



Expertise médicale continue en néphrologie

Exploration de la fonction glomérulaire rénale : estimation du débit de filtration glomérulaire[☆]



Exploration of renal glomerular function: estimation of glomerular filtration rate

Nicolas Maillard^a, Pierre Delanaye^b, Christophe Mariat^{a,*}

^a Service de néphrologie, Laboratoire d'explorations fonctionnelles rénales, Centre hospitalier universitaire de Saint-Étienne, Université Jean Monnet, 42055 Saint-Étienne cedex 02, France

^b Service de néphrologie, dialyse et transplantation, Centre hospitalier universitaire Sart Tilman, Université de Liège, Liège, Belgique

INFO ARTICLE

Mots clés :

Débit de filtration glomérulaire
Équation MDRD
Cockcroft-Gault
Créatinine
Cystatine C

RÉSUMÉ

À côté des méthodes de mesure directe du débit de filtration glomérulaire, il existe de nombreuses formules ayant pour but d'estimer le débit de filtration glomérulaire à partir de marqueurs endogènes dont le plus utilisé est la créatinine sérique. Les dernières recommandations de la Haute Autorité de santé cautionnent sans ambiguïté l'utilisation de l'équation *CKD-EPI*. L'évaluation du débit de filtration glomérulaire à partir de cette équation reste toutefois approximative dans de nombreuses situations où la concentration plasmatique de créatinine reflète mal le débit de filtration glomérulaire. Dans ces situations, la cystatine C plasmatique pourrait être un marqueur endogène alternatif, potentiellement plus fiable que la créatinine plasmatique et ce d'autant plus qu'un standard de référence pour le dosage de la cystatine C a été récemment développé. L'utilisation de la cystatine C en pratique clinique commence à être évoquée mais nécessite encore d'être pleinement validée.

© 2015 Publié par Elsevier Masson SAS pour l'Association Société de néphrologie.

ABSTRACT

In addition to direct measurement methods of glomerular filtration rate, there are many formulas whose purpose is to estimate glomerular filtration rate from endogenous markers, of which the most used is serum creatinine. The latest recommendations the French health agency Haute Autorité de santé (HAS) unambiguously endorse the use of the *CKD-EPI* equation. The assessment of glomerular filtration rate from this equation however remains approximate in many situations where the plasma creatinine concentration poorly reflects the glomerular filtration rate. In these situations, plasma cystatin C could potentially be a more reliable alternative to endogenous plasma creatinine marker, especially since a reference standard for the determination of serum cystatin C concentration has recently been developed. Use of serum cystatin C concentration in clinical practice begins to be mentioned, but still needs to be fully validated.

© 2015 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of the Association Société de néphrologie.

1. Introduction

Cet article, consacré à l'exploration de la fonction glomérulaire se focalise sur l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG). L'évaluation de la fonction rénale à partir des équations

d'estimation du DFG reste un sujet très étudié et très débattu dans la littérature scientifique actuelle. Après avoir évoqué les différentes équations qui ont été successivement développées à partir de la créatinine sérique, nous discutons en détails les avantages et limites des trois estimateurs les plus utilisés : la formule de Cockcroft et Gault, l'équation *modification of diet in renal disease* (MDRD) et l'équation proposée par le consortium « Chronic Kidney Disease Epidemiology » (*CKD-EPI*). Nous verrons également en quoi la cystatine C est une alternative crédible à la créatinine sérique, tout en discutant des raisons qui limitent actuellement la diffusion de ce marqueur plasmatique prometteur du DFG.

[☆] Cet article est paru initialement dans EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Néphrologie* 18-011-A-11, 2011. Nous remercions la rédaction d'EMC-Néphrologie pour son aimable autorisation de reproduction.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : christophe.mariat@univ-st-etienne.fr (C. Mariat).

2. Formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire basées sur la créatinine sérique

2.1. Principales formules d'estimation

Les principales équations d'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) basées sur la concentration sérique de créatinine sont présentées dans le [Tableau 1](#) [1–16].

La relation entre concentration de créatinine et DFG est une hyperbole inverse. Le DFG est donc une fonction de l'inverse du taux de créatinine et toutes les formules d'estimation comprennent le module $\frac{1}{\text{créatinine}}([\text{créatinine}]^{-1,154})$ pour la formule MDRD abrégé e. Les formules d'estimation intègrent par ailleurs, à

différents degrés, des facteurs influençant directement la production de créatinine ou des facteurs influençant la masse musculaire (âge, sexe, poids, origine ethnique). Une multitude d'équations ont été développées au fil du temps [17], avec un regain d'activité net depuis la publication de l'équation dite « MDRD » [2] : on parle volontiers actuellement d'« épidémie de formules d'estimation du DFG ». Cette épidémie est le témoin indirect du caractère parfois très approximatif d'une estimation du DFG basée sur les valeurs de concentration sérique de créatinine.

Les formules d'estimation du DFG les plus couramment utilisées chez l'adulte sont les formules Cockcroft et Gault, MDRD et CKD-EPI [1,2,4].

Tableau 1

Principales équations d'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) basées sur la créatinine sérique.

Références	Formule
Cockcroft et Gault [1]	$\frac{(140 - \hat{\text{age}})}{(72 \times [\text{créatinine}])} \times \text{poids} \times (0,85 \text{ si femme})$
MDRD abrégée [2,3]	$186 \times [\text{créatinine}]^{-1,154} \times \hat{\text{age}}^{-0,203} \times (0,742 \text{ si femme}) \times (1,21 \text{ si Afro-Américain})$
Initiale	$175 \times [\text{créatinine}]^{-1,154} \times \hat{\text{age}}^{-0,203} \times (0,742 \text{ si femme}) \times (1,21 \text{ si Afro-Américain})$
Corrigée pour créatinine standardisée IDMS	
CKD-EPI (créatinine standardisée) [4]	$DFG = A \times \left(\frac{[\text{créatinine}]}{B}\right)^C \times 0,993^{\hat{\text{age}}}$ Si Noir-Africain, femme et $[\text{créatinine}] \leq 62 \mu\text{mol/l}$: A = 166 ; B = 0,7 ; C = -0,329 Si Noir-Africain, femme et $[\text{créatinine}] > 62 \mu\text{mol/l}$: A = 166 ; B = 0,7 ; C = -1,209 Si Noir-Africain, homme et $[\text{créatinine}] \leq 80 \mu\text{mol/l}$: A = 163 ; B = 0,9 ; C = -0,411 Si Noir-Africain, homme et $[\text{créatinine}] > 80 \mu\text{mol/l}$: A = 163 ; B = 0,9 ; C = -1,209 Si Caucasiens, femme et $[\text{créatinine}] \leq 62 \mu\text{mol/l}$: A = 144 ; B = 0,7 ; C = -0,329 Si Caucasiens, femme et $[\text{créatinine}] > 62 \mu\text{mol/l}$: A = 144 ; B = 0,7 ; C = -1,209 Si Caucasiens, homme et $[\text{créatinine}] \leq 80 \mu\text{mol/l}$: A = 141 ; B = 0,9 ; C = -0,411 Si Caucasiens, homme et $[\text{créatinine}] > 80 \mu\text{mol/l}$: A = 141 ; B = 0,9 ; C = -1,209
Bjornsson et al. [5]	Hommes : $(27 - [0,173 \times \hat{\text{age}}]) \times \text{poids} \times \frac{0,7}{[\text{créatinine}]}$ Femmes : $[(25 - [0,175 \times \hat{\text{age}}])] \times \text{poids} \times \frac{0,7}{[\text{créatinine}]}$
Davis et al. [6]	$\frac{(140 - \hat{\text{age}})}{[\text{créatinine}]} \times (0,85 \text{ si femme})$
Edwards et White [7]	Hommes : $\frac{94,3}{[\text{créatinine}]} - 1,8$ Femmes : $\frac{69,9}{[\text{créatinine}]} - 2,2$
Gates [8]	Hommes : $89,4 \times [\text{créatinine}]^{-1,2} + (55 - \hat{\text{age}}) \times 0,447 \times [\text{créatinine}]^{-1,1}$ Femmes : $60 \times [\text{créatinine}]^{-1,1} + (56 - \hat{\text{age}}) \times 0,3 \times [\text{créatinine}]^{-1,1}$
Hull et al. [9]	$\frac{(145 - \hat{\text{age}})}{[\text{créatinine}]} - 3 \times (0,85 \text{ si femme})$
Jelliffe [10]	$\frac{98 - 0,8 \times (\hat{\text{age}} - 20)}{[\text{créatinine}]} \times (0,9 \text{ si femme})$
Mawer et al. [11]	Hommes : $\frac{\text{poids} \times (29,3 - [0,203 \times \hat{\text{age}}]) \times (1 - 0,03 \times [\text{créatinine}])}{14,4 \times [\text{créatinine}] \times \frac{70}{\text{poids}}}$ Femmes : $\frac{\text{poids} \times (25,3 - [0,175 \times \hat{\text{age}}]) \times (1 - 0,03 \times [\text{créatinine}])}{14,4 \times [\text{créatinine}] \times \frac{70}{\text{poids}}}$
Nankivell et al. [12]	$\frac{6,7}{[\text{créatinine}]} + \frac{\text{poids}}{4} - \frac{[\text{urée}]}{2} - \frac{100}{\text{taille}^2} + 35$ $\frac{6,7}{[\text{créatinine}]} + \frac{\text{poids}}{4} - \frac{[\text{urée}]}{2} - \frac{100}{\text{taille}^2} + 25$
Walser et al. [13]	Hommes : $7,57([\text{créatinine}] \times 0,0884)^{-1} - 0,103 \times \hat{\text{age}} + 0,096 \times \text{poids} - 6,66$ Femmes : $6,05([\text{créatinine}] \times 0,0884)^{-1} - 0,08 \times \hat{\text{age}} + 0,08 \times \text{poids} - 4,81$
Mayo Clinic [14]	$e^{\left(1,911 + \frac{5,249}{[\text{créatinine}]} - \frac{2,114}{[\text{créatinine}]^2} - 0,00686 \times \hat{\text{age}} - 0,205 \text{ si femme}\right)}$
Salazar et Corcoran [15]	Hommes : $\frac{(137 - \hat{\text{age}}) \times [(0,285 \times \text{poids}) + (12,1 \times \text{taille}^2)]}{51 \times [\text{créatinine}]}$ Femmes : $\frac{(146 - \hat{\text{age}}) \times [(0,287 \times \text{poids}) + (9,74 \times \text{taille}^2)]}{60 \times [\text{créatinine}]}$
MDRD7 [2]	$170 \times [\text{créatinine}]^{-0,999} \times \hat{\text{age}}^{-0,176} \times [\text{BUN}]^{-0,170} \times [\text{albumine}]^{0,318} \times (0,762 \text{ si femme}) \times (1,18 \text{ si Afro-Américain})$
BIS [16]	$3736 \times [\text{créatinine}]^{-0,87} \times \hat{\text{age}}^{-0,95} \times (0,82 \text{ si femme})$

[créatinine] : concentration sérique de créatinine en milligrammes par décilitre ; MDRD : *modification of diet in renal disease* ; CKD-EPI : *chronic kidney disease epidemiology* ; IDMS : *isotope dilution mass spectrometry* ; BIS : *Berlin Initiative Study* ; BUN : *blood urea nitrogen* ; [albumine] : concentration sérique d'albumine.

2.1.1. Formule de Cockcroft et Gault

La formule a été développée dans l'esprit d'estimer la clairance de la créatinine en s'affranchissant du recueil urinaire fastidieux et imprécis. Cette formule donne donc une approximation de la clairance de la créatinine et non du DFG tel que mesuré par les méthodes de référence précédemment décrites. Elle tend donc en théorie à surestimer le DFG réel en raison de la prise en compte de la sécrétion tubulaire de créatinine.

La publication initiale date de 1976 et était basée sur une population de 249 patients âgés de 18 à 92 ans ne comprenant que 4 % de femmes. Cette formule comprend plusieurs paramètres à savoir le poids, l'âge, le sexe et bien sûr la créatinine. La méthode de dosage de la créatinine n'est pas connue avec certitude [1].

2.1.2. Formules MDRD

La méthode de dérivation des formules MDRD était complètement différente. L'objectif était cette fois-ci de prédire le DFG mesuré par une méthode de référence.

L'échantillon de population utilisé comprenait 1070 patients sur la totalité des 1628 sujets inclus dans l'étude MDRD au cours de laquelle une détermination du DFG par clairance urinaire de l'iothalamate normalisé à la surface corporelle (rapportée à 1,73 m²) était réalisée. La population était caractérisée par un âge moyen de 50,6 ans, un indice de masse corporelle de 28 kg/m², comprenait 60 % d'hommes et 12 % de Noirs. Le DFG moyen était de 40 ml/min/1,73 m². La réalisation d'une régression multiple intégrant un grand nombre de variables a permis la dérivation de plusieurs formules de complexité croissante. La formule initialement recommandée prend le nom de MDRD7 [2]. En 2000, l'équipe de Levey publie une nouvelle formule simplifiée dite « abrégée » et comprenant quatre variables : la créatinine sérique, l'âge, le sexe et l'origine ethnique [18]. Plus récemment, une dernière modification a été réalisée permettant d'utiliser cette formule avec une créatininémie standardisée sur la méthode de référence de dosage de créatinine (*isotope dilution mass spectrometry* [IDMS]) [3]. Cette dernière étape est particulièrement importante dans la mesure où la variabilité analytique liée aux différentes méthodes de dosage de créatinine constitue un facteur d'imprécision à la fois substantiel et maîtrisable dans l'estimation du DFG. La majorité (et idéalement, la totalité) des kits de dosage de créatinine étant raccordée à la méthode IDMS, cette version corrigée de la formule MDRD est actuellement la plus utilisée [19,20].

Les limitations de cet estimateur du DFG seront détaillées plus bas.

2.1.3. Formules CKD-EPI

Très récemment, une nouvelle formule destinée à améliorer les performances prédictives de la formule MDRD au-dessus de 60 ml/min/1,73 m² a été décrite. Elle a été dérivée d'un échantillon beaucoup plus important (5504 patients) d'âge moyen de 47 ans, d'indice de masse corporelle moyen 28 kg/m², avec 32 % de Noirs et ayant un DFG moyen de 68 ml/min/1,73 m². Sur le plan méthodologique, il faut noter que, là aussi, cette équation a été développée (1) par rapport à un DFG mesuré par clairance urinaire de l'iothalamate indexé à la surface corporelle et (2) en utilisant une créatinine standardisée. Le dosage de créatinine des patients de la cohorte CKD-EPI n'était par contre pas systématiquement, comme cela est parfois rapporté, réalisé selon une technique enzymatique. Cette formule est plus complexe que les précédentes, mais est supérieure à l'équation MDRD dans la population à DFG élevé [4].

2.2. Méthodologie d'évaluation de la performance des estimateurs du débit de filtration glomérulaire

Cette évaluation doit comprendre plusieurs conditions permettant la plus grande rigueur d'interprétation. Ces conditions sont en

partie précisées par les recommandations *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI) [17].

La première condition est l'utilisation d'une méthode de référence de mesure du DFG comme comparateur. La deuxième condition est liée à la population étudiée. Tout d'abord, la taille de l'échantillon détermine la performance statistique et un nombre de mesures minimal de 100 unités est retenu par les K/DOQI. Par ailleurs, la description de la population est un élément fondamental, puisqu'elle détermine l'interprétation des résultats et l'applicabilité des performances des estimateurs dans la pratique clinique. En effet, de nombreux facteurs sont à même de faire varier les performances des estimateurs du DFG basés sur la concentration de la créatinine sérique (âge, poids et indice de masse corporelle, ratio homme/femme, origine ethnique, situation clinique). La troisième condition est la pertinence des critères d'évaluation. Plusieurs aspects de la performance prédictive d'un estimateur doivent en effet être envisagés.

- L'évaluation de la corrélation est réalisée par la détermination du coefficient de corrélation r selon Bravais-Pearson. Elle mesure la force de la relation linéaire existant entre deux variables, ici le DFG estimé et mesuré. Plus r est proche de 1, plus il existe une relation linéaire de type $y = ax + b$ entre les deux variables. Cependant, si a et b sont très différents de 1 et 0 respectivement, la justesse et la précision peuvent être faibles avec r proche de 1. Ce paramètre n'est donc pas suffisant pour évaluer un estimateur et, de plus, n'est pas intuitivement transposable en pratique clinique.
- L'évaluation du biais est le premier paramètre à envisager [21]. Il correspond à l'erreur systématique d'estimation et est déterminé par la moyenne des différences entre le DFG estimé et le DFG mesuré. Il donne donc la justesse d'estimation et permet de conclure à une sur- ou sous-estimation du DFG par la formule étudiée. L'ampleur du biais absolu est très dépendante du niveau de DFG et un autre paramètre, le biais relatif, permet d'exprimer l'erreur systématique en pourcentage du DFG. Ainsi, un biais absolu de +3 ml/min/1,73 m² correspond à une surestimation de 10 % du DFG à 30 ml/min/1,73 m², alors que celle-ci n'est que de 3 % à 100 ml/min/1,73 m².
- Le deuxième paramètre est la précision, soit la dispersion de l'erreur autour du biais. La mesure la plus simple de ce critère d'évaluation est l'écart-type du biais absolu. Plus celui-ci est faible, plus la dispersion de l'erreur est faible et plus l'estimateur est précis.
- La représentation conjointe du biais et de la précision peut se faire par la méthode de Bland et Altman [21]. Celle-ci prend la forme d'un graphique avec, en abscisse, la moyenne des DFG mesurés et estimés, en ordonnée, la différence entre DFG estimé et DFG mesuré. Chaque mesure est représentée et le nuage de points donne l'impression visuelle de la dispersion des valeurs autour du biais figuré par une ligne horizontale. La précision est représentée par deux lignes comprenant entre elles 95 % des estimations (le biais ± 2 écarts-types).
- La proportion d'estimations comprises à $\pm x\%$ du DFG mesuré est un paramètre qui intègre, de façon synthétique et aisément transposable pour le clinicien, à la fois le biais et la précision. La proportion pour 30 % du DFG, appelée justesse 30 % ou P30, est le paramètre le plus discriminant pour comparer plusieurs estimateurs entre eux.

Enfin, le dernier type de critère d'évaluation correspond aux performances diagnostiques, c'est-à-dire la capacité de l'estimateur à détecter un DFG mesuré inférieur à un seuil (par exemple, 60 ml/min/1,73 m²). Il s'agit en fait d'étudier sensibilité, spécificité, valeurs prédictives et aires sous la courbe (ASC ROC). Il est utile de noter que la sensibilité et la spécificité varient en fonction du biais, et une sous-estimation du DFG se traduit par une sensibilité élevée. L'étude de l'ASC est plus intéressante, car indépendante du biais.

2.3. Validation des estimateurs basés sur la créatinine dans la population générale

Formules d'estimation du DFG et épidémiologie de la maladie rénale chronique

- Le développement récent des formules basées sur la créatinine pour l'estimation du DFG a largement favorisé les études épidémiologiques sur la prévalence de la maladie rénale chronique. En effet, la mesure du DFG par les méthodes de référence dans une large population est beaucoup plus difficilement envisageable même si elle n'est pas impossible à proprement parler. L'étude épidémiologique américaine National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) rapporte une prévalence de la maladie rénale dans la population générale adulte de 10,82 % si on retient, comme définition de la maladie rénale, un DFG estimé par MDRD inférieur à 60 ml/min/1,73 m² [22]. Cependant, nous avons vu que la formule MDRD avait une tendance à sous-estimer le DFG chez le sujet sain et cette prévalence de 10,82 % est donc sans aucun doute surestimée [23]. Dans la même population, la prévalence de la maladie rénale passe à 9,88 % si la formule CKD-EPI, sensée être plus précise justement chez les patients à DFG normal, est utilisée à la place de la formule MDRD [4]. Cette formule, pour différentes raisons analytiques complexes, ne présente cependant pas toutes les garanties nécessaires à son utilisation en épidémiologie. Il peut aussi apparaître pour le moins étrange que dans ces différentes études épidémiologiques, la maladie rénale de stades 1 et 2 soit largement moins fréquente que celle de stade 3. Cela est expliqué par la classification K/DOQI utilisée dans ces études [17], classification dans laquelle les stades 1 et 2 nécessitent la présence d'un critère d'atteinte rénale en plus de l'estimation du DFG (en pratique pour la plupart des cas, il s'agit de la présence d'une protéinurie) alors que le stade 3 est défini par le seul critère d'un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73 m². Cette limitation est aussi retrouvée dans les dernières recommandations internationales [24].
- Une autre critique fondamentale, avancée à l'égard de ce genre d'étude de prévalence, est l'utilisation, comme critère de maladie rénale, d'un niveau fixe de DFG, en l'occurrence 60 ml/min/1,73 m². L'utilisation de ce critère figé apparaît quelque peu arbitraire, principalement chez le sujet âgé qui voit, « naturellement », son DFG diminué avec le temps. Même si les études visant à déterminer l'évolution du DFG avec l'âge sont peu nombreuses, il y a de nombreux arguments indirects pour affirmer qu'une bonne proportion de patients âgés, mais néanmoins sains au niveau néphrologique, ont un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73 m² [25–29]. Cette affirmation est aussi à prendre dans un contexte gériatrique où les formules basées sur la créatinine sont, sans doute, imprécises et biaisées.
- Au total, ces différentes considérations alimentent une polémique qui va bien au-delà de la seule question du dépistage de la maladie rénale chronique par les formules d'estimation du DFG [30,31].

Un grand nombre d'études ont permis l'évaluation des performances des trois principaux estimateurs. Nous avons retenu les études les plus récentes, concernant au moins 100 patients et utilisant une méthode de référence de mesure du DFG. Ces études sont résumées dans les Tableaux 2 et 3.

Les critères de jugement les plus couramment utilisés sont le biais absolu et la P30, et permettent donc la comparaison de ces études entre elles. Les conditions d'interprétation des performances de ces estimateurs doivent intégrer le type de population, le niveau de DFG moyen, la méthode de mesure du DFG, la technique de dosage de créatinine (colorimétrique ou enzymatique).

Parmi les études retenues, deux grands types de population sont à bien différencier : la population de sujets à fonction rénale normale, particulièrement importante dans le cadre, d'une part de l'évaluation des donneurs vivants potentiels et, d'autre part, de la détection de l'insuffisance rénale chronique débutante (études épidémiologiques de prévalence), et la population des patients insuffisants rénaux chroniques (définis, un peu arbitrairement, par un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73 m²).

Le premier type de population (fonction rénale normale) est caractérisé par une sous-estimation constante et majeure (–9 à –42 ml/min/1,73 m²) du DFG par les formules MDRD sur les études retenues. Cela explique les relatives faibles P30 comprises entre 28 % et 86 %. L'étude de Rigalleau et al. a trouvé une P30 à 89 %, mais par l'intégration dans la formule MDRD originale d'une créatinine obtenue par méthode enzymatique proche du nouveau standard IDMS. Après correction du dosage pour obtenir un référentiel de type Jaffé, la P30 chute à 51 % [42]. Au total, seule l'étude de Poggio et al. et la sous-population DFG supérieur à 60 ml/min/1,73 m² de l'étude de Froissart et al. obtiennent une P30 acceptable dans cette population [37,43]. Toutes les autres publications ayant étudié MDRD dans une population avec un DFG supérieur à 60 ml/min/1,73 m² ont insisté sur sa faible performance et sur sa tendance systématique à la sous-estimation du DFG (Tableau 2). Ces résultats sont expliqués, en partie, par la population de dérivation de la formule MDRD, ne comportant que des sujets présentant un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73 m².

La formule de Cockcroft et Gault est évaluée dans cette population par six études et globalement, le biais est moins clairement négatif (–26,5 à +16,8) ; la P30 est comprise entre 58 % et 88 %, avec une supériorité sur la formule MDRD dans quatre de ces études, une équivalence ou une infériorité dans deux études. Le développement de la formule de la Mayo Clinic était destiné à améliorer les performances prédictives dans cette population, intégrant une forte proportion de donneurs vivants potentiels (580 sur un total de 900 patients) [14]. Cependant, deux études tendent à montrer une surestimation importante du DFG dans cette population par cette formule [64,65].

La formule CKD-EPI a été développée pour améliorer les performances au-dessus de 60 ml/min/1,73 m². La publication initiale comprend un groupe de validation externe avec 1984 patients présentant un DFG supérieur à 60 ml/min/1,73 m², chez qui cette nouvelle équation présente une P30 à 88,3 % contre 84,7 % avec MDRD. L'amélioration sur le biais était encore plus marquée (biais médian –3,5 ml/min/1,73 m² contre –10,6 ml/min/1,73 m²) avec la formule CKD-EPI au-delà de 60 ml/min/1,73 m² [4]. Malgré ces améliorations, le gain en termes de précision reste très limité avec cette nouvelle formule, y compris chez le patient à fonction rénale normale ou peu altérée. Globalement, l'équation CKD-EPI a une valeur ajoutée peu contestable sur le plan épidémiologique. La supériorité de l'équation CKD-EPI par rapport à l'équation MDRD pour évaluer le DFG à l'échelon individuel est par contre discutable. En la matière, l'intérêt du clinicien (évaluation du degré d'insuffisance rénale pour un individu donné) peut différer de celui de l'épidémiologiste (dépistage de la maladie rénale chronique dans une population donnée) [66].

Tableau 2Principales études comparant la performance des équations *modification of diet in renal disease* (MDRD) et Cockcroft-Gault.

Références	Population	DFG moyen (ml/min/1,73 m ²)	Dosage de la créatinine	Méthode de référence	Biais (ml/min/1,73 m ²)		P30 %	
					C-G	MDRDa	C-G	MDRDa
Lewis et al. [32]	1703 Afro-Américains	56,9	Jaffé	lothalamate	+4,8	-6,1	-	88 %
Bostom et al. [33]	109 patients atteints de maladie rénale chronique, [créatinine] < 1,5 mg/dl	109	Jaffé	lohexol	-26,5	-41,7	59 %	28 %
Lin et al. [34]	100 donneurs vivants	113	Jaffé	lothalamate (n=55) (^{99m} Tc)-DTPA (n=45) (⁵¹ Cr)-EDTA	+16,8	-18,3	58 %	65 %
Hallan et al. [35]	215 atteints d'insuffisance rénale chronique et donneurs vivants	49,8	Jaffé	lothalamate	-	-	49 %	62 %
Rule et al. [14]	580 pas d'insuffisance rénale chronique	101 [63-177]	Jaffé	lothalamate	-	-29	-	54 %
	320 patients avec insuffisance rénale chronique	48 [5-133]	Jaffé	lothalamate	-	-5,5	-	75 %
Rule et al. [36]	365 donneurs vivants	101	Jaffé	lothalamate	-14	-29	82 %	55 %
Poggio et al. [37]	828 atteints d'insuffisance rénale chronique	32 [10-74]	Jaffé	lothalamate	+3,5	-0,5	60 %	71 %
	457 donneurs vivants	106 [85-130]	Jaffé	lothalamate	+1,9	-9	85 %	86 %
Poggio et al. [38]	107 patients hospitalisés	17,1	Jaffé	lothalamate	+8,9	+6,8	26 %	31 %
Ibrahim et al. [39]	1286, diabète I, [créatinine] < 1,2 mg/dl	122	Jaffé	lothalamate	-6	-22	88 %	78 %
Cirillo et al. [40]	380 atteints d'insuffisance rénale chronique ou non	76 [8-159]	Jaffé	Inuline	-5,2	-6,1	68 %	72 %
Grubb et al. [41]	451 tout-venant	63 [11-124]	Enzymatique	lohexol	-	+11,8	-	71 %
Rigalleau et al. [42]	160 diabétiques	60,9	Jaffé	(⁵¹ Cr)-EDTA	+4,8	-6,1	-	-
Froissart et al. [43]	2095 dont 1933 atteints d'insuffisance rénale chronique	61,1	Jaffé	(⁵¹ Cr)-EDTA	+1,9	-1	79 %	87 %
Verhave et al. [44]	850, [créatinine] < 1,5 mg/dl	99,3	Enzymatique	(^{99m} Tc)-DTPA	-4,9	-12,4	87 %	89 %

DFG : débit de filtration glomérulaire ; MDRDa : formule MDRD abrégée ; C-G : formule de Cockcroft et Gault ; P30 % : justesse 30 % ; [créatinine] : concentration sérique de créatinine ; DTPA : acide diéthylène triamine penta-acétique ; EDTA : acide éthylène diamine tétra-acétique.

En conclusion, dans une population sans insuffisance rénale, la formule de Cockcroft et Gault ne semble pas moins performante que la formule MDRD. Toutefois, la formule de Cockcroft et Gault n'a pas été spécifiquement adaptée pour pouvoir être utilisée avec des valeurs de créatininémie standardisées par IDMS. Dans cette population, la formule CKD-EPI offre une performance supérieure aux formules de Cockcroft et Gault et MDRD.

Dans la population des patients insuffisants rénaux chroniques (DFG < 60 ml/min/1,73 m²), la formule MDRD semble globalement plus performante que la formule de Cockcroft et Gault puisque les études évaluant les deux formules retrouvent une P30 supérieure [35,37,40,43]. Cette P30 s'étend de 62 % à 88 % pour MDRD contre 49 % à 79 % pour Cockcroft et Gault. La formule MDRD tend à une discrète sous-estimation dans cette population (-0,5 à -6,1). La formule CKD-EPI offre une performance similaire, voire légèrement inférieure, à la formule MDRD dans cette population (P30 79,9 % contre 77,2 % ; biais médian 2,1 ml/min/1,73 m² contre 3,4) [4,45,67].

Une évaluation supplémentaire de la formule CKD-EPI par des équipes indépendantes du groupe de travail CKD-EPI a permis de valider cette formule dans la population de patients à fonction rénale normale ou proche de la normale (Tableau 3) [68].

2.4. Performances des estimateurs dans différentes populations

2.4.1. Effet de l'âge

L'âge avancé est caractérisé par une diminution de la masse musculaire et donc de la production de créatinine. Ainsi, à concentration de créatinine égale, le patient le plus âgé a le DFG le plus faible. Le paramètre de l'âge est intégré à tous les estimateurs du DFG basés sur la créatinine mais avec un « poids » statistique différent. Le poids de l'âge sur l'estimation du DFG par la formule de Cockcroft et Gault est excessif après 70 ans et rend la formule inutilisable après 80 ans, comme l'ont montré Froissart et Rossert [69]. Ces auteurs ont montré une sous-estimation très importante du DFG par la formule de Cockcroft et Gault après 65 ans chez les hommes (-14,5 ml/min/1,73 m² contre +3,2 avant 65 ans) avec un effet similaire chez les femmes à DFG élevé.

L'amplitude était moins marquée à bas DFG (< 60 ml/min/1,73 m²) [22]. Dans une étude concernant 46 patients âgés de 69 à 92 ans, Lamb et al. retrouvent un biais à -11,1 ml/min/1,73 m² avec la formule de Cockcroft et Gault alors qu'il n'était que de -2,0 ml/min/1,73 m² avec MDRD [70]. Poggio et al. ont décrit également le même effet par une étude multifactorielle qui retrouve pour chaque augmentation de 10 % de l'âge, une diminution en moyenne de 1,8 ml/min/1,73 m² de DFG mesuré (iothalamate), de 1,9 ml/min/1,73 m² de DFG estimé par MDRD et 3,6 ml/min/1,73 m² de DFG estimé par Cockcroft et Gault [37]. De la même manière, dans une étude portant sur 48 patients issus d'un milieu gériatrique (moyenne d'âge 86 ans), la formule de Cockcroft et Gault sous-estimait de façon majeure le DFG (biais moyen -6,7 ml/min/1,73 m²) [71].

En conclusion, la formule de Cockcroft et Gault ne doit pas être utilisée après 70 ans. Pour autant, l'utilisation exclusive de l'équation CKD-EPI dans cette population ne va pas sans poser des problèmes. Ses performances sont également nettement altérées pour l'évaluation du DFG de la personne âgée [16,72,73]. L'utilisation d'un estimateur spécifique au sujet âgé, à l'instar de ce qui est proposé en pédiatrie, pourrait être la solution [16]. A cet égard, l'équation de la Berlin Initiative Study (BIS) récemment développée et validée semble être un estimateur très performant dont la place en pratique clinique devra être précisée dans le futur.

2.4.2. Effet du poids

Le rôle du poids dans les performances des estimateurs est complexe. La question la plus importante dans ce cadre est le comportement des estimateurs chez les patients obèses. En effet, l'obésité est bien sûr liée à une accumulation de masse grasse, n'entraînant en elle-même aucune surproduction de créatinine, mais également une augmentation modérée de masse musculaire qui, elle, peut rendre compte d'un surcroît de concentration sans différence de DFG. Cependant, il existe une grande hétérogénéité entre les patients concernant le rapport entre la masse musculaire du patient et son poids. C'est pourquoi la formule de Cockcroft et Gault qui intègre le poids comme facteur de variation peut en

Tableau 3

Principales études comparant la performance des équations MDRD et CKD-EPI.

Références	Population	DFG moyen (ml/min/1,73 m ²)	Dosage de la créatinine ^a	Méthode de référence	Biais ^b (ml/min/1,73 m ²)		P30 %	
					MDRD	CKD-EPI	MDRD	CKD-EPI
Murata et al. [45]	5238 Diverses populations	56	Jaffé	Iothalamate	-4,1	-0,7	78 %	78 %
Levey et al. [4]	3896 Diverses populations	68	Jaffé	Iothalamate	5,5 (médiane)	2,5 (médiane)	81 %	84 %
Eriksen et al. [46]	1621 Population générale	92	Enzymatique	Iohexol	1,3 (médiane)	2,9 (médiane)	93 %	95 %
Bjork et al. [47]	1397 Diverses populations	44	Enzymatique	Iohexol	-2	2	80 %	79 %
Buron et al. [48]	1249 Greffés rénaux	54	Jaffé	Inuline	-1	4	85 %	81 %
Nyman et al. [49]	850 Diverses populations	55	Enzymatique	Iohexol	1	4	80 %	80 %
Iliadis et al. [50]	448 Diabétiques de type 2	73	Jaffé	(⁵¹ Cr)-EDTA	8	7	79 %	81 %
Lane et al. [51]	425 Pré- et postnéphrectomie	50 (médiane)	Jaffé	Iothalamate	-1 (médiane)	-2 (médiane)	75 %	80 %
Cirillo et al. [52]	356 Diverses populations	72	Jaffé	Inuline	-5	-1	87 %	88 %
Michels et al. [53]	271 Diverses populations	73	Enzymatique	Iothalamate	1	5	81 %	85 %
Tent et al. [54]	253 Prénéphrectomie	103	Jaffé	Iothalamate	-22	-14	73 %	89 %
	253 Postnéphrectomie	66			-15	-10	71 %	89 %
Teo et al. [55]	232 Insuffisants rénaux	52	Enzymatique	(^{99m} Tc)-DTPA	-1	1	80 %	83 %
White et al. [56]	207 Greffés rénaux	58	Jaffé	(^{99m} Tc)-DTPA	-8	-5	79 %	84 %
Redal-Baigorri et al. [57]	185 Patients oncologiques	85	Jaffé	(⁵¹ Cr)-EDTA	1	1	89 %	90 %
Poge et al. [58]	170 Greffés rénaux	40	Jaffé	(^{99m} Tc)-DTPA	5	8	72 %	64 %
Jones [59]	169 Diverses populations	71	Jaffé	(^{99m} Tc)-DTPA			81 %	86 %
Kukla et al. [60]	107 Greffés rénaux	56	Jaffé	Iothalamate	8	13	72 %	59 %
Silveiro et al. [61]	105 Diabétiques de type 2	103	Jaffé	(⁵¹ Cr)-EDTA	-25	-20	64 %	67 %
Orskov et al. [62]	101 Patients atteints de polykystose	64	Enzymatique	(⁵¹ Cr)-EDTA	-11	-5	83 %	90 %
Praditprnsilpa et al. [63]	100 Insuffisants rénaux	51	Enzymatique	(^{99m} Tc)-DTPA	-9	-8	63 %	68 %

DFG : débit de filtration glomérulaire ; MDRDa : formule MDRD abrégée ; C-G : formule de Cockcroft et Gault ; P30 % : justesse 30 % ; DTPA : acide diéthylène triamine penta-acétique ; EDTA : acide éthylène diamine tétra-acétique.

^a Toutes les mesures de la concentration de créatinine sont standardisées sur la méthode de référence par *isotope dilution mass spectrometry* (IDMS).

^b Le biais est défini comme la différence moyenne entre DFG estimé et mesuré, sauf note contraire.

théorie surestimer le DFG chez les patients obèses [43]. De plus, la normalisation à la surface corporelle de la formule de Cockcroft et Gault, actuellement recommandée, est critiquable du fait de la non-linéarité de la relation entre le DFG et la surface corporelle et donc de l'absence de base physiologique à cette recommandation. Cette normalisation a peu d'effet à surface corporelle proche de 1,73 m², mais peut entraîner un biais non négligeable à surface corporelle importante, ce qui est le cas des patients obèses [74,75].

Froissart et al. ont étudié l'effet de l'indice de masse corporelle sur les formules de Cockcroft et Gault et MDRD avec les constatations suivantes : pour un indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m², il existait une discrète sous-estimation (-2,6 ml/min/1,73 m²) avec la formule MDRD, alors que l'équation de Cockcroft et Gault surestimait le DFG de façon majeure (+8,5 ml/min/1,73 m²). Les deux formules présentaient des performances médiocres chez les patients dénutris (indice de masse corporelle inférieure à 18,5 kg/m²) avec une surestimation importante du DFG (+12,2 pour MDRD et +6,2 ml/min/1,73 m² pour le calcul selon Cockcroft et Gault) [43]. Poggio et al. ont montré qu'une augmentation moyenne de 10 % du poids n'entraînait pas de

variation du DFG mesuré par clairance de l'iothalamate (-0,1 ml/min/1,73 m²), pas de variation du DFG estimé par MDRD (pas d'intégration du poids comme paramètre), mais, en revanche, une variation en moyenne de +5 % du DFG estimé par Cockcroft et Gault [37]. Il apparaît donc que la prise en compte du poids par la formule Cockcroft et Gault est excessive et ce de façon substantielle chez les patients obèses (surestimation du DFG) et que la créatinine n'est pas un bon marqueur du DFG en cas de dénutrition majeure, quelle que soit la formule utilisée. Enfin, chez le patient obèse, la performance globale de l'équation CKD-EPI est sensiblement la même que celle de MDRD [76].

De la même manière, les formules d'estimation du DFG basées sur la créatinine surestiment de façon majeure la fonction rénale des patients cirrhotiques en raison de leur dénutrition mais aussi du fait de l'augmentation du volume extracellulaire.

2.4.3. Effet du sexe

Le genre des sujets influe sur le taux de créatinine par les différences de masse musculaire entre hommes et femmes. À DFG égal, un homme présente un taux de créatinine supérieur à celui

d'une femme. Toutes les formules d'estimation intègrent ce paramètre. Froissart et al. ont évalué les performances d'estimation en fonction du sexe et ne retrouvent pas de différence avec la formule de Cockcroft et Gault et une discrète sous-estimation du DFG par la formule MDRD chez les femmes de moins de 65 ans ($-3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) [43].

2.4.4. Effet de l'ethnie

Le facteur ethnique de variation du taux de créatinine à DFG constant est lui aussi directement lié à la masse musculaire. La formule MDRD intègre un facteur correctif pour les patients noirs dits « afro-américains ». Ce facteur multiplicatif est de 1,18 pour la formule MDRD7 et 1,21 pour la formule MDRD abrégée et correspond à la masse musculaire plus importante de ces patients par rapport à la population dite « caucasienne ». Ce facteur a été ultérieurement validé par les données de l'étude African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) (1703 patients afro-américains insuffisants rénaux chroniques) [32]. Ces considérations ethniques sont également intégrées à l'équation CKD-EPI [77].

Plusieurs études sur différentes populations asiatiques ont tenté de définir un facteur correctif. Cependant, ce type de correction n'est pas encore complètement validé [78–80].

2.4.5. Population des patients transplantés

En transplantation rénale, l'estimation du DFG permet le suivi de la fonction du greffon. Il existe des facteurs propres à cette situation clinique, à même de faire varier les performances des estimateurs basés sur la créatinine (rein unique, état nutritionnel, sécrétion tubulaire de créatinine, rôle des traitements immunosuppresseurs). La formule de Nankivell a été dérivée à partir d'une population de patients transplantés rénaux avec pour objectif une amélioration de la prédiction [12]. Cependant, elle intègre la concentration d'urée comme marqueur, alors que de nombreux facteurs indépendants du DFG sont susceptibles de la faire varier (perfusion rénale, état nutritionnel, apport protidique).

De multiples études ont évalué les performances des estimateurs du DFG en transplantation rénale avec des effectifs compris entre 81 et 1297 (Tableau 4). Elles montrent :

- des performances médiocres de la formule de Nankivell, avec une surestimation importante et des P30 plus faibles que celles des formules MDRD et de Cockcroft et Gault ;
- une surestimation modérée du DFG par la formule MDRD, ce qui contraste avec le biais plutôt négatif dans la population générale

à DFG moyen comparable, suggérant un facteur propre à la transplantation diminuant le taux de créatinine à fonction rénale égale (sécrétion tubulaire, dénutrition) ;

- des performances (P30) des formules MDRD et de Cockcroft et Gault inférieures à celles de la population générale à DFG équivalent (avec toutefois une supériorité de la formule MDRD retrouvée par la plupart des études).

Ces résultats incitent donc à la prudence lors de l'utilisation des estimateurs en transplantation rénale et tout particulièrement au cours des essais cliniques où le DFG est le critère de jugement principal [90,93]. L'utilisation des méthodes de référence de mesure du DFG est donc préférable pour le suivi de la fonction du greffon, que ce soit en clinique ou dans les études.

Concernant la formule CKD-EPI, plusieurs études ont souligné qu'elle ne permettait pas d'améliorer la performance d'estimation par rapport à la formule MDRD [48,91].

En transplantation cardiaque, on retrouve une surestimation majeure par toutes les formules d'estimation basées sur la créatinine [94]. En transplantation hépatique, la réduction de la masse musculaire explique en grande partie les performances médiocres des estimateurs basés sur la créatinine. Gerhardt et al. ont retrouvé une surestimation massive du DFG par la formule MDRD ($+10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) alors que le DFG moyen était inférieur à $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. La P30 était également médiocre (64 %) [95]. Gonwa et al. ont retrouvé en revanche une sous-estimation globale du DFG par MDRD avant et après transplantation hépatique, mais lorsque celui-ci était inférieur à $40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, MDRD le surestimait de façon majeure ($+22 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) [96]. Cela illustre, une fois de plus, les mauvaises performances des estimateurs chez des patients à état général très altéré [38,97].

3. Cystatine C comme marqueur alternatif du débit de filtration glomérulaire

3.1. Bases physiologiques

La cystatine C fait partie de la famille des cystatines qui sont des inhibiteurs naturels des cystéines protéinases (telles que les cathepsines B, H et L et les calpaïnes). Ces cystéines protéinases exercent un rôle important dans le catabolisme intracellulaire des peptides et protéines, au niveau du processus de protéolyse de

Tableau 4

Principales études évaluant les estimateurs du débit de filtration glomérulaire (DFG) en transplantation rénale.

Références	n	Dosage de la créatinine	Calibration de la créatinine	Mesure du DFG	DFG moyen \pm DS (ml/min/1,73 m ²)
Mariat et al. [81]	476	Enzymatique	Non	Inuline	47 \pm 16
Bosma et al. [82]	798	Jaffé	Non	lothalamate	55 \pm 18 (ml/min)
Gaspari et al. [83]	196	Jaffé	Non	lohexol	56,1 \pm 15
Rule et al. [84]	103	Jaffé	Non	lothalamate	52 \pm 18
Raju et al. [85]	81	Enzymatique	Non	(^{99m} Tc)-DTPA	59 \pm 24 (ml/min)
Poge et al. [86]	95	Jaffé	Non	(^{99m} Tc)-DTPA	37,4
Poge et al. [87]	108	Jaffé	Non	(^{99m} Tc)-DTPA	39,5
Poggio et al. [88]	209	Jaffé	Oui	lothalamate	44 \pm 26
White et al. [89]	117	Jaffé	Oui	(^{99m} Tc)-DTPA	58 \pm 23
Maillard et al. [90]	120	Enzymatique	Oui	Inuline	52,6 \pm 19
Masson et al. [91]	825	Enzymatique	Oui	Inuline	50 \pm 17
Bargnoux et al. [92]	85	Enzymatique	Oui	(⁵¹ Cr)-EDTA	82,7 \pm 21
White et al. [56]	207	Jaffé	Oui	(^{99m} Tc)-DTPA	58 \pm 22
Poge et al. [58]	170	Jaffé	Oui	(^{99m} Tc)-DTPA	39,6
Buron et al. [48]	1297	Jaffé	Oui	Inuline	54 \pm 18
Kukla et al. [60]	107	Jaffé	Oui	lothalamate	55,5 \pm 17

DS : déviation standard ; DTPA : acide diéthylène triamine penta-acétique ; EDTA : acide éthylène diamine tétra-acétique.

pro-hormones et pro-enzymes, au niveau de la destruction du collagène, dans l'effraction des membranes basales par les cellules cancéreuses. L'intérêt potentiel de la cystatine C comme marqueur biologique du DFG remonte aux années 1980 [98].

Les études physiologiques spécifiques au comportement rénal de la cystatine C sont relativement peu nombreuses et la principale a été réalisée chez le rat [99]. Après avoir été filtrée sans limitation par les glomérules du fait de sa faible masse moléculaire (13 260 Da) et l'absence de liaison aux protéines plasmatiques, la cystatine C est entièrement réabsorbée par les tubules proximaux, où elle est presque totalement catabolisée [99,100]. La réabsorption tubulaire se ferait par un récepteur, la mégaline, commun à de nombreuses protéines, grâce à un mécanisme d'endocytose [101]. Il est couramment admis qu'il n'existe pas de sécrétion tubulaire de la cystatine C, même si une étude chez l'homme a publié des données pouvant indiquer le contraire [102]. Cependant, la méthodologie de cette étude a été largement critiquée et ses conclusions doivent être interprétées avec réserve [103].

La cystatine C est produite par toutes les cellules nucléées de l'organisme chez l'homme. La cystatine C est codée par un gène de ménage, c'est-à-dire un gène exprimé de façon constitutive et non régulée, ce qui est l'argument classique étayant la constance de sa production [100,104].

Cette production constante de cystatine C a longtemps été considérée comme absolue, notamment au vu d'études de cohorte qui n'avaient pu relier la production de la protéine à une situation physiopathologique autre que l'atteinte de la filtration glomérulaire [104]. De nombreuses observations, in vitro et cliniques, relativisent aujourd'hui cette notion.

3.1.1. Déterminants physiologiques de la production de cystatine C

Parmi les facteurs extrarénaux pouvant influencer les valeurs de cystatine C chez des sujets sains, les travaux les plus récents ont montré que chez les adultes de moins de 60 ans, les concentrations de cystatine C sont plus faibles chez les femmes que chez les hommes, cette différence disparaissant au-delà de 60 ans [105,106].

L'âge est également un facteur de variabilité de la cystatine C. Ainsi, des valeurs plus élevées sont retrouvées chez les nouveau-nés quels que soient le sexe, le poids ou la taille des enfants, y compris les prématurés [107] ; elles déclinent après la naissance pour rejoindre des valeurs identiques à celles de l'adulte à l'âge de 4 ans. Il convient cependant d'être prudent, en particulier pour les très jeunes enfants et les prématurés, chez qui les valeurs élevées de cystatine C pourraient refléter un DFG bas dans le cadre d'un processus de maturation rénale [107]. Chez l'adulte, la plupart des études montrent une influence significative de l'âge sur les concentrations de cystatine C, impliquant des valeurs de référence différentes pour les sujets de plus de 50–60 ans [105,108].

3.1.2. Influence de la masse musculaire

Le défaut principal de la créatinine est bien la dépendance de sa production à la masse musculaire [109]. Dans un premier temps, Vinge et al. ont décrit la cystatinémie comme indépendante de la masse musculaire [110]. Néanmoins, cette étude a été récemment critiquée, tant pour la méthodologie clinique que statistique. MacDonald et al. ont, récemment, et de façon plus convaincante, démontré que la cystatinémie était bien, en partie, dépendante de la masse musculaire (DFG déterminé par mesure de la clairance de l'inuline et masse maigre mesurée par densitométrie). L'influence de la masse musculaire sur la production de cystatine C s'explique par le fait que les cellules musculaires sont les plus nombreuses des cellules nucléées de l'organisme [111]. Cependant, il n'en reste pas moins que la variabilité de la cystatine C expliquée par la masse musculaire est bien moindre que pour la créatinine. L'avantage de

la cystatine C sur la créatinine chez le patient avec une masse musculaire diminuée reste donc important [97,112].

3.1.3. Influences hormonales

In vitro, la production de cystatine C par des cellules HeLa en culture a été décrite dès 1995 comme transcriptionnellement stimulée par les corticoïdes [113]. En réponse à ces études in vitro, les observations cliniques ne sont pas concordantes. Chez des enfants atteints de syndrome néphrotique traité par des doses élevées de corticoïdes, aucune augmentation des concentrations sériques de cystatine C n'a été retrouvée [114]. En revanche, chez des patients transplantés rénaux et asthmatiques, une augmentation des concentrations de cystatine C dépendante des doses de corticoïdes a été décrite [115,116]. Si l'existence d'un « effet corticoïde » est aujourd'hui admise, son impact clinique sur l'évaluation du DFG reste incertain.

L'hyperthyroïdie augmente les concentrations sériques de cystatine C [117,118]. Sachant que la production de cystatine C et le DFG varient en sens opposés en réponse aux hormones thyroïdiennes, l'utilisation de ce marqueur semble inadaptée dans les dysthyroïdies.

3.1.4. Autres

Si l'on a cru que la production de cystatine C était indépendante de l'inflammation [119], il semble acquis désormais que l'interleukine 6 (IL-6) induit une augmentation de son expression, au moins dans les cellules dendritiques [120]. Récemment, cette relation a été également suggérée en clinique devant l'observation de concentrations plus élevées de cystatine C en cas d'augmentation de la protéine C réactive (*C reactive protein*, CRP) [121]. De la même manière, le diabète semble être associé avec des valeurs plus élevées de cystatine C [121]. L'influence du tabagisme et de la consommation d'alcool a également été retrouvée dans certaines études et mériterait d'être évaluée comme facteur de variabilité de la cystatine C [105,122,123].

Au total, la cystatine C n'est pas un marqueur parfait du DFG au sens strict du terme. En effet, si son devenir rénal correspond à celui d'un marqueur endogène du DFG idéal, sa production semble dépendante de facteurs physiologiques, hormonaux et anthropométriques. Toutefois, en comparaison à la créatinine, la concentration sérique de cystatine C semble être globalement un reflet plus fidèle du DFG, notamment pour dépister les formes débutantes d'insuffisance rénale. La cystatine C se positionne actuellement comme un marqueur potentiellement intéressant pour l'estimation du DFG.

3.2. Considérations analytiques

Actuellement, à l'exception de méthodes *enzyme-linked immunosorbent assay* (Elisa) encore insuffisamment validées, les méthodes utilisées pour doser la cystatine C sont basées sur l'agglutination en milieu liquide de particules de latex recouvertes d'anticorps polyclonaux dirigés contre cette protéine. En fonction de la nature du signal mesuré, on distingue la *particle-enhanced turbidimetric immuno-assay* (PETIA : mesure de la lumière transmise) et la *particle-enhanced nephelometric immuno-assay* (PENIA : mesure de la lumière diffusée). La différence technique essentielle entre les deux méthodes réside en le fait que la PETIA peut être effectuée sur un automate multiparamétrique de biochimie (longueur d'onde de 340 à 650 nm environ en fonction des applications) alors que la PENIA, nécessitant une longueur d'onde infrarouge, ne peut être effectuée que sur un automate dédié à l'immunonéphélométrie.

La cystatine C humaine recombinante est disponible et il existe actuellement un matériel de référence pouvant faire office d'étalon primaire [124]. Cela est d'autant plus important que les différentes

méthodes de dosage de cystatine C ne sont pas strictement superposables et perdent notamment leur linéarité pour des valeurs sériques supérieures à 2 mg/l [125]. La variabilité analytique de la cystatine C est toutefois multifactorielle et dépend à la fois du type de détection utilisé, de la nature des anticorps, du type d'automates de mesure et de l'origine des calibrants.

Dans ce contexte, il n'est actuellement pas possible d'ériger une des méthodes de mesure de la cystatine C comme méthode de référence. Toutefois, l'application PENIA a été la plus largement évaluée et a été préférentiellement utilisée pour développer des équations d'estimation du DFG basées sur la cystatine C.

3.3. Estimation du débit de filtration glomérulaire à partir de la concentration sérique de cystatine C : intérêt dans diverses populations

Par analogie aux formules basées sur la créatinine sérique, de nombreuses équations visant à estimer le DFG à partir des valeurs de concentration sérique de la cystatine C ont été développées (les principales sont répertoriées dans le [Tableau 5](#)). En cohérence avec l'identification des différents facteurs extrarénaux influençant la cystatinémie, des formules d'expression différente en fonction des caractéristiques du patient existent [84,135]. Certains auteurs ont récemment suggéré l'intérêt d'une formule combinant la créatinine et la cystatine C [84,129,134,135,139].

Certaines formules ont cependant parfois été élaborées à partir d'échantillons trop petits et/ou de populations trop spécifiques. D'autres sont complexes car mettant en œuvre des paramètres supplémentaires autres que biologiques, sans que cela n'apporte d'avantage évident. De manière générale, ces formules n'ont été que très peu validées dans des populations différentes de celles à partir desquelles elles ont été élaborées. L'avantage de ces formules apparaît, aujourd'hui, relativement faible par rapport à la formule MDRD basée sur la créatininémie, l'âge, le sexe et la race, en tout cas en ce qui concerne la population générale. Toutefois, elles pourraient être plus utiles dans certaines sous-populations où les formules basées sur la créatinine se sont révélées particulièrement peu exactes, comme en pédiatrie [41,134,135,138], en transplantation [41,84,134,135,140], en gériatrie ou chez le patient dénutri [97,112].

Plus récemment, des équations intégrant des valeurs standardisées de cystatine C ont été développées par le consortium CKD-EPI [139]. L'intérêt premier de ces équations est leur reproductibilité et la possibilité qu'elles offrent de pouvoir enfin utiliser « un langage commun » en matière d'estimation du DFG basée sur la cystatine C. Les dernières recommandations K/DIGO suggèrent d'utiliser ces nouvelles équations comme test confirmatif d'entrée dans la maladie rénale chronique [141]. Des études démontrant clairement la pertinence clinique de l'utilisation de la cystatine C sont en attente.

3.3.1. Populations pédiatriques

Le fait que la cystatine C ne dépende pas, ou en tout cas beaucoup moins, de la masse musculaire est, en pédiatrie, un avantage théorique important sur la créatinine. En effet, les valeurs de référence de la créatinine ne peuvent être considérées qu'en fonction de l'âge du patient [142]. Or, plusieurs auteurs ont démontré que les valeurs de référence de la cystatine C sont identiques (ou très proches) pour les adultes et les enfants de plus de 1 an [41,143]. Plusieurs études ont évalué la capacité de la cystatine C à détecter une insuffisance rénale en pédiatrie plus précocement que la créatininémie ou que les formules d'estimation du DFG basées sur la créatinine. Les résultats restent toutefois contradictoires, certains en faveur de la cystatine C [126,144–148], alors que d'autres ne lui reconnaissent aucune valeur ajoutée [149–153]. Cela peut s'expliquer par les limitations inhérentes à

l'étude spécifique des enfants (difficulté à la mise en œuvre des techniques de mesure directe du DFG, absence de consensus sur la normalité des valeurs du DFG chez l'enfant) et aussi par le fait que beaucoup d'auteurs n'ont pas dissocié les enfants avec ou sans corticothérapie.

Plusieurs auteurs ont mis au point des formules d'évaluation du DFG basées sur la cystatine C, parfois couplée à la créatinine. Les formules de Filler et de Grubb ont été construites sur la base de l'étude d'un grand nombre de patients ($n = 536$ pour les deux) [41,130], mais n'ont été que peu validées dans des populations pédiatriques autres que celles où elles ont été élaborées [154]. Une étude récente et méthodologiquement solide et publiée par Schwartz a démontré également une valeur ajoutée significative de la cystatine C, en combinaison avec la créatinine, pour l'estimation du DFG chez l'enfant [138].

3.3.2. Intérêt de la cystatine C en transplantation

Globalement, les équations intégrant la cystatine C semblent apporter une meilleure performance prédictive, même s'il reste encore à démontrer que cette amélioration de prédiction soit cliniquement substantielle [155]. En transplantation cardiaque, l'équation de Rule et al. intégrant la cystatine C permet d'augmenter significativement la justesse de prédiction du DFG par rapport à l'équation MDRD [84,156]. Une meilleure performance prédictive des équations basées sur la cystatine C a également été rapportée en transplantation hépatique [95].

Parmi les différentes équations intégrant la cystatine C et qui ont été testées en transplantation, celle offrant la meilleure estimation du DFG n'est pas toujours la même d'une étude à l'autre. Il est possible que des équations propres aux patients transplantés soient nécessaires. En effet, confirmant des résultats antérieurs qui avaient déjà suggéré une possible sous-estimation du DFG par la cystatine C en transplantation, Rule et al. ont observé que le DFG est supérieur de 19% chez les patients transplantés par rapport aux patients insuffisants rénaux à reins natifs [84]. L'explication la plus communément avancée est celle d'une production accrue de cystatine C induite par l'utilisation des traitements immunosuppresseurs, notamment les stéroïdes. Cela a conduit certains auteurs à élaborer des équations spécifiquement développées pour des patients transplantés, adultes ou enfants [84,131,135]. Les équations de Rule et al. et de Le Bricon et al. sont souvent retrouvées parmi les équations les plus performantes en transplantation. Cependant, la démonstration qu'une équation développée spécifiquement pour la transplantation offre une estimation du DFG significativement meilleure reste encore à faire.

Les dernières équations développées à partir d'une cystatine C standardisée par le CKD-EPI ont été récemment validées chez le transplanté rénal mais avec une valeur ajoutée qui reste modeste sur le plan clinique par rapport à un estimateur basé sur la seule créatininémie [140].

3.3.3. Patients âgés

La sarcopénie liée au vieillissement s'accompagne d'une baisse de la production de la créatinine. Les équations prédictives incluant l'âge et le sexe prennent partiellement en compte cette donnée. L'inflammation, la malnutrition et le déconditionnement musculaire (souvent associés aux pathologies chroniques comme l'insuffisance cardiaque ou les bronchopneumopathies) peuvent encore accentuer les anomalies du métabolisme musculaire et affecter la valeur des équations prédictives basées sur la créatinine [69].

Chez le sujet âgé, la cystatine C paraît moins sensible aux facteurs métaboliques et extrarénaux que la créatinine [157]. La cystatine C pourrait aussi être un marqueur plus sensible que la créatinine pour dépister les altérations modérées du DFG chez le

Tableau 5

Principales formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) basées sur la cystatine C plasmatique.

Références	n	Mesure du DFG	CysC	Population	Formules
Bokenkamp et al. [126]	83	Inuline	PETIA	Pédiatrie	$\frac{162}{[\text{cystatine C}]} - 30$
Tan et al. [127]	40	Iohexol	PENIA	Diabétiques et sains	$\frac{87,1}{[\text{cystatine C}]} - 6,87$
Hoek et al. [128]	47	Iothalamate	PENIA	Divers	$\frac{80,35}{[\text{cystatine C}]} - 4,32$
Larsson et al. [129]	100	Iohexol	PENIA	Divers	$77,24 \times [\text{cystatine C}]^{-1,2623}$
Filler et Lepage [130]	536	(^{99m} Tc)-DTPA	PENIA	Pédiatrie	$99,43 \times [\text{cystatine C}]^{-1,5837}$
Le Bricon et al. [131]	25	(⁵¹ Cr)-EDTA	PENIA	Greffés	$91,62 \times \left(\frac{1}{[\text{cystatine C}]}\right)^{1,123}$
Sjostrom et al. [132]	381	Iohexol	PETIA	Divers	$\left(78 \times \frac{1}{[\text{cystatine C}]}\right) + 4$
Grubb et al. [41]	536	Iohexol	PETIA	Divers + pédiatrie (n=85)	$\frac{124}{[\text{cystatine C}]} - 22,3$
Rule et al. [84]	204	Iothalamate	PENIA	Divers sauf greffés	$84,69 \times [\text{cystatine C}]^{-1,68} \times (1,384 \text{ si moins de 14 ans})$
Rule et al. [84]	206			Greffés	$66,8 \times [\text{cystatine C}]^{-1,3}$
MacIsaac et al. [133]	125	(^{99m} Tc)-DTPA	PENIA	Diabétiques	$\left(\left[66,8 \times [\text{cystatine C}]^{-1,3}\right] \times \left[273 \times [\text{créatinine}]^{-1,22} \times \hat{\text{âge}}^{-0,299} \times (0,738 \text{ si femme})\right]\right)^{0,5}$
Bouvet et al. [134]	67	(⁵¹ Cr)-EDTA	PENIA	Pédiatrie	$76,6 \times [\text{cystatine C}]^{-1,16}$
Zappitelli et al. [135]	103	Iothalamate	PENIA	Pédiatrie	$\frac{84,6}{[\text{cystatine C}]} - 3,2$
Ma et al. [136]	376	(^{99m} Tc)-DTPA	PENIA	Divers, Chinois	$63,2 \times \left(\frac{[\text{créatinine}]}{96}\right)^{-0,35} \times \left(\frac{[\text{cystatine C}]}{1,2}\right)^{-0,56} \times \left(\frac{\text{poids}}{45}\right)^{0,3} \times \left(\frac{\hat{\text{âge}}}{14}\right)^{0,4}$
Stevens et al. [137]	3418	Iothalamate et (⁵¹ Cr)-EDTA	PENIA	Maladie rénale chronique	$\frac{75,94}{[\text{cystatine C}]^{1,17}} \times (1,2 \text{ si greffe rénale})$
Schwartz et al. [138]	965	Iohexol	PENIA	Pédiatrie	$\frac{43,82 \times e^{0,003 \times \text{taille}}}{[\text{cystatine C}]^{0,635} \times [\text{créatinine}]^{0,547}}$
CKD-EPI combinée [139]	5352	Iothalamate	PENIA	Adultes, tous niveaux de DFG	$169 \times [\text{créatinine}]^{-0,608} \times [\text{cystatine C}]^{-0,63} \times \hat{\text{âge}}^{-0,157} \times (0,83 \text{ pour sexe féminin})$
BIS combinée [16]	570	Iohexol	PENIA	Âgés de plus de 70 ans	CKD-EPI-CysC1 = $76,7 \times [\text{cystatine C}]^{-1,19}$ CKD-EPI-CysC2 = $127,7 \times [\text{cystatine C}]^{1,17} \times \hat{\text{âge}}^{-0,13} \times (0,91 \text{ pour sexe féminin}) \times (1,06 \text{ pour Noir Africain})$ CKD-EPI mixte = $177,6 \times [\text{créatinine}]^{-0,65} \times [\text{cystatine C}]^{-0,57} \times \hat{\text{âge}}^{-0,20} \times (0,82 \text{ pour sexe féminin}) \times (1,11 \text{ pour Noir Africain})$

[créatinine] : concentration sérique de créatinine en milligrammes par décilitre ; [cystatine C] : concentration sérique de cystatine C en milligrammes par litre ; DTPA : acide diéthylène triamine penta-acétique ; EDTA : acide éthylène diamine tétra-acétique ; CKD-EPI : *chronic kidney disease epidemiology* ; PETIA : *particle-enhanced turbidimetric immuno-assay* ; PENIA : *particle-enhanced nephelometric immuno-assay* ; taille : exprimée en mètres ; [urée] : concentration sérique d'urée en milligrammes par décilitre.

sujet âgé (69 à 92 ans) [158,159], même si des résultats non ou peu concluants ont aussi été rapportés [71,73,160]. Plus récemment, la BIS qui s'est intéressée (avec une méthodologie très robuste) à l'estimation du DFG spécifiquement chez la personne âgée a rapporté une meilleure performance des équations intégrant la cystatine C par rapport à celles intégrant uniquement la créatininémie [16].

4. Conclusions et perspectives

La variable biologique « DFG » est plus qu'un simple marqueur de la fonction rénale : il constitue la pierre angulaire du système de classification internationale de la maladie rénale chronique [17,24] ; un DFG altéré est maintenant identifié comme un facteur majeur et indépendant de risque cardiovasculaire [161].

Tout naturellement, la question de l'évaluation du DFG est revenue ces dernières années au premier plan des préoccupations de la communauté néphrologique. À cet égard, il faut saluer la contribution du consortium CKD-EPI [5]. Ce groupe de recherche, formé à l'initiative d'Andrew S. Levey (Tufts-New England Medical Center), s'est fixé pour objectif de développer et valider de nouvelles équations d'estimation du DFG à partir d'un ensemble de données cliniques et biologiques extraites de différentes études cliniques qui ont en commun d'une part, de disposer d'une mesure directe du DFG [dans la majorité des cas, il s'agit d'une clairance urinaire au (^{125}I)-iothalamate] et d'autre part, de pouvoir calibrer la mesure de créatinine plasmatique sur la méthode de référence IDMS. Au-delà de la production de nouveaux estimateurs du DFG (au premier rang desquels, bien sûr, les équations MDRD et CKD-EPI), les travaux du groupe CKD-EPI ont permis d'identifier plusieurs obstacles à une évaluation fiable du DFG. Parmi ceux-ci, nous avons évoqué les difficultés analytiques liées au dosage de la créatinine (qui sont en partie corrigées par le raccordement des méthodes de dosage au standard IDMS), les limitations physiologiques inhérentes à l'utilisation même de la créatinine comme marqueur du DFG (qui reste un marqueur loin d'être idéal dans de nombreuses populations), la difficulté à évaluer précisément une altération modérée du DFG (qui se répercute sur le dépistage de la maladie rénale chronique). Il n'en reste pas moins qu'actuellement il existe un consensus autour de l'équation CKD-EPI qui a véritablement supplanté la formule de Cockcroft et Gault [12]. Les nouvelles équations CKD-EPI basées sur la cystatine C améliorent, certes, l'estimation mais de manière encore trop limitée en regard du surcoût. Ce point doit être néanmoins relativisé tant il est probable qu'une plus large utilisation de la cystatine C en pratique clinique s'accompagnerait d'une réduction substantielle de la tarification de son dosage.

- L'équation CKD-EPI est actuellement l'estimateur du DFG de référence, basé sur la créatinine plasmatique. La cystatine C est un marqueur endogène de filtration glomérulaire potentiellement plus fiable que la créatinine. Les équations d'estimation du DFG ne peuvent pas remplacer les méthodes de mesure directe du DFG lorsqu'une évaluation précise de la fonction rénale est indispensable.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31–41.
- 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.
- Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. 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.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro III AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604–12.
- Bjornsson TD, Cocchetto DM, McGowan FX, Verghese CP, Sedor F. Nomogram for estimating creatinine clearance. *Clin Pharmacokinet* 1983;8:365–9.
- Davis GA, Chandler MH. Comparison of creatinine clearance estimation methods in patients with trauma. *Am J Health Syst Pharm* 1996;53:1028–32.
- Edwards KD, Whyte HM. Plasma creatinine level and creatinine clearance as tests of renal function. *Australas Ann Med* 1959;8:218–24.
- Gates GF. Creatinine clearance estimation from serum creatinine values: an analysis of three mathematical models of glomerular function. *Am J Kidney Dis* 1985;5:199–205.
- Hull JH, Hak LJ, Koch GG, Wargin WA, Chi SL, Mattocks AM. Influence of range of renal function and liver disease on predictability of creatinine clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1981;29:516–21.
- Jelliffe RW. Letter: Creatinine clearance: bedside estimate. *Ann Intern Med* 1973;79:604–5.
- Mawer GE, Lucas SB, Knowles BR, Stirland RM. Computer-assisted prescribing of kanamycin for patients with renal insufficiency. *Lancet* 1972;1:12–5.
- Nankivell BJ, Gruenewald SM, Allen RD, Chapman JR. Predicting glomerular filtration rate after kidney transplantation. *Transplantation* 1995;59:1683–9.
- Walser M, Drew HH, Guldan JL. Prediction of glomerular filtration rate from serum creatinine concentration in advanced chronic renal failure. *Kidney Int* 1993;44:1145–8.
- Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;141:929–37.
- Salazar DE, Corcoran GB. Predicting creatinine clearance and renal drug clearance in obese patients from estimated fat-free body mass. *Am J Med* 1988;84:1053–60.
- Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J, Jakob O, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med* 2012;157:471–81.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:51–266.
- Levey AS, Greene T, Kusek J, Beck G. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(155A) [abstract].
- Pieronni L, Delanaye P, Boutton A, Bargnoux AS, Rozet E, Delatour V, et al. A multicentric evaluation of IDMS-traceable creatinine enzymatic assays. *Clin Chim Acta* 2011;412:2070–5.
- Van Biesen W, Vanholder R, Veys N, Verbeke F, Delanghe J, de Bacquer D, et al. The importance of standardization of creatinine in the implementation of guidelines and recommendations for CKD: implications for CKD management programmes. *Nephrol Dial Transplant* 2005;21:77–83.
- Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307–10.
- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038–47.
- Delanaye P, Cohen EP. Formula-based estimates of the GFR: equations variable and uncertain. *Nephron Clin Pract* 2008;110:c48–53.
- Anon. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150.
- Blake GM, Sibley-Allen C, Hilton R, Burnapp L, Moghul MR, Goldsmith D. Glomerular filtration rate in prospective living kidney donors. *Int Urol Nephrol* 2013;45:1445–52.
- Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 1950;29:496–507.
- Delanaye P, Schaeffner E, Ebert N, Cavalier E, Mariat C, Krzesinski JM, et al. Normal reference values for glomerular filtration rate: what do we really know? *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2664–72.
- Poggio ED, Rule AD, Tanchanco R, Arrigain S, Butler RS, Srinivas T, et al. Demographic and clinical characteristics associated with glomerular filtration rates in living kidney donors. *Kidney Int* 2009;75:1079–87.
- van den Brand JA, van Boekel GA, Willems HL, Kiemeneij LA, den HM, Wetzels JF. Introduction of the CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in a Caucasian population. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3176–81.
- Glasscock RJ, Winearls C. An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction? *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1117–21.
- Glasscock RJ, Winearls CG. eGFR: Readjusting its rating. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:867–9.
- Lewis J, Agodoa L, Cheek D, Greene T, Middleton J, O'Connor D, et al. Comparison of cross-sectional renal function measurements in African Americans with hypertensive nephrosclerosis and of primary formulas to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2001;38:744–53.
- Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2140–4.
- Lin J, Knight EL, Hogan ML, Singh AK. A Comparison of Prediction Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate in Adults without Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2573–80.
- Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004;44:84–93.
- Rule AD, Gussak HM, Pond GR, Bergstralh EJ, Stegall MD, Cosio FG, et al. Measured and estimated GFR in healthy potential kidney donors. *Am J Kidney Dis* 2004;43:112–9.
- Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. 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;16:459–66.

- [38] Poggio ED, Nef PC, Wang X, Greene T, Van Lente F, Dennis VW, 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;46:242–52.
- [39] Ibrahim H, Mondress M, Tello A, Fan Y, Koopmeiners J, Thomas W. An alternative formula to the Cockcroft-Gault and the modification of diet in renal disease formulas in predicting GFR in individuals with type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1051–60.
- [40] Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG. Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1791–8.
- [41] Grubb A, Nyman U, Bjork J, Lindstrom V, Rippe B, Sterner G, et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem* 2005;51:1420–31.
- [42] Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, Barthe N, Raffaitin C, Liu C, et al. Estimation of glomerular filtration rate in diabetic subjects: Cockcroft formula or modification of Diet in Renal Disease study equation? *Diabetes Care* 2005;28:838–43.
- [43] 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.
- [44] Verhave JC, Fesler P, Ribstein J, du CG, Mimran A. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. *Am J Kidney Dis* 2005;46:233–41.
- [45] Murata K, Baumann NA, Saenger AK, Larson TS, Rule AD, Lieske JC. Relative Performance of the MDRD and CKD-EPI Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate among Patients with Varied Clinical Presentations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1963–72.
- [46] Eriksen BO, Mathisen UD, Melsom T, Ingebretsen OC, Jenssen TG, Njolstad I, et al. Cystatin C is not a better estimator of GFR than plasma creatinine in the general population. *Kidney Int* 2010;78:1305–11.
- [47] Bjork J, Jones I, Nyman U, Sjostrom P. Validation of the Lund-Malmö. Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equations to estimate glomerular filtration rate in a large Swedish clinical population. *Scand J Urol Nephrol* 2012;46:212–22.
- [48] Buron F, Hadj-Aissa A, Dubourg L, Morelon E, Steghens JP, Ducher M, et al. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplant recipients: performance over time of four creatinine-based formulas. *Transplantation* 2011;92:1005–11.
- [49] Nyman U, Grubb A, Sterner G, Bjork J. The CKD-EPI and MDRD equations to estimate GFR. Validation in the Swedish Lund-Malmö Study cohort. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:129–38.
- [50] Iliadis F, Didangelos T, Ntemka A, Makedou A, Moralidis E, Gotzamani-Psarakou A, et al. Glomerular filtration rate estimation in patients with type 2 diabetes: creatinine- or cystatin C-based equations? *Diabetologia* 2011;54:2987–94.
- [51] Lane BR, Demirjian S, Weight CJ, Larson BT, Poggio ED, Campbell SC. Performance of the chronic kidney disease-epidemiology study equations for estimating glomerular filtration rate before and after nephrectomy. *J Urol* 2010;183:896–901.
- [52] Cirillo M, Lombardi C, Luciano MG, Bilancio G, Anastasio P, De Santo NG. Estimation of GFR: a comparison of new and established equations. *Am J Kidney Dis* 2010;56:802–4.
- [53] Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1003–9.
- [54] Tent H, Rook M, Stevens LA, van Son WJ, van Pelt LJ, Hofker HS, et al. Renal function equations before and after living kidney donation: a within-individual comparison of performance at different levels of renal function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1960–8.
- [55] Teo BW, Xu H, Wang D, Li J, Sinha AK, Shuter B, et al. GFR estimating equations in a multiethnic Asian population. *Am J Kidney Dis* 2011;58:56–63.
- [56] White CA, Akbari A, Doucette S, Fergusson D, Knoll GA. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: is the new chronic kidney disease epidemiology collaboration equation any better? *Clin Chem* 2010;56:474–7.
- [57] Redal-Baigorri B, Stokholm KH, Rasmussen K, Jeppesen N. Estimation of kidney function in cancer patients. *Dan Med Bull* 2011;58:A4236.
- [58] Poge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Sauerbruch T, Woitas RP. Validation of the CKD-EPI formula in patients after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:4104–8.
- [59] Jones GR. Use of the CKD-EPI equation for estimation of GFR in an Australian cohort. *Pathology* 2010;42:487–8.
- [60] Kukla A, El-Shahawi Y, Leister E, Kasiske B, Mauer M, Matas A, et al. GFR-estimating models in kidney transplant recipients on a steroid-free regimen. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1653–61.
- [61] Silveiro SP, Araujo GN, Ferreira MN, Souza FD, Yamaguchi HM, Camargo EG. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation pronouncedly underestimates glomerular filtration rate in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:2353–5.
- [62] Orskov B, Borresen ML, Feldt-Rasmussen B, Ostergaard O, Laursen I, Strandgaard S. Estimating glomerular filtration rate using the new CKD-EPI equation and other equations in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2010;31:53–7.
- [63] Praditpomsilpa K, Townamchai N, Chaiwatanarat T, Tiranathanagul K, Katarawin P, Susantitaphong P, et al. The need for robust validation for MDRD-based glomerular filtration rate estimation in various CKD populations. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2780–5.
- [64] Froissart MC, Rossert J, Houillier P. The new Mayo Clinic equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2005;142:679.
- [65] Srinivas S, Annigeri RA, Mani MK, Rao BS, Kowdle PC, Seshadri R. Estimation of glomerular filtration rate in South Asian healthy adult kidney donors. *Nephrology (Carlton)* 2008;13:440–6.
- [66] Delanaye P, Pottel H, Botev R. Con: Should we abandon the use of the MDRD equation in favour of the CKD-EPI equation? *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1396–403.
- [67] Delanaye P, Mariat C, Moranne O, Cavalier E, Flamant M. L'estimation du débit de filtration glomérulaire en 2012 : quelle valeur ajoutée pour la nouvelle équation CKD-EPI ? *Nephrol Ther* 2012;8:199–205.
- [68] Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;156:785–95.
- [69] Froissart M, Rossert J. Comment estimer la fonction rénale chez le sujet âgé ? *Rev Prat* 2005;55:2223–9.
- [70] Lamb EJ, Wood J, Stowe HJ, O'Riordan SE, Webb MC, Dalton RN. Susceptibility of glomerular filtration rate estimations to variations in creatinine methodology: a study in older patients. *Ann Clin Biochem* 2005;42:11–8.
- [71] 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.
- [72] Flamant M, Haymann JP, Vidal-Petiot E, Letavernier E, Clerici C, Boffa JJ, et al. GFR Estimation Using the Cockcroft-Gault, MDRD Study, and CKD-EPI Equations in the Elderly. *Am J Kidney Dis* 2012;60:847–9.
- [73] Kilbride HS, Stevens PE, Eaglestone G, Knight S, Carter JL, Delaney MP, et al. Accuracy of the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) study and CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) equations for estimation of GFR in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2013;61:57–66.
- [74] Delanaye P, Mariat C, Cavalier E, Krzesinski JM. Indexation du débit de filtration glomérulaire par la surface corporelle : mythe et réalité. *Nephrol Ther* 2009;5:614–22.
- [75] Delanaye P, Mariat C, Cavalier E, Krzesinski JM. Errors induced by indexing glomerular filtration rate for body surface area: reductio ad absurdum. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3593–6.
- [76] Bouquegneau A, Vidal-Petiot E, Vrtovsnik F, Cavalier E, Rorive M, Krzesinski JM, et al. Modification of Diet in Renal Disease versus Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation to estimate glomerular filtration rate in obese patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(Suppl. 4):iv122–30.
- [77] Stevens LA, Clayton MA, Schmid CH, Chen J, Horio M, Imai E, et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. *Kidney Int* 2011;79:555–62.
- [78] Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Tsukamoto Y, et al. Modification of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation for Japan. *Am J Kidney Dis* 2007;50:927–37.
- [79] Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2937–44.
- [80] Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S. Modification of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation for Japanese: accuracy and use for population estimates. *Am J Kidney Dis* 2010;56:32–8.
- [81] Mariat C, Alamartine E, Afiani A, Thibaudin L, Laurent B, Berthoux P, et al. Predicting glomerular filtration rate in kidney transplantation: are the K/DOQI guidelines applicable? *Am J Transplant* 2005;5:2698–703.
- [82] Bosma RJ, Doorenbos CR, Stegeman CA, van der Heide JJ, Navis G. Predictive performance of renal function equations in renal transplant recipients: an analysis of patient factors in bias. *Am J Transplant* 2005;5:2193–203.
- [83] Gaspari F, Ferrari S, Stucchi N, Centemeri E, Carrara F, Pellegrino M, et al. Performance of different prediction equations for estimating renal function in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:1826–35.
- [84] Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int* 2006;69:399–405.
- [85] Raju DL, Grover VK, Shoker A. Limitations of glomerular filtration rate equations in the renal transplant patient. *Clin Transplant* 2005;19:259–68.
- [86] Poge U, Gerhardt T, Palmedo H, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. MDRD equations for estimation of GFR in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5:1306–11.
- [87] Poge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Palmedo H, Klehr HU, Sauerbruch T, et al. Prediction of glomerular filtration rate in renal transplant recipients: cystatin C or modification of diet in renal disease equation? *Clin Transplant* 2006;20:200–5.
- [88] Poggio ED, Wang X, Weinstein DM, Issa N, Dennis VW, Braun WE, et al. Assessing glomerular filtration rate by estimation equations in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2006;6:100–8.
- [89] White C, Akbari A, Hussain N, Dinh L, Filler G, Lepage N, et al. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: a comparison between serum creatinine and cystatin C-based methods. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3763–70.
- [90] Maillard N, Mariat C, Bonneau C, Mehdi M, Thibaudin L, Laporte S, et al. Cystatin C-based equations in renal transplantation: moving toward a better glomerular filtration rate prediction? *Transplantation* 2008;85:1855–8.

- [91] Masson I, Flamant M, Maillard N, Rule AD, Vrtovsni F, Peraldi MN, et al. MDRD versus CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2013;95:1211–7.
- [92] Bargnoux AS, Servel AC, Pieroni L, Dupuy AM, Badiou S, Garrigue V, et al. Accuracy of GFR predictive equations in renal transplantation: Validation of a new turbidimetric cystatin C assay on Architect c8000(R). *Clin Biochem* 2012;45:151–3.
- [93] Maillard N, Alamartine E, Berthoux F, Delanaye P, Mariat C. On the demanding necessity of properly evaluating renal graft function in clinical trials. *Transpl Int* 2009;22:247–8.
- [94] Delanaye P, Nellessen E, Grosch S, Depas G, Cavalier E, Defraigne JO, et al. Creatinine-based formulae for the estimation of glomerular filtration rate in heart transplant recipients. *Clin Transplant* 2006;20:596–603.
- [95] Gerhardt T, Poge U, Stoffel-Wagner B, Ahrendt M, Wolff M, Spengler U, et al. Estimation of glomerular filtration rates after orthotopic liver transplantation: Evaluation of cystatin C-based equations. *Liver Transpl* 2006;12:1667–72.
- [96] Gonwa TA, Jennings L, Mai ML, Stark PC, Levey AS, Klintmalm GB. Estimation of glomerular filtration rates before and after orthotopic liver transplantation: evaluation of current equations. *Liver Transpl* 2004;10:301–9.
- [97] Segarra A, de la Torre J, Ramos N, Quiroz A, Garjau M, Torres I, et al. Assessing glomerular filtration rate in hospitalized patients: a comparison between CKD-EPI and four cystatin C-based equations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2411–20.
- [98] Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1985;45:97–101.
- [99] Tenstad O, Roald AB, Grubb A, Aukland K. Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. *Scand J Clin Lab Invest* 1996;56:409–14.
- [100] Jacobsson B, Lignelid H, Bergerheim US. Transthyretin and cystatin C are catabolized in proximal tubular epithelial cells and the proteins are not useful as markers for renal cell carcinomas. *Histopathology* 1995;26:559–64.
- [101] Kaseda R, Iino N, Hosojima M, Takeda T, Hosaka K, Kobayashi A, et al. Megalin-mediated endocytosis of cystatin C in proximal tubule cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;357:1130–4.
- [102] van Rossum LK, Zietse R, Vulto AG, de Rijke YB. Renal extraction of cystatin C vs 125I-iothalamate in hypertensive patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1253–6.
- [103] Delanaye P, Cavalier E, Chapelle JP, Krzesinski JM, Froissart M. Renal extraction of cystatin C. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3333.
- [104] Grubb AO. Cystatin C – properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem* 2000;35:63–99.
- [105] Galteau MM, Guyon M, Gueguen R, Siest G. Determination of serum cystatin C: biological variation and reference values. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:850–7.
- [106] Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004;65:1416–21.
- [107] Finney H, Newman DJ, Thakkar H, Fell JM, Price CP. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Arch Dis Child* 2000;82:71–5.
- [108] Finney H, Newman DJ, Price CP. Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann Clin Biochem* 2000;37(Pt 1):49–59.
- [109] Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992;38:1933–53.
- [110] Vinge E, Lindergard B, Nilsson-Ehle P, Grubb A. Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:587–92.
- [111] Macdonald J, Marcora S, Jibani M, Roberts G, Kumwenda M, Glover R, et al. GFR estimation using cystatin C is not independent of body composition. *Am J Kidney Dis* 2006;48:712–9.
- [112] Delanaye P, Cavalier E, Radermecker RP, Paquot N, Depas G, Chapelle JP, et al. Cystatin C or Creatinine for Detection of Stage 3 Chronic Kidney Disease in Anorexia Nervosa. *Nephron Clin Pract* 2008;110:c158–63.
- [113] Bjarnadottir M, Grubb A, Olafsson I. Promoter-mediated, dexamethasone-induced increase in cystatin C production by HeLa cells. *Scand J Clin Lab Invest* 1995;55:617–23.
- [114] Bokenkamp A, van Wijk JA, Lentze MJ, Stoffel-Wagner B. Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and beta2-microglobulin concentrations. *Clin Chem* 2002;48:1123–6.
- [115] Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta* 2000;300:83–95.
- [116] Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clin Chem* 2001;47:2055–9.
- [117] den Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A. Is cystatin C a marker of glomerular filtration rate in thyroid dysfunction? *Clin Chem* 2003;49:1558–9.
- [118] Wiesli P, Schwegler B, Spinaz GA, Schmid C. Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function. *Clin Chim Acta* 2003;338:87–90.
- [119] Randers E, Kornerup K, Erlandsen EJ, Hasling C, Danielsen H. Cystatin C levels in sera of patients with acute infectious diseases with high C-reactive protein levels. *Scand J Clin Lab Invest* 2001;61:333–5.
- [120] Kitamura H, Kamon H, Sawa S, Park SJ, Katunuma N, Ishihara K, et al. IL-6-STAT3 controls intracellular MHC class II alpha beta dimer level through cathepsin S activity in dendritic cells. *Immunity* 2005;23:491–502.
- [121] Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Li L, Beck GJ, Joffe MM, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int* 2009;75:652–60.
- [122] Ichihara K, Saito K, Itoh Y. Sources of variation and reference intervals for serum cystatin C in a healthy Japanese adult population. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1232–6.
- [123] Knight DR, Trainer TD. Negligible effect of bilirubin on serum creatinine measurement by the kinetic Jaffé method. *Clin Chem* 1978;24:1851–2.
- [124] Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindstrom V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:1619–21.
- [125] Delanaye P, Pieroni L, Abshoff C, Lutteri L, Chapelle JP, Krzesinski JM, et al. Analytical study of three cystatin C assays and their impact on cystatin C-based GFR-prediction equations. *Clin Chim Acta* 2008;398:118–24.
- [126] Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C – a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics* 1998;101:875–81.
- [127] Tan GD, Lewis AV, James TJ, Altmann P, Taylor RP, Levy JC. Clinical usefulness of cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes: reproducibility and accuracy compared with standard measures and iothexol clearance. *Diabetes Care* 2002;25:2004–9.
- [128] Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2024–31.
- [129] Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson LO. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64:25–30.
- [130] Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol* 2003;18:981–5.
- [131] Le Bricon T, Thervet É, Froissart M, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, et al. Plasma cystatin C is superior to 24-h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. *Clin Chem* 2000;46:1206–7.
- [132] Sjostrom P, Tidman M, Jones I. Determination of the production rate and non-renal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans. *Scand J Clin Lab Invest* 2005;65:111–24.
- [133] MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Thomas MC, Premaratne E, Panagiotopoulos S, Smith TJ, et al. Estimating glomerular filtration rate in diabetes: a comparison of cystatin-C and creatinine-based methods. *Diabetologia* 2006;49:1686–9.
- [134] Bouvet Y, Bouissou F, Coulais Y, Seronie-Vivien S, Tafani M, Decramer S, et al. GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1299–306.
- [135] Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, Paradis G, Grey V, Lau S, et al. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *Am J Kidney Dis* 2006;48:221–30.
- [136] Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y, et al. Improved GFR estimation by combined creatinine and cystatin C measurements. *Kidney Int* 2007;72:1535–42.
- [137] Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008;51:395–406.
- [138] Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, Moxey-Mims M, Dharnidharka VR, Warady BA, et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int* 2012;82:445–53.
- [139] Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012;367:20–9.
- [140] Masson I, Maillard N, Tack I, Thibaudin L, Dubourg L, Delanaye P, et al. GFR Estimation Using Standardized Cystatin C in Kidney Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis* 2013;61:279–84.
- [141] Anon. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl. 3):S1–55.
- [142] Schwartz GJ, Haycock GB, Spitzer A. Plasma creatinine and urea concentration in children: normal values for age and sex. *J Pediatr* 1976;88:828–30.
- [143] Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Brodehl J. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. *Pediatr Nephrol* 1998;12:125–9.
- [144] Filler G, Priem F, Lepage N, Sinha P, Vollmer I, Clark H, et al. Beta-trace protein, cystatin C, beta(2)-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin Chem* 2002;48:729–36.
- [145] Filler G, Pham-Huy A. Cystatin C should be measured in pediatric renal transplant patients! *Pediatr Transplant* 2002;6:357–60.
- [146] Helin I, Axenram M, Grubb A. Serum cystatin C as a determinant of glomerular filtration rate in children. *Clin Nephrol* 1998;49:221–5.
- [147] Pham-Huy A, Leonard M, Lepage N, Halton J, Filler G. Measuring glomerular filtration rate with cystatin C and beta-trace protein in children with spina bifida. *J Urol* 2003;169:2312–5.
- [148] Samyn M, Cheeseman P, Bevis L, Taylor R, Samaroo B, Buxton-Thomas M, et al. Cystatin C, an easy and reliable marker for assessment of renal dysfunction in children with liver disease and after liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:344–9.
- [149] Filler G, Priem F, Vollmer I, Gellermann J, Jung K. Diagnostic sensitivity of serum cystatin for impaired glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol* 1999;13:501–5.

- [150] Krieser D, Rosenberg AR, Kainer G, Naidoo D. The relationship between serum creatinine, serum cystatin C and glomerular filtration rate in pediatric renal transplant recipients: a pilot study. *Pediatr Transplant* 2002;6:392–5.
- [151] Martini S, Prevot A, Mosig D, Werner D, van Melle G, Guignard JP. Glomerular filtration rate: measure creatinine and height rather than cystatin C! *Acta Paediatr* 2003;92:1052–7.
- [152] Stickler D, Cole B, Hock K, Hruska KA, Scott MG. Correlation of plasma concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. *Clin Chem* 1998;44:1334–8.
- [153] Willems HL, Hilbrands LB, van de Calseyde JF, Monnens LA, Swinkels DW. Is serum cystatin C the marker of choice to predict glomerular filtration rate in paediatric patients? *Ann Clin Biochem* 2003;40:60–4.
- [154] Bacchetta J, Cochat P, Rognant N, Ranchin B, Hadj-Aissa A, Dubourg L. Which creatinine and cystatin C equations can be reliably used in children? *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:552–60.
- [155] Harman G, Akbari A, Hiremath S, White CA, Ramsay T, Kokolo MB, et al. Accuracy of cystatin C-based estimates of glomerular filtration rate in kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:741–57.
- [156] Delanaye P, Nellessen E, Cavalier E, Depas G, Grosch S, Defraigne JO, et al. Is cystatin C useful for the detection and the estimation of low glomerular filtration rate in heart transplant patients? *Transplantation* 2007;83:641–4.
- [157] Wasen E, Suominen P, Isoaho R, Mattila K, Virtanen A, Kivela SL, et al. Serum cystatin C as a marker of kidney dysfunction in an elderly population. *Clin Chem* 2002;48:1138–40.
- [158] Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2001;37:79–83.
- [159] O'Riordan SE, Webb MC, Stowe HJ, Simpson DE, Kandarpa M, Coakley AJ, et al. Cystatin C improves the detection of mild renal dysfunction in older patients. *Ann Clin Biochem* 2003;40:648–55.
- [160] Burkhardt H, Bojarsky G, Gladisch R. Diagnostic efficiency of cystatin C and serum creatinine as markers of reduced glomerular filtration rate in the elderly. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:1135–8.
- [161] Matsushita K, van d V, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073–81.

Pour en savoir plus

Delanaye P, Mariat C. The applicability of eGFR equations to different populations. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:513–22.

Séronie-Vivien S, Delanaye P, Pieroni L, Mariat C, Froissart M, Cristol JP. Cystatin C : point d'étape et perspectives. *Ann Biol Clin (Paris)* 2008;66:301–23.

Smith HW. The kidney: Structure and function in health and disease. New York, Oxford University Press Inc, 1951.

Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function - Measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354:2473–83.

Björk J, Grubb A, Sterner G, Nyman U. Revised equations for estimating glomerular filtration rate based on the Lund-Malmö Study cohort. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:232–9.

Soares AA, Eyff TF, Campani RB, Ritter L, Weinert LS, Camargo JL, Silveiro SP. Performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations in healthy South Brazilians. *Am J Kidney Dis* 2010;55:1162–3.

Tent H, Waanders F, Krikken JA, Heerspink HJ, Stevens LA, Laverman GD, Navis G. Performance of MDRD study and CKD-EPI equations for long-term follow-up of nondiabetic patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27 Suppl 3:iii89–95.

Camargo EG, Soares AA, Detanico AB, Weinert LS, Veronese FV, Gomes EC, Silveiro SP. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation is less accurate in patients with Type 2 diabetes when compared with healthy individuals. *Diabet Med* 2011;28:90–5.

van Deventer HE, George JA, Paiker JE, Becker PJ, Katz IJ. Estimating glomerular filtration rate in black South Africans by use of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations. *Clin Chem* 2008;54:1197–202.

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com