

## Cystatin C–Based Equation to Estimate GFR without the Inclusion of Race and Sex

*H. Pottel, J. Björk, AD. Rule, N Ebert, BO. Eriksen, L. Dubourg, E. Vidal-Petiot, A. Grubb, M. Hansson, E.J. Lamb., K. Littmann, C. Mariat, T. Melsom, E. Schaeffner, P-O. Sundin, A. Åkesson., A. Larsson, E. Cavalier, JB. Bukabau, EK. Sumaili, E. Yayo, D. Monnet, M. Flamant., U. Nyman, and P. Delanaye,*

**Publication:** Cystatin C–Based Equation to Estimate GFR without the Inclusion of Race and Sex : N Engl J Med, 2023;388(4):333-343. doi: 10.1056/NEJMoa2203769

**Mots-clés :** Débit filtration glomérulaire – créatinine sérique – cystatine C

### Introduction

L'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) reste une donnée centrale pour le diagnostic et le suivi de la maladie rénale chronique (MRC). La mesure du DFG par une technique de référence n'est pas disponible dans tous les centres. Aujourd'hui, la créatinine sérique reste le biomarqueur sanguin le plus utilisé pour estimer le DFG. Différentes formules basées sur cette créatinine sérique sont disponibles. Actuellement, la formule CKD-EPI est recommandée au niveau international par les KDIGO. Aux USA, cette formule CKD-EPI a été récemment modifiée en 2021 afin que le facteur « racial » n'apparaisse plus. Cette nouvelle équation est cependant moins performante dans la population européenne, sans apporter de gain majeur dans les populations noires en Europe ou en Afrique. Une autre équation basée sur la créatinine a été proposée par un consortium européen en 2021 (EKFC pour « European Kidney Function Consortium»). Cette équation a l'avantage de présenter une performance constante à partir de l'âge de deux ans jusqu'à un âge avancé. Cette équation prend en compte la relation particulière du DFG mesuré avec l'âge en population saine. En effet, le DFG reste constant (et aux environ de 107 mL/min/173m<sup>2</sup>) jusqu'à 40 ans, puis il diminue progressivement (sénescence rénale), alors que les concentrations « normales » de créatinine restent relativement constantes entre 25 et 90 ans (avant 25 ans, les valeurs de créatinine varient avec l'âge, vu la croissance). Dans l'équation EKFC, une donnée centrale réside dans l'établissement d'une valeur « Q », qui représente la valeur médiane de la créatinine plasmatique dans une population donnée. En population blanche européenne, la valeur de Q est de 0.9 mg/dL pour les hommes et de 0.7 mg/dL pour les femmes. D'autres valeurs de Q peuvent être nécessaires dans d'autres populations (en Afrique par exemple). Un autre avantage de l'équation EKFC, telle qu'elle a été développée, est qu'elle peut être théoriquement appliquée, telle quelle, pour un autre biomarqueur que la créatinine, pour autant qu'une valeur Q spécifique au biomarqueur puisse être définie. C'est ce que les auteurs de EKFC ont réalisé

dans la présente étude avec la cystatine C. Cette équation a notamment été comparée à l'équation CKD-EPI basée sur la cystatine C qui incluait l'âge et le sexe comme variables.

### **Méthodes**

Les auteurs ont développé et validé l'équation EKFC basée sur la cystatine C en plusieurs étapes. Tout d'abord, ils ont défini une valeur Q pour la cystatine C en se basant sur des données suédoises de population générale (n=227,643). Les auteurs ont remarqué que les valeurs médianes de cystatine avaient tendance à augmenter avec l'âge, après 50 ans, ce qui nécessitait donc une correction de Q en fonction de l'âge (après 50 ans,  $Q=Q+0.005 \times (\text{âge}-50)$ ). Ensuite, les auteurs ont constaté que les valeurs normales de cystatine C variaient très peu entre les hommes et les femmes ( $Q=0.79$  pour les femmes et  $0.86$  pour les hommes). Ils ont dès lors proposé d'utiliser la valeur Q de  $0.83$  mg/L pour les deux sexes, ce qui rendait l'équation indépendante du sexe, sans perte significative de performance. L'étape suivante a consisté en une confirmation de l'absence d'influence de la race sur la concentration de cystatine C. Ceci a été réalisé par une analyse « matchée » à partir de données parisiennes démontrant que, pour un même niveau de DFG, un âge, un sexe et un indice de masse corporelle semblables, les sujets noirs et blancs présentaient une même concentration de cystatine C (alors que la concentration de créatinine était bien différente).

La dernière étape était de tester la performance de cette nouvelle équation EKFC, ce qui a pu être réalisé dans diverses populations, ayant bénéficié d'une mesure de DFG par une méthode de référence et d'une mesure de cystatine C standardisée : population blanche européenne (Europe + Paris : 7,727+2,646), population blanche américaine (n=1,059), population noire européenne (Paris) (n=858) et population noire africaine (n=508).

### **Résultats**

Les résultats apparaissent cohérents dans les différentes cohortes. L'équation EKFC basée sur la cystatine C a une meilleure performance que l'équation CKD-EPI basée sur la cystatine C, alors que moins de variables sont nécessaires dans EKFC. L'équation EKFC basée sur la cystatine C présente une performance équivalente à l'équation EKFC basée sur la créatinine (elle-même, bien meilleure que CKD-EPI basée sur la créatinine, surtout dans sa version de 2021). Enfin, la moyenne obtenue à partir des équations EKFC basées sur la créatinine et la cystatine C présente une meilleure performance que chaque équation prise isolément (par ailleurs, cette équation EKFC « combinée » a aussi une meilleure performance que l'équation combinée CKD-EPI).

### **Points forts**

Un grand nombre de données dans diverses populations avec un DFG mesuré par différentes méthodes de référence reconnues et une mesure calibrée de la créatinine et standardisée de la cystatine C. L'étude confirme l'intérêt de la cystatine C pour l'estimation du DFG qui fait fit de toute variable raciale, mais l'étude démontre que la variable sexe n'est pas nécessaire non plus avec la cystatine C. Ceci pourrait avoir un intérêt majeur dans différentes populations spécifiques, comme la population transgenre. L'équation EKFC est la même pour la créatinine et la cystatine C, seules les valeurs de Q changent.

### Points faibles

La formule doit être étudiée et validée dans d'autres populations comme la population noire américaine et les populations asiatiques. Contrairement à l'équation EKFC basée sur la créatinine qui est validée chez l'enfant et l'adolescent, l'équation EKFC basée sur la cystatine n'a, pour le moment, pas encore été testée en pédiatrie.

**Dr Pierre DELANAYE pour la commission Néphrologie clinique de la SFNDT**

### Equation EKFC

$$\text{EKFC} - \text{eGFR} = 107.3 / [\text{Biomarker}/\text{Q}]^\alpha \times [0.990^{(\text{Age}-40)} \text{ if age } >40 \text{ years}],$$

with  $\alpha = 0.322$  when biomarker/Q is less than 1  
and  $\alpha = 1.132$  when biomarker/Q is 1 or more.

Q pour la cystatine C (mg/L)

Q' = 0.83 mg/L jusqu'à 50 ans

Q' = 0.83 + 0.005 x (Age - 50)

Q pour la créatinine (en mg/dL)