÉNALE CHRONIQUE

DFG mesuré ou estimé (ml/min/1.73m ²)	Signification clinique	Stade de la maladie rénale
≥ 90	Avec une autre anomalie, sinon considéré comme normal	1
60-89	Avec une autre anomalie, sinon considéré comme normal	2
30-59	Atteinte modérée	3
15-29	Atteinte sévère	4
<15	Stade terminal	5

m² et un DFG entre 60 et 90 mL/min/1,73 m²) de la MRC ne seront retenus pour un patient que si une autre anomalie rénale est rencontrée, comme une protéinurie et/ou une hématurie. Cette classification a l'avantage d'être simple et d'harmoniser le concept de MRC. Elle a d'ailleurs été utilisée largement depuis dans la littérature. Elle n'est cependant pas exempte de critiques. En effet, le choix des stades basé sur le DFG reste quelque peu arbitraire (par exemple, pourquoi choisir 60 et pas 45 mL/min/1,73m² ?) (5, 6). La différenciation du stade 1 et 2 sur base du DFG estimé reste très aléatoire et certains auteurs ont proposé de regrouper ces deux stades en un seul (5, 7). Enfin, le terme maladie appliquée au stade 3 quand le DFG est estimé inférieur à 60 mL/min/1,73m² est sans doute excessif lorsqu'il est appliqué à certains patients (8). Cela pourrait être le cas principalement chez le sujet âgé chez qui on peut observer une diminution naturelle, physiologique, du DFG qui peut atteindre des valeurs sous les 60 mL/min/1,73m² sans qu'aucune pathologie rénale ne puisse être reconnue.

LA CRÉATININE SÉRIQUE ET L'URÉE PLASMATIQUE

Historiquement, c'est l'urée plasmatique qui a été utilisée en premier comme marqueur biologique de la fonction rénale (9). Cependant, l'urée est physiologiquement loin de rencontrer tous les pré-requis du marqueur idéal du DFG (à savoir : production constante, filtration glomérulaire libre et totale, absence de réabsorption et de sécrétion tubulaire, absence de métabolisation extra-rénale). En effet, la concentration d'urée dans le sang variera en fonction du catabolisme

protéique et de l'état d'hydratation du patient. Par exemple, l'urée augmentera indépendamment de modification du DFG en cas de déshydratation, d'hypercatabolisme protéique ou de saignement digestif.

Le marqueur le plus utilisé de nos jours pour détecter une MRC est la créatinine sérique (10). Son taux sanguin reste relativement constant chez un même individu de poids stable et sera déterminé principalement par la masse musculaire puisque la créatinine est le catabolite de la créatine, protéine *quasi* exclusivement d'origine musculaire. La dépendance à la masse musculaire explique notamment les différences de valeurs de référence observées en fonction de l'âge, du sexe et de l'ethnie (11). La créatinine sérique n'est pas non plus un marqueur physiologique parfait, car il existe un certain degré de sécrétion tubulaire. Cette sécrétion tubulaire peut atteindre 10 à 40 % et elle est, malheureusement, imprévisible d'un patient à l'autre. De plus, elle a tendance à s'élever proportionnellement à l'évolution de la MRC. Il existe également plusieurs problèmes d'interférences possibles dans les dosages (colorimétriques type Jaffé ou enzymatiques) et dans le processus de sécrétion tubulaire de la créatinine (interférences médicamenteuses avec le triméthoprim, la cimétidine) (10, 12). Outre ces limitations, il nous semble important d'insister sur trois aspects de la créatinine sérique qui sont importants pour l'interprétation clinique du résultat. Premièrement, la relation DFG-créatinine est exponentielle

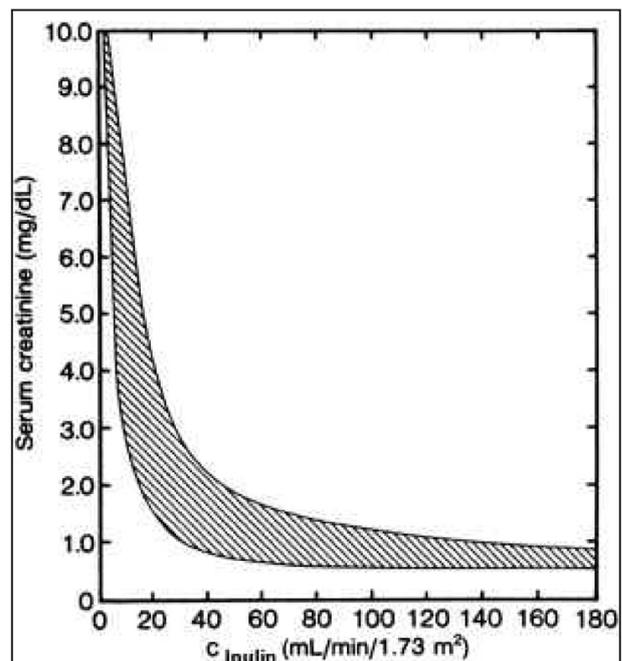


Figure 1. Relation DFG-créatinine sérique (C inuline = DFG mesuré par clairance d'inuline).

(Fig. 1). Ce point est fondamental. En effet, cette relation implique que, dans les valeurs basses de créatinine sérique, une petite variation de celle-ci aura une grande répercussion en termes de DFG, alors que, dans les valeurs hautes de créatinine, la même variation n'aura que très peu de conséquence sur ce paramètre. Ainsi, une augmentation de créatinine de 0,6 à 1,2 mg/dL représente une perte de 50% de fonction, équivalente à un passage de 5 à 10 mg/dL pour un insuffisant rénal. Le deuxième point cliniquement important sur lequel nous voudrions insister est le manque de sensibilité de ce marqueur pour la détection précoce de la MRC. Il est bien connu que la créatinine sérique d'un patient n'augmentera au-delà des valeurs dites de référence (Tableau II) que lorsque son DFG aura déjà diminué de moitié (10, 12, 13). Ce manque de sensibilité sera d'autant plus impressionnant chez le patient fragilisé avec une masse musculaire diminuée (patient âgé, anorexique, etc). Enfin, le troisième point que nous aborderons à propos de la créatinine sérique concerne un concept, largement méconnu des cliniciens, mais qui est pourtant essentiel pour tout prescripteur de variables biologiques, à savoir le concept de «différence critique» (14). La différence critique d'une analyse biologique, et de la créatinine en ce qui concerne notre propos, est la différence minimale entre deux valeurs de créatinine mesurées chez le même patient qui laisse suggérer une variation significative du DFG et pas une variation due à l'imprécision de la mesure (variation analytique) ou à la variation physiologique (variation biologique ou intra-individuelle) de la créatinine. Pour la créatinine (mesurée par la technique de Jaffé compensée proposée par les laboratoires Roche), cette différence critique est de 19 %. Lorsqu'un patient est suivi longitudinalement, il faut donc garder ce chiffre en mémoire et, par exemple, une valeur de créatinine de 1,0 mg/dL ne sera pas statistiquement différente en termes de DFG d'une valeur allant de 0,81 à 1,19 mg/dL. Lors d'un nouveau contrôle, il faut, bien sûr, tenir compte de la toute première valeur comme référence, à comparer à la nouvelle analyse.

LA CLAIRANCE DE CRÉATININE SUR URINES DE 24 HEURES

La clairance de créatinine sur récolte d'urines de 24 heures garde une certaine popularité dans la pratique quotidienne de nombreux médecins. Pourtant, la récolte d'urines sur 24 heures n'est plus recommandée dans l'estimation du DFG par aucune société savante (4). Les principales raisons sont à la fois physiologiques et pratiques. En effet, la sécrétion tubulaire de créatinine n'est pas négligeable et entraîne une

TABLEAU II. VALEURS DE RÉFÉRENCES POUR LA CRÉATININE SÉRIQUE STANDARDISÉE *(11)

	Percentile 2,5	Percentile 7,5
Hommes	0,72	1,18*
Femmes	0,55	1,02
* valeurs en mg/dL		

surestimation quasi systématique du DFG. Cette sécrétion est, comme déjà dit, imprévisible et variable (également sur le nyctémère) (4, 10). La seconde raison, majeure, de la perte d'intérêt pour les urines de 24 heures réside dans les erreurs extrêmement fréquentes dans la récolte. Les études ont bien montré que la variabilité de la clairance de créatinine sur récolte de 24 heures atteint 25% chez des sujets entraînés, mais peut augmenter jusqu'à 50 à 70 % chez des sujets non habitués (15)! La clairance de créatinine calculée à partir d'une récolte d'urines de 24 heures reste cependant intéressante pour l'estimation du DFG chez certains patients avec morphotype particulier (amputés, paraplégiques). Elle reste aussi à envisager, malgré tout, dans les situations où les techniques de référence de mesure du DFG (voir chapitre ci-dessous) sont indisponibles ou non indiquées (4).

ESTIMATION DU DFG À PARTIR DES FORMULES BASÉES SUR LA CRÉATININE

Au vu des limitations liées à l'utilisation isolée du taux de créatinine et particulièrement de son manque de sensibilité pour la détection d'un DFG diminué, plusieurs auteurs ont proposé d'estimer ce paramètre en le pondérant par d'autres facteurs comme l'âge, le sexe et d'autres variables anthropométriques. Aujourd'hui, deux formules basées sur la créatinine sont principalement utilisées et recommandées. Il s'agit de la formule de Cockcroft publiée en 1976 (16) et de celle publiée à partir des données de l'étude MDRD («Modification of Diet in Renal Disease») (17) (Tableau III). Le tableau IV compare les méthodologies utilisées dans les deux études. On remarque que le nombre de patients inclus dans l'étude MDRD était beaucoup plus élevé, que la proportion de femmes était plus représentative et que la formule MDRD a été élaborée vis-à-vis d'un DFG mesuré par méthode de référence alors que la formule de Cockcroft estime, *sensu stricto*, la clairance de créatinine avec toutes ses limites (16, 17). La formule de Cockcroft a l'avantage d'être relativement simple à retenir et cela a clairement participé à son succès. Outre les limitations déjà abordées, la formule de Cockcroft semble anormalement imprécise

TABLEAU III. LES FORMULES D'ESTIMATION DU DFG BASÉES SUR LA CRÉATININE (SCr)

Cockcroft

$$\text{DFG (mL/min)} = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Poids (kg)}}{7,2 \times \text{SCr (mg/dL)}} \times 0,85 \text{ si femme}$$

Equation MDRD (créatinine standardisée)

$$\text{DFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = 175 \times \text{SCr (mg/dL)}^{-1,154} \times \text{Age}^{-0,203}$$

x 0,742 si femme

x 1,21 pour les noirs américains

x 0,763 pour les Japonais

x 1,233 pour les Chinois

TABLEAU IV. COMPARAISON DES MÉTHODOLOGIES UTILISÉES POUR L'ÉLABORATION DES ÉQUATIONS DE COCKCROFT ET DU MDRD. DFG : DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE

	Cockcroft (16)	MDRD (17)
Population et date	Canada 1976	USA 1999
Echantillon	249	1628
DFG moyen	73 mL/min/1,73m ²	40 mL/min
Méthode de référence	Clairance de créatinine	Iothalamate
% de femmes	4	40
% de noirs	0	12
Poids moyen (kg)	72	79,6
Indexation pour la surface corporelle	non	oui

chez certains patients comme les patients âgés ou obèses (18). La formule MDRD a l'avantage de n'inclure que des variables disponibles pour le laboratoire qui peut donc rendre systématiquement une valeur de DFG estimé au clinicien. De nombreuses études visant à valider l'utilisation de MDRD ont été publiées (19-21). Il semble évident que cette formule surpasse en performance la formule de Cockcroft chez l'insuffisant rénal. Elle représente, sans aucun doute, une amélioration dans la détection de la MRC et dans l'estimation de sa gravité. Néanmoins, il ne faut pas non plus la considérer comme une icône. MDRD reste une estimation (6). Ainsi, la formule MDRD tend à sous-estimer systématiquement le DFG chez le patient sain (19, 20, 22). Son utilisation dans les valeurs basses de créatinine sanguine peut également poser problème. Ainsi, des variations de créatinine même minimales (dues à l'utilisation d'un dosage de créatinine non standardisé ou liées au concept de différence critique) dans les valeurs basses auront de grandes conséquences en termes de DFG, vu la relation exponentielle entre DFG et créatinine décrite ci-dessus. Nous avons démontré qu'en prenant en compte la différence critique, une valeur de créatinine de 1,0 mg/dL n'est pas différente d'une valeur de 1,19 ou 0,81 mg/dL. Si ces trois valeurs sont introduites dans

la formule MDRD pour un homme blanc de 45 ans, les résultats de DFG estimé seront respectivement de 81, 103 et 66 mL/min/1,73m² (6). Pour éviter ce genre de confusion, il est hautement recommandé aux laboratoires de ne rendre une valeur absolue de DFG que pour les valeurs inférieures à 60 mL/min/1,73m² (pour les autres valeurs, il est préférable de rendre simplement : supérieur à 60 mL/min/1,73m²) (6, 23).

Rappelons encore une fois, et sans pour autant dénigrer totalement l'intérêt de MDRD ou de Cockcroft, que ces formules ne donnent que des estimations. Dans certains cas où la créatinine sérique est particulièrement inadaptée, les formules basées sur la créatinine ne vont pas, par miracle, donner une bonne estimation du DFG. Cela a bien été démontré dans certaines populations spécifiques où, pour une raison ou une autre (sécrétion tubulaire de créatinine augmentée et/ou perte de masse musculaire), la créatinine et les formules mésestiment le DFG. C'est, par exemple, le cas dans les populations suivantes : greffés rénaux (24), hépatiques et cardiaques (25), anorexiques mentaux (26), patients aux soins intensifs (27), cirrhotiques (28), cancéreux ou, plus largement, avec de nombreuses morbidités (29).

MESURE DU DFG PAR UNE MÉTHODE DE RÉFÉRENCE

Le recours à une méthode de référence pour mesurer le DFG reste donc incontournable dans certaines situations. C'est typiquement le cas pour des populations où une mesure très précise du DFG est nécessaire (avant un don de rein, avant une chimiothérapie néphrotoxique ou à index thérapeutique étroit, en recherche clinique néphrologique) ou pour les situations où la créatinine et/ou les formules basées sur la créatinine sont particulièrement inadéquates (30, 31).

Historiquement, la mesure de la clairance d'inuline calculée à partir de récoltes répétées d'urine sur une ou deux heures est considérée comme le «gold standard» (9). Cependant, l'accès à l'inuline est limité, le produit est cher et le dosage de l'inuline n'est pas toujours aisé, ni précis. D'autres méthodes de références peuvent être utilisées. Au Centre Hospitalier Universitaire de Liège, le DFG peut être mesuré à partir du calcul de la clairance plasmatique (pas de récolte d'urine donc) du chrome marqué à l'EDTA (examen réalisé en Médecine Nucléaire) ou de l'iohexol (produit de contraste) (examen réalisé en Néphrologie) (32). Ces deux marqueurs sont inoffensifs (irradiation minimale avec le chrome, pas de réactions allergiques décrites à ce jour avec les faibles doses

TABLEAU V. VALEURS NORMALES DE PROTÉINURIE ET D'ALBUMINURIE

	Type d'urine	Normal	Micro-albuminurie	Anormal
Protéinurie totale	24 heures	< 300 mg/j	-	>300 mg/j
	Echantillon (par gramme de créatininurie)	< 200 mg/g	-	>200 mg/g
Albuminurie	24 heures	< 30 mg/j	30-300 mg/j	>300 mg/j
	Echantillon (par gramme de créatininurie) pour les hommes	< 17 mg/g	17-250 mg/g	>250 mg/g
	Echantillon (par gramme de créatininurie) pour les femmes	< 25 mg/g	25-355 mg/g	>355 mg/g

TABLEAU VI. LES PIÈGES DANS LA RECHERCHE D'UNE PROTÉINURIE

	Faux positifs	Faux négatifs
Hydratation	Déshydratation (urines concentrées)	Hyperhydratation
Hématurie	Augmentation des protéines (hémoglobine) dans les urines	
Exercice intense	Augmentation de l'albuminurie	
Infection	Augmentation non systématique	
Traitement	Traitement alcalinisant les urines	
Protéines marqueurs d'atteinte interstitielle (B2 microglobuline, Bence-Jones etc)		Non reconnues par les tiges et les réactifs pour l'albumine

d'iohexol utilisées, sous réserve que les patients allergiques avérés sont évidemment réfutés). Les deux examens nécessitent, outre l'injection, une prise de sang après 2 et 4 heures (33). Le dosage de l'iohexol a été strictement validé (34) et le prix de cette technique est de 43,36 euros pour l'INAMI (12,96 euros à payer pour le patient). Contrairement à ce qui est souvent dit et écrit, la mesure du DFG n'est donc ni très difficile, ni trop coûteuse.

RECHERCHE D'UNE PROTÉINURIE

La recherche d'une protéinurie est souvent négligée en pratique clinique. Il s'agit pourtant d'un moyen simple et peu coûteux pour détecter une MRC (35). En effet, la présence d'une protéinurie induit directement un diagnostic de MRC, quel que soit le DFG estimé (c'est peut-être plus discuté pour la microalbuminurie du

patient vasculaire). L'utilisation de la fameuse tigette urinaire peut être recommandée pour la détection de la MRC. Un résultat positif devra toujours être confirmé par une mesure quantitative de la protéinurie ou de l'albuminurie sur un échantillon d'urine (en utilisant le rapport protéinurie/créatininurie, de préférence sur les premières urines du matin) ou, mieux encore, sur une récolte d'urines de 24 heures ou de la nuit. La tigette n'est pas recommandée pour le monitoring d'une protéinurie connue (4). Le tableau V reprend les valeurs normales de protéinurie et d'albuminurie (4). Le tableau VI insiste sur les faux positifs et les faux négatifs auxquels on doit penser en cas de dosage quantitatif d'une protéinurie ou d'utilisation de la tigette (4).

CONCLUSION

Un diagnostic précoce est une condition *sine qua non* à une politique efficace de prévention de la MRC, qu'il s'agisse de la prévention de l'évolution de la MRC ou de la prévention de ses complications. Nous avons exposé les moyens diagnostiques actuels à notre disposition. Parmi ceux-ci, les techniques de référence nous paraissent, peut-être, sous-employées. La recherche dans ce domaine reste très active avec, notamment, l'émergence de nouveaux marqueurs plasmatiques du DFG comme la cystatine C (31).

BIBLIOGRAPHIE

1. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al.— Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*, 2007, **298**, 2038-2047.

2. Macron-Nogues F, Vernay M, Ekong E, et al.— The prevalence of ESRD treated with renal dialysis in France in 2003. *Am J Kidney Dis*, 2005, **46**, 309-315.
3. Hsu CY, Vittinghoff E, Lin F, et al.— The incidence of end-stage renal disease is increasing faster than the prevalence of chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med*, 2004, **141**, 95-101.
4. National Kidney Foundation.— K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 2002, **39**, S1-266.
5. Bauer C, Melamed ML, Hostetter TH.— Staging of chronic kidney disease: time for a course correction. *J Am Soc Nephrol*, 2008, **19**, 844-846.
6. Delanaye P, Cohen EP.— Formula-based estimates of the GFR: equations variable and uncertain. *Nephron Clin Pract*, 2008, **110**, c48-c53.
7. Glassock RJ, Winearls C.— The global burden of chronic kidney disease: how valid are the estimates? *Nephron Clin Pract*, 2008, **110**, c39-c46.
8. Glassock RJ, Winearls C.— An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction? *Nephrol Dial Transplant*, 2008, **23**, 1117-1121.
9. Smith H.— The kidney: Structure and function in health and disease. Oxford University Press ed. New York, 1951.
10. Perrone RD, Madias NE, Levey AS.— Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem*, 1992, **38**, 1933-1953.
11. Ceriotti F, Boyd JC, Klein G, et al.— Reference intervals for serum creatinine concentrations: assessment of available data for global application. *Clin Chem*, 2008, **54**, 559-566.
12. Delanaye P, Chapelle JP, Ferir AM, et al.— La mesure du débit de filtration glomérulaire en clinique quotidienne. *Rev Med Liege*, 2003, **58**, 95-100.
13. Couchoud C, Pozet N, Labeuw M, et al.— Screening early renal failure: cut-off values for serum creatinine as an indicator of renal impairment. *Kidney Int*, 1999, **55**, 1878-1884.
14. Cielniaszek N, Chapelle JP, Collette J, et al.— Des résultats d'analyses à prendre avec des «pincettes»: quelques pièges de l'interprétation en biologie clinique. *Rev Med Liege*, 2002, **57**, 343-351.
15. Paterson N.— Relative constancy of 24-hour urine volume and 24-hour creatinine output. *Clin Chim Acta*, 1967, **18**, 57-58.
16. Cockcroft DW, Gault MH.— Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 1976, **16**, 31-41.
17. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al.— 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**, 461-470.
18. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, et al.— Cockcroft-Gault formula is biased by body weight in diabetic patients with renal impairment. *Metabolism*, 2006, **55**, 108-112.
19. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, et al.— Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol*, 2005, **16**, 763-773.
20. Poggio ED, Wang X, Greene T, et al.— Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2005, **16**, 459-466.
21. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, et al.— Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol*, 2007, **18**, 2749-2757.
22. Rule AD, Gussak HM, Pond GR, et al.— Measured and estimated GFR in healthy potential kidney donors. *Am J Kidney Dis*, 2004, **43**, 112-119.
23. Murthy K, Stevens LA, Stark PC, et al.— Variation in the serum creatinine assay calibration: a practical application to glomerular filtration rate estimation. *Kidney Int*, 2005, **68**, 1884-1887.
24. Mariat C, Alamartine E, Barthelemy JC, et al.— Assessing renal graft function in clinical trials: can tests predicting glomerular filtration rate substitute for a reference method? *Kidney Int*, 2004, **65**, 289-297.
25. Delanaye P, Nellessen E, Grosch S, et al.— Creatinine-based formulae for the estimation of glomerular filtration rate in heart transplant recipients. *Clin Transplant*, 2006, **20**, 596-603.
26. Delanaye P, Cavalier E, Radermecker RP, et al.— Cystatin C or Creatinine for Detection of Stage 3 Chronic Kidney Disease in Anorexia Nervosa. *Nephron Clin Pract*, 2008, **110**, c158-c163.
27. Hoste EA, Damen J, Vanholder RC, et al.— Assessment of renal function in recently admitted critically ill patients with normal serum creatinine. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, **20**, 747-753.
28. Skluzacek PA, Szewc RG, Nolan CR, III, et al.— Prediction of GFR in liver transplant candidates. *Am J Kidney Dis*, 2003, **42**, 1169-1176.
29. Poggio ED, Nef PC, Wang X, et al.— Performance of the Cockcroft-Gault and modification of diet in renal disease equations in estimating GFR in ill hospitalized patients. *Am J Kidney Dis*, 2005, **46**, 242-252.
30. Mariat C, Maillard N, Phayphet M, et al.— Estimated Glomerular Filtration Rate as an End Point in Kidney Transplant Trial : Where do We Stand? *Nephrol Dial Transplant*, 2007, **23**, 33-38.
31. Seronie-Vivien S, Delanaye P, Pieroni L, et al.— Cystatin C: point d'étape et perspectives. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2008, **66**, 301-323.
32. Brandstrom E, Grzegorzczak A, Jacobsson L, et al.— GFR measurement with iohexol and 51Cr-EDTA. A comparison of the two favoured GFR markers in Europe. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, **13**, 1176-1182.
33. Brochner-Mortensen J.— A simple method for the determination of glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest*, 1972, **30**, 271-274.
34. Cavalier E, Rozet E, Dubois N, et al.— Performance of iohexol determination in serum and urine by HPLC: Validation, risk and uncertainty assessment. *Clin Chim Acta*, 2008, **396**, 80-85.
35. Gansevoort RT, Lambers H, Witte EC.— Methodology of screening for albuminuria. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, **22**, 2109-2111.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr P. Delanaye, Service de Néphrologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : pierre_delanaye@yahoo.fr