

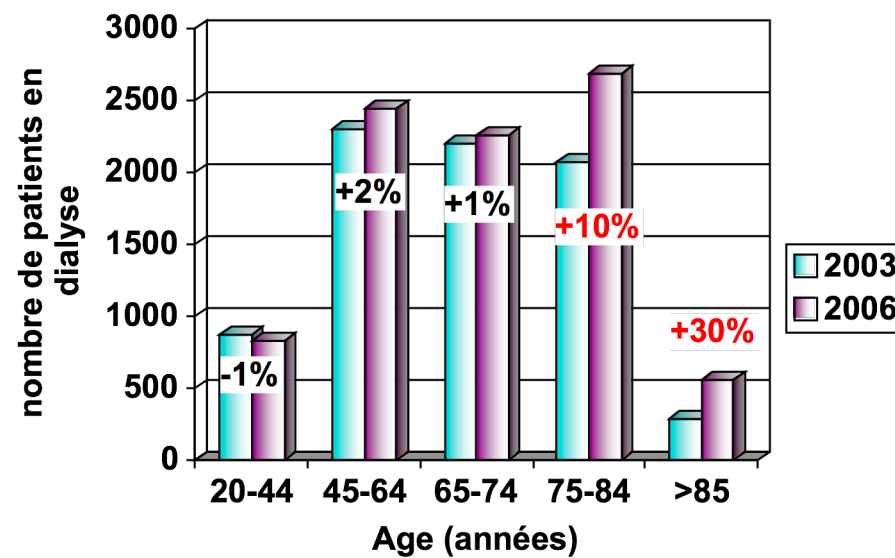
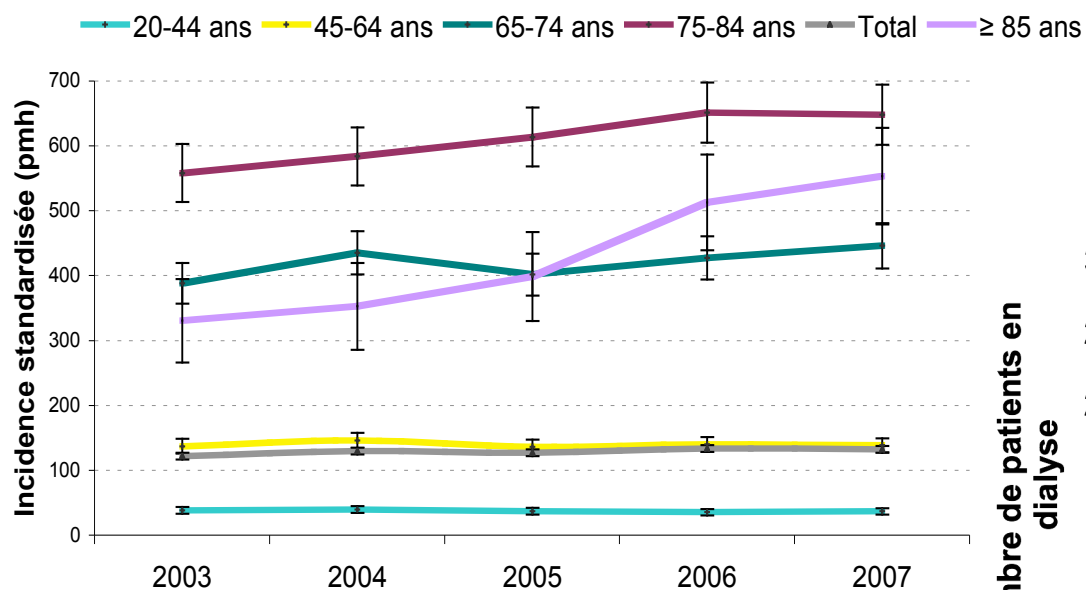
Estimation du Débit de Filtration Glomérulaire chez le Sujet Agé

Marc Froissart

Département de Physiologie, HEGP et INSERM U1018



IRT... des patients de plus en plus agés...



Rapport Rein 2007

Prévalence de la MRC

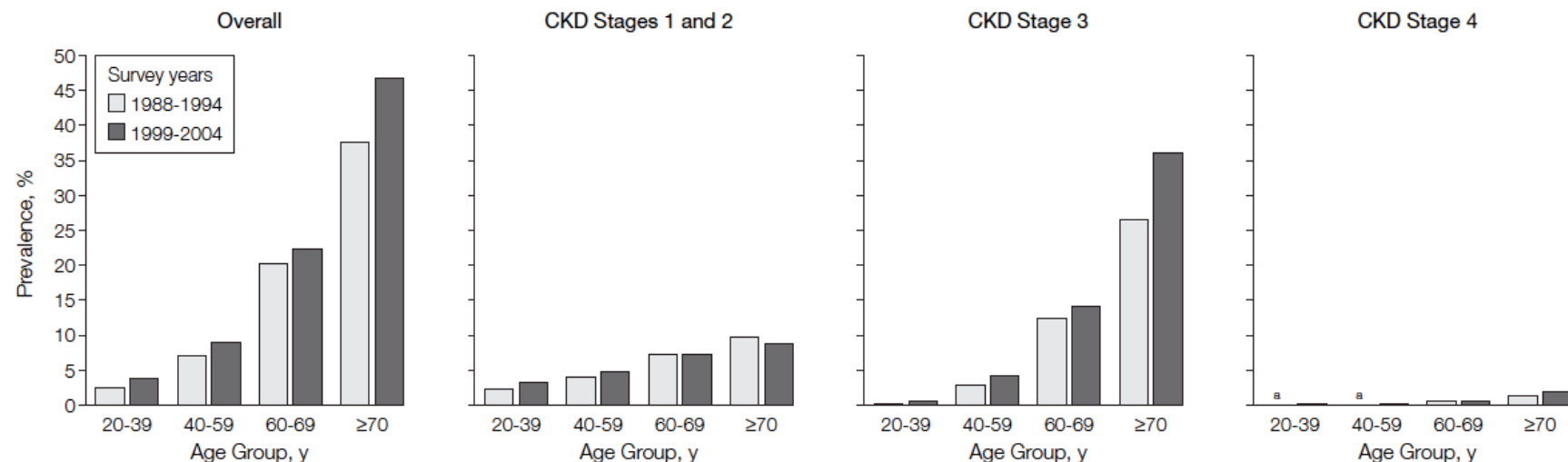
Coresh J, JAMA 2007; 298: 2038

Table 3. Prevalence of Chronic Kidney Disease (CKD) Stages in US Adults Aged 20 Years or Older Based on NHANES 1988-1994 and NHANES 1999-2004

CKD Stage ^a	Prevalence, % (95% CI)		Prevalence Ratio for NHANES 1999-2004 to 1988-1994 (95% CI)	Estimated No. of US Adults in 2000, No. in Millions (95% CI)
	NHANES 1988-1994	NHANES 1999-2004		
1	1.71 (1.28-2.18)	1.78 (1.35-2.25)	1.05 (0.85-1.30)	3.6 (2.7-4.5)
2	2.70 (2.17-3.24)	3.24 (2.61-3.88)	1.21 (1.03-1.41)	6.5 (5.2-7.8)
3	5.42 (4.89-5.95)	7.69 (7.02-8.36)	1.42 (1.25-1.62)	15.5 (14.1-16.8)
4	0.21 (0.15-0.27)	0.35 (0.25-0.45)	1.70 (1.11-2.51)	0.7 (0.5-0.9)
5	NA	NA	NA	NA
Total	10.03 (9.16-10.91)	13.07 (12.04-14.10)	1.30 (1.19-1.43)	26.3 (24.2-28.3)

Abbreviations: CI, confidence interval; NA, data not included because patients with CKD stage 5 were excluded; NHANES, National Health and Nutrition Examination Surveys.
^a Defined based on standard criteria¹: stage 1, persistent albuminuria with glomerular filtration rate (GFR) higher than 90 mL/min/1.73 m²; stage 2, persistent albuminuria with GFR of 60 to 89 mL/min/1.73 m²; stage 3, GFR of 30 to 59 mL/min/1.73 m²; stage 4, GFR of 15 to 29 mL/min/1.73 m². The age-adjusted prevalence rates for CKD stages 1, 2, 3, and 4 in 1988-1994 adjusted to the 1999-2004 age distribution in Table 1 are 1.7%, 2.8%, 5.6%, and 0.2%, respectively, for a total of 10.3%.

Figure 2. Prevalence of Chronic Kidney Disease (CKD) Stages by Age Group in NHANES 1988-1994 and 1999-2004



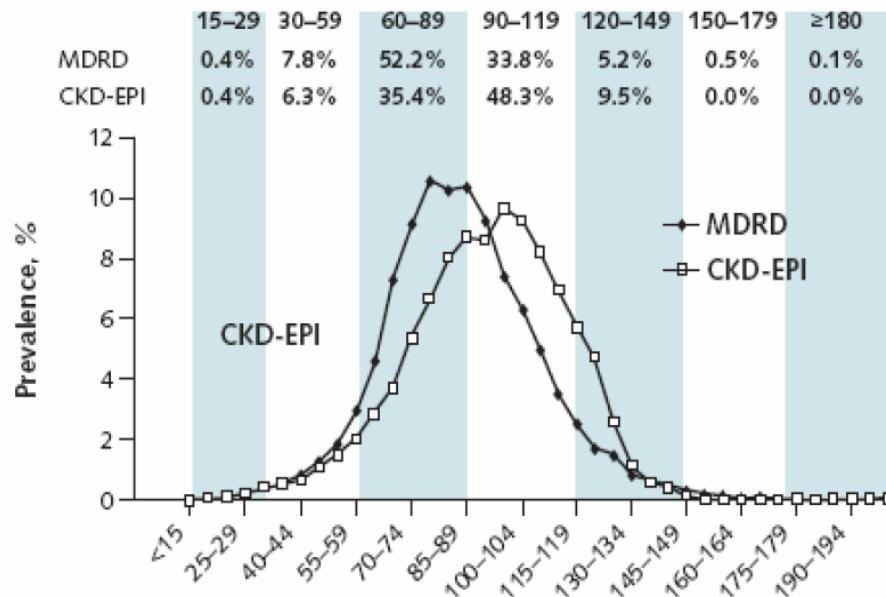
NHANES indicates National Health and Nutrition Examination Surveys.

Prévalence de la MRC

Levey AS, *Ann Intern Med* 2009; 150:604

Appendix Table 9. Prevalence of CKD in NHANES 1999-2006 and 2000 U.S. Population Estimates using CKD-EPI and MDRD Study Equations to Estimate GFR

CKD Stage	CKD-EPI		MDRD Study	
	% (95% CI)	N (1000's) (95% CI)	% (95% CI)	N (1000's) (95% CI)
All				
Stages 1-4	11.52 (10.62 – 12.43)	23,157 (21,340 – 24,978)	13.1 (12.07 – 14.04)	26,247 (24,264 – 28,223)
Stage 1	2.24 (1.74 – 2.77)	4,509 (3,487 – 5,575)	1.7 (1.31 – 2.12)	3,412 (2,624 – 4,255)
Stage 2	2.56 (2.05 – 3.07)	5,145 (4,124 – 6,160)	3.2 (2.59 – 3.81)	6,443 (5,212 – 7,650)
Stage 3	6.32 (5.79 – 6.86)	12,702 (11,636 – 13,775)	7.8 (7.15 – 8.46)	15,687 (14,364 – 16,992)
Stage 4	0.40 (0.29 – 0.50)	801 (587 – 1,013)	0.4 (0.26 – 0.44)	705 (519 – 892)



Europe

HUNT II (2nd Health Survey of Nord-Trøndelag) MDRD-eGFR < 60 :

- 7.1% population générale
- 13.3% chez les + de 60 ans

Hallan S, *NDT* 2006; 21:1525

3 Cités (CKD-EPI eGFR, proteinurie) chez les plus de 65 ans : 16.3%

Stengel B, *ASN* 2009

eGFR et Sujet Agé : les questions...

Sujet Agé

Effet âge dans
les formules
(pente)

Effet âge et production
endogène du traceur
(Sarcopénie, Inflammation)

Effet âge et
fonction FG
(normes)

DFG

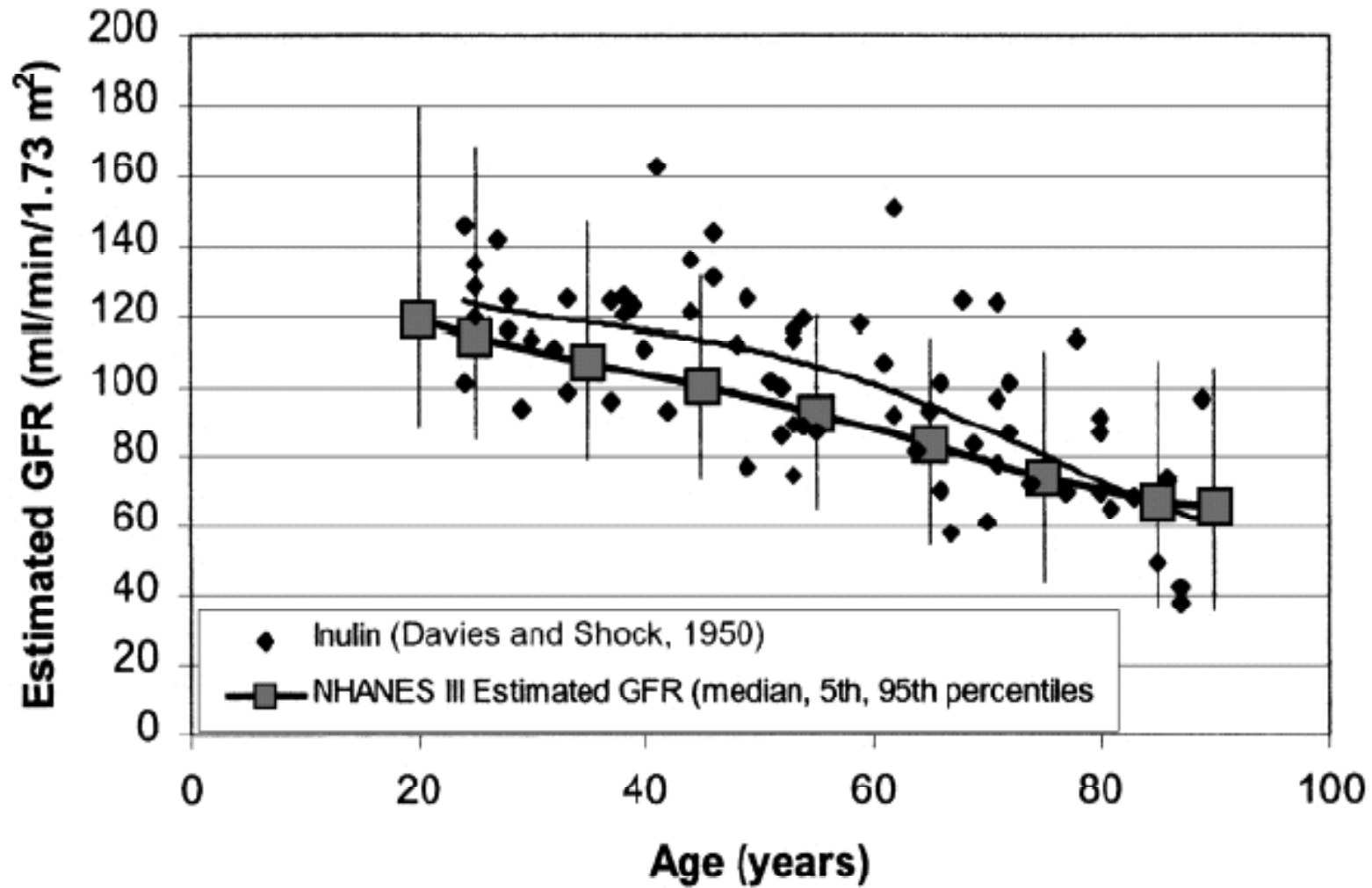
Adéquation
eGFR/mGFR
(développement-
validation)

Qualité du traceur:
Créatinine Cystatine
(standardisation)

Effet seuil de la
classification
MRC (<60?)

Estimation

Valeurs normales de l'adulte?



Kidney donors

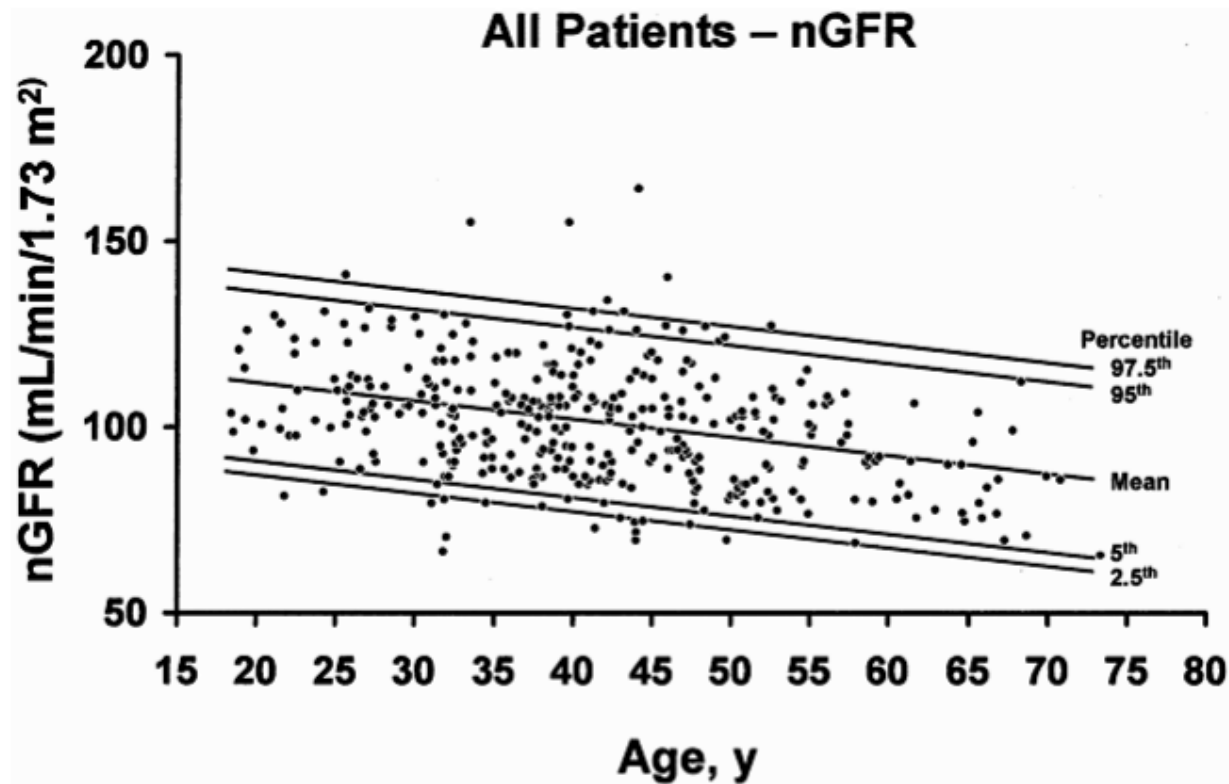


Fig 2. Normalized GFR by age in 365 potential donors. Estimated 2.5th, 5th, mean, 95th, and 97.5th percentiles at the age of 20 years are 87, 91, 111, 136, and 141 mL/min/1.73 m², respectively. Normalized GFR declined at an estimated rate of 4.9 mL/min/1.73 m²/decade.

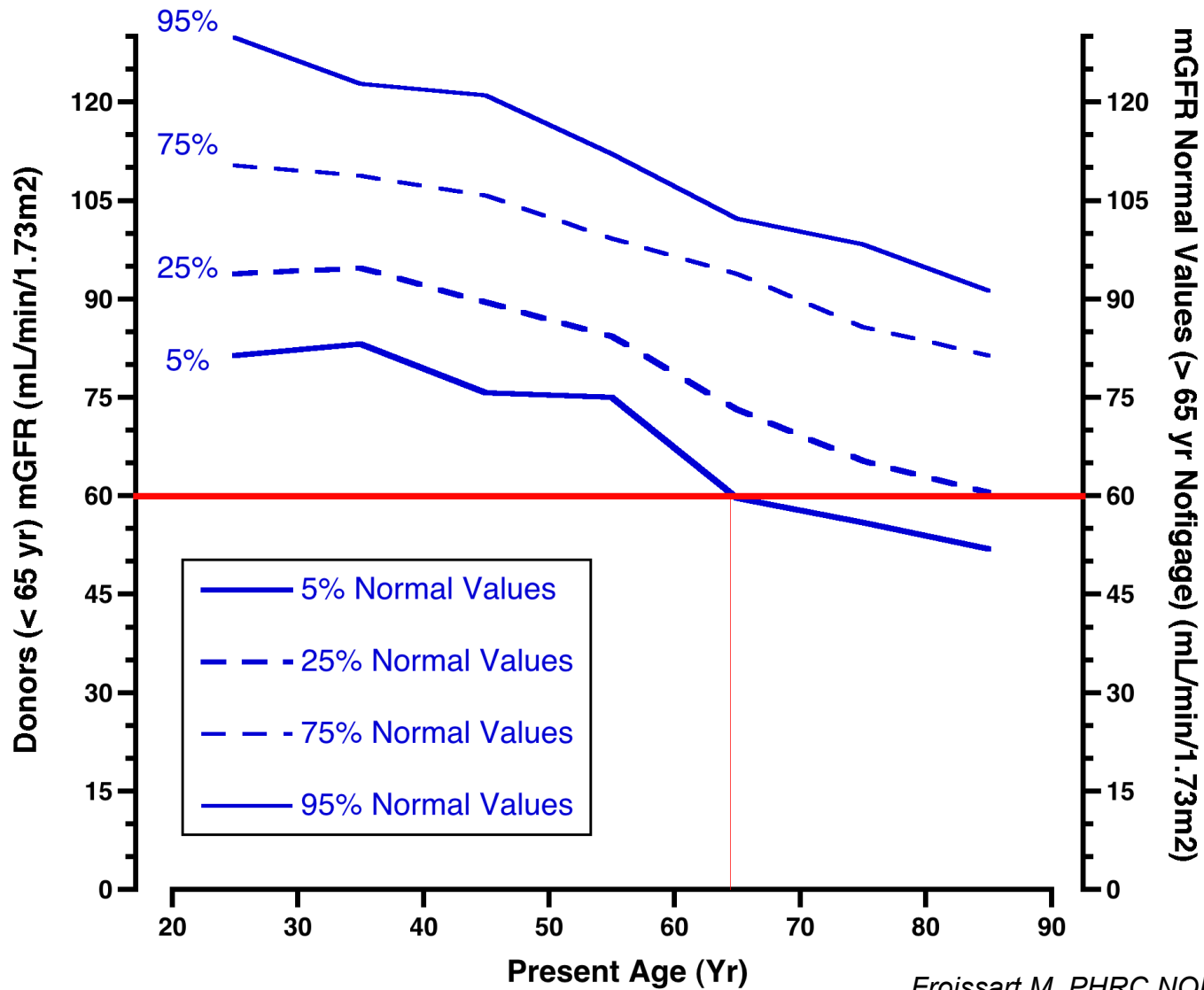
PHRC National NOFIGAGE

NOrmes de FIltration Glomérulaire du sujet AGE

- Multicentrique
- 250 volontaires sains de 65 à 90 ans des 2 sexes
 - 3 sites de mesure de DFG 51Cr-EDTA (HEGP, Tenon, Bichat)
- Initiation : juillet 2006
- Etat d'avancement printemps : 160 sujets
 - On recherche des sujets > 75 ans
- Contact / Inclusions :
 - CEC: Cedric Gauci : Tel: 01 56 09 23 50 Fax: 01 56 09 26 75
cedric.gauci@egp.aphp.fr
<http://web.me.com/cedricgauci/Nofigage/Bienvenue.html>

NOFIGAGE Study
Intermediate Analysis (> 65 yr old)
Pooled with data from potential donors (< 65 yr old)

(N = 439)



eGFR et Sujet Agé : les questions...

Sujet Agé

Effet âge dans
les formules
(pente)

Effet âge et production
endogène du traceur
(Sarcopénie, Inflammation)

Effet âge et
fonction FG
(normes)

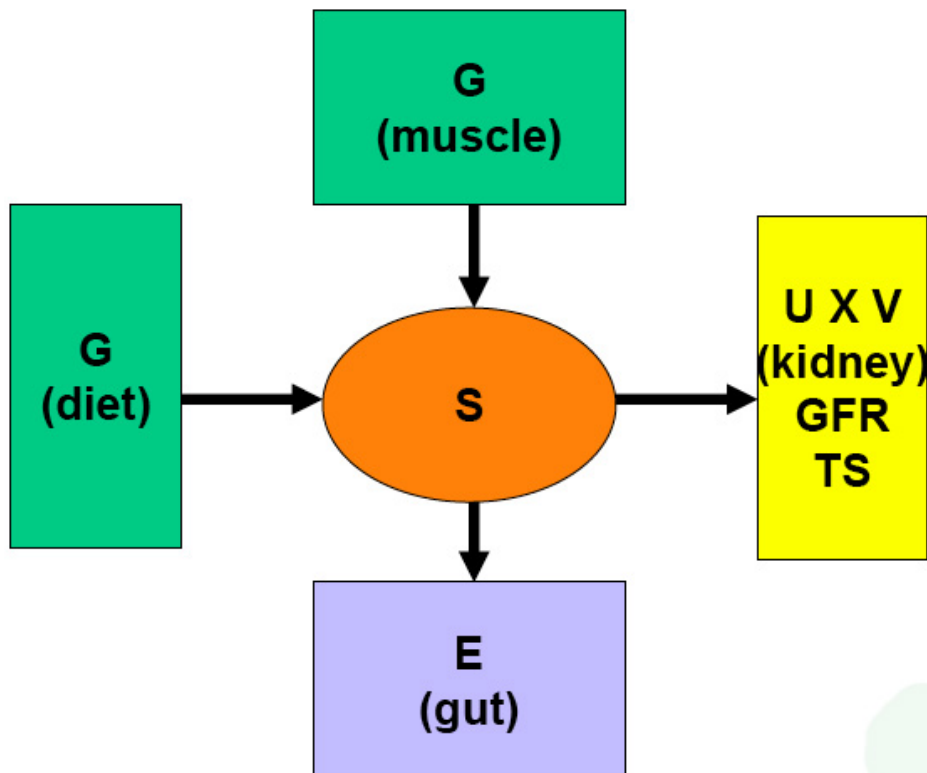
DFG

Adéquation
eGFR/mGFR
(développement-
validation)

Qualité du traceur:
Créatinine Cystatine
(standardisation)

Effet seuil de la
classification
MRC (<60?)

Estimation



Scr à l'état d'équilibre est la résultante de:

Génération = Excrétion

$$Gcr = (Ucr \times V) + Ecr$$

Excrétion urinaire:

$$Ucr \cdot V = (GFR \cdot Scr) + Tcr$$

$$GFR = \frac{Gcr - TScr - Ecr}{Scr}$$

Gcr # Age, Sex, Ethnicity
Anthropometry

$$\ln GFR \sim \ln Scr, (\ln) Age, Sex, Ethnicity$$

eGFR et Sujet Agé : les questions...

Sujet Agé

Effet âge dans
les formules
(pente)

Effet âge et production
endogène du traceur
(Sarcopénie, Inflammation)

Effet âge et
fonction FG
(normes)

DFG

Adéquation
eGFR/mGFR
(développement-
validation)

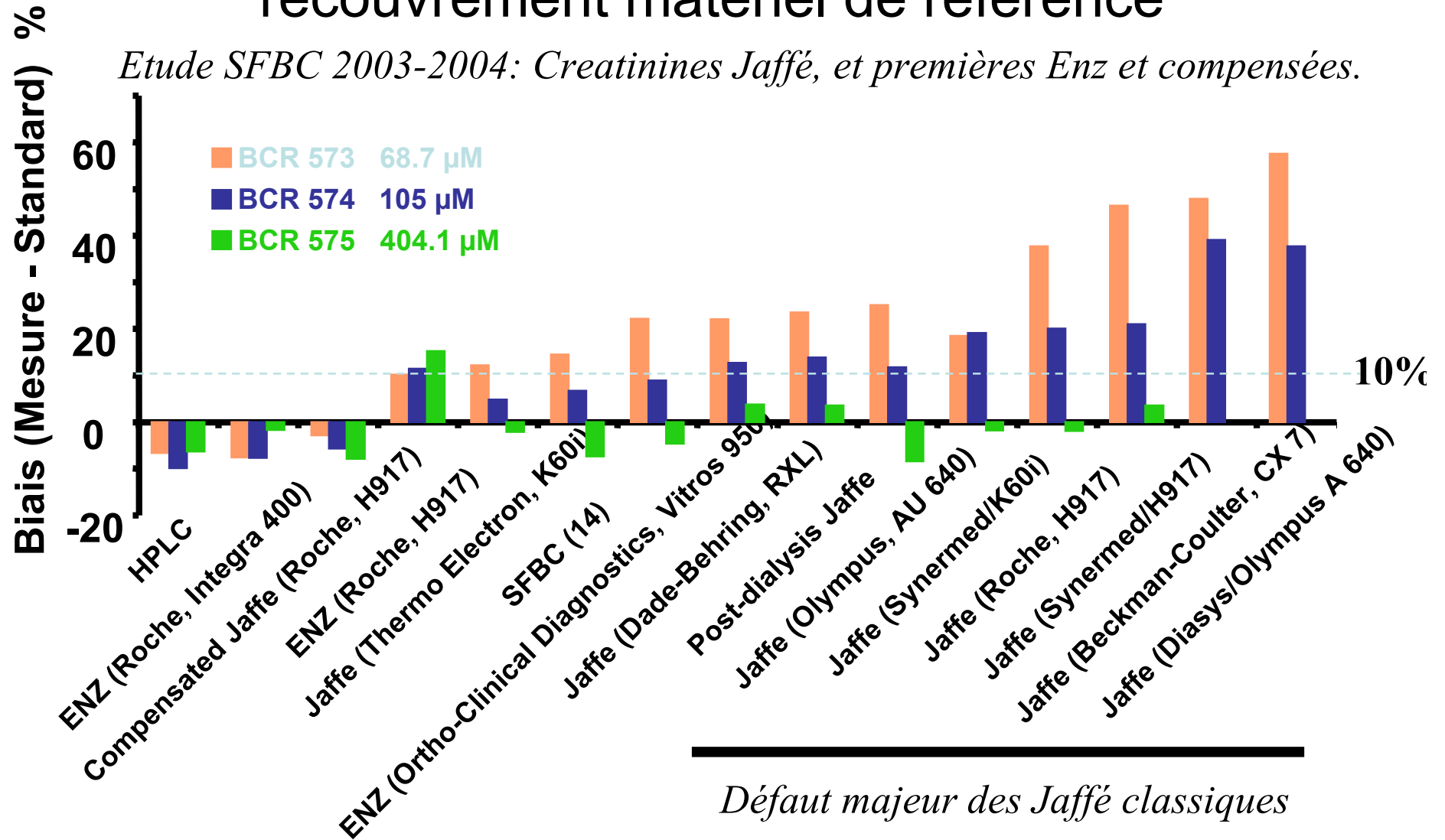
Qualité du traceur:
Créatinine Cystatine
(standardisation)

Effet seuil de la
classification
MRC (<60?)

Estimation

Exactitude des méthodes : recouvrement matériel de référence

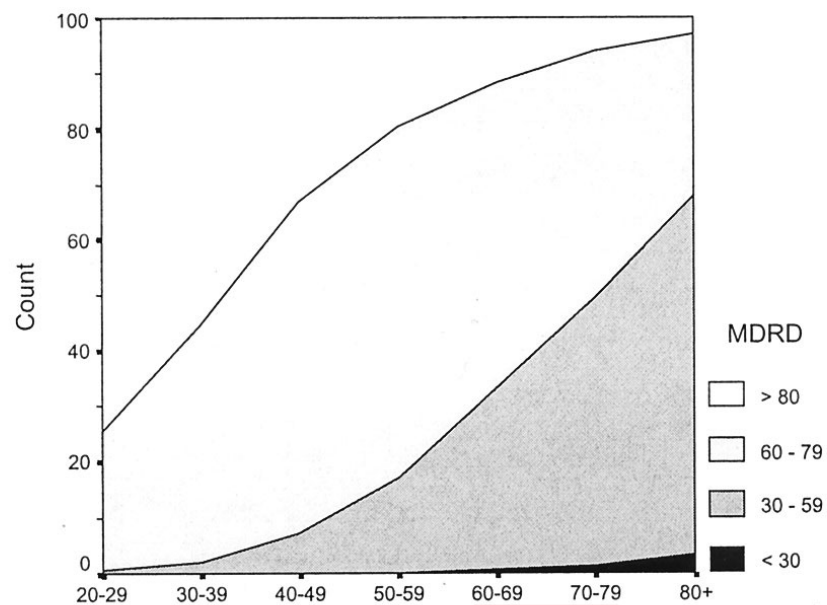
Etude SFBC 2003-2004: Creatinines Jaffé, et premières Enz et compensées.



Nécessité de la calibration

Décalage systématique interlaboratoire de 2,3 mg/L (20 µmol/L)

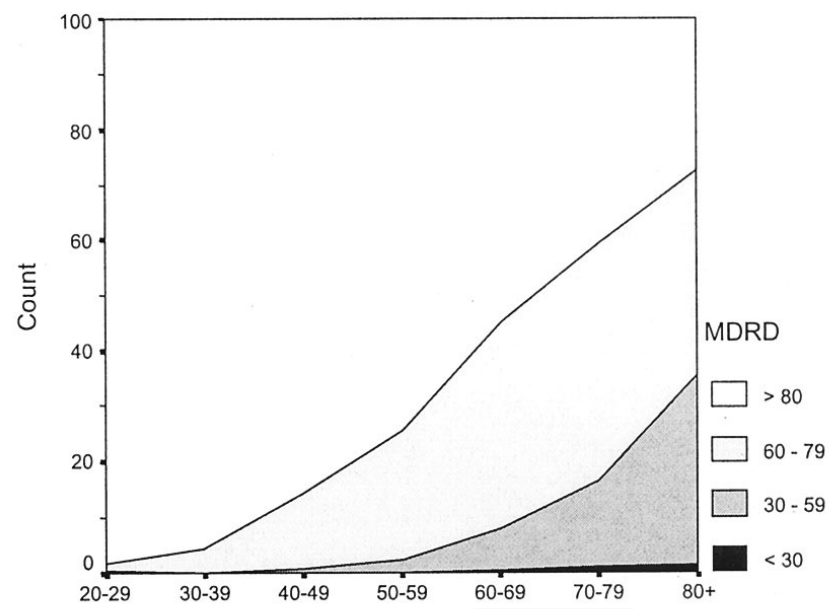
UNCALIBRATED Denver (NHANES III)



Age by decade

	N	3037	2827	2138	1422	1670	1241	916	Total 13251
≥ 80	74.6%	55.2%	33.0%	19.5%	11.7%	6.1%	2.8%	41.8%	
60-79	24.8%	42.7%	59.7%	63.3%	54.9%	44.2%	29.4%	45.4%	
<u>30-59</u>	0.6%	2.0%	7.2%	17.2%	<u>32.7%</u>	<u>48.5%</u>	64.6%	12.5%	
< 30	<0.1%	<0.1%	<0.1%	<0.1%	0.7%	1.2%	3.2%	0.3%	

CALIBRATED Cleveland CF (MDRD)



Age by decade

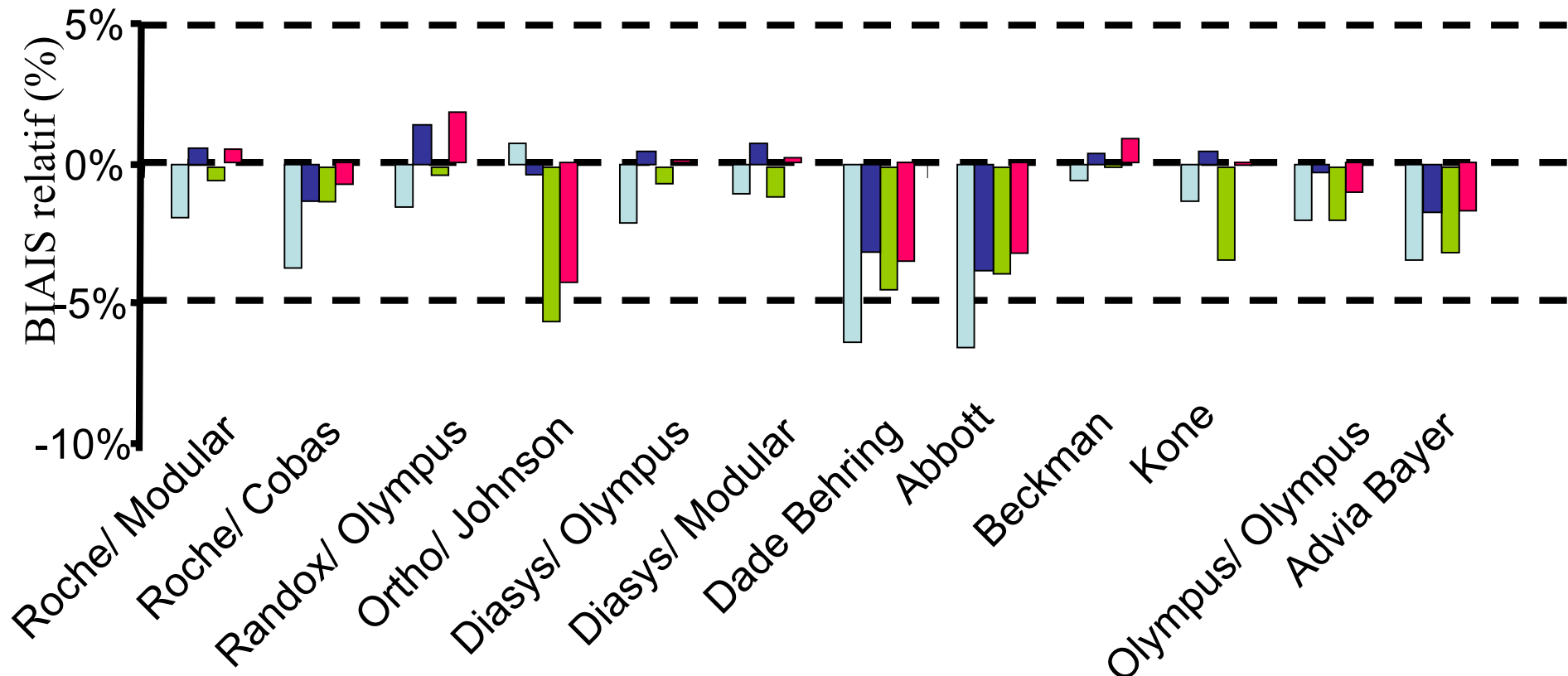
	3037	2827	2138	1422	1670	1241	916	Total 13251
≥ 80	98.3%	95.7%	85.7%	74.4%	55.1%	40.7%	27.5%	82.1%
60-79	1.5%	4.2%	13.5%	23.3%	36.9%	42.7%	37.0%	14.5%
<u>30-59</u>	0.2%	<0.1%	0.8%	2.4%	<u>7.6%</u>	<u>15.7%</u>	34.3%	3.2%
< 30	<0.1%	<0.1%	<0.1%	<0.1%	0.5%	0.9%	1.2%	0.2%

Groupe de travail SFBC : pools

*Commentaire: sur ces gamme de valeurs,
Objectif NKDEP (Clin Chem 2006) atteint*

Créatinine Enzymatique

- pool 5: 175.23 μ M
- pool 4: 151.44 μ M
- pool 3: 99.17 μ M
- pool 2: 76.60 μ M

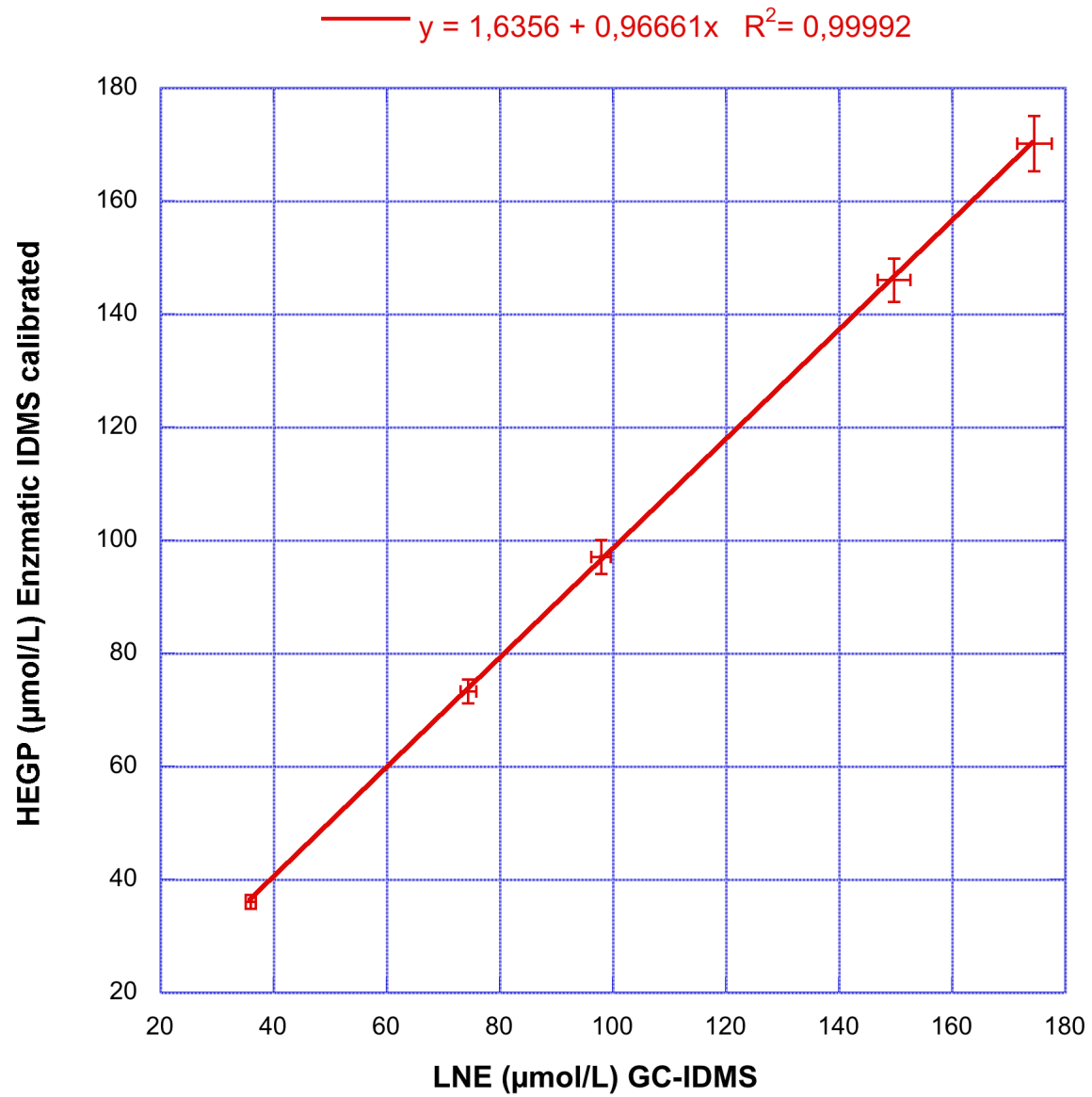


Etude 3 Cités

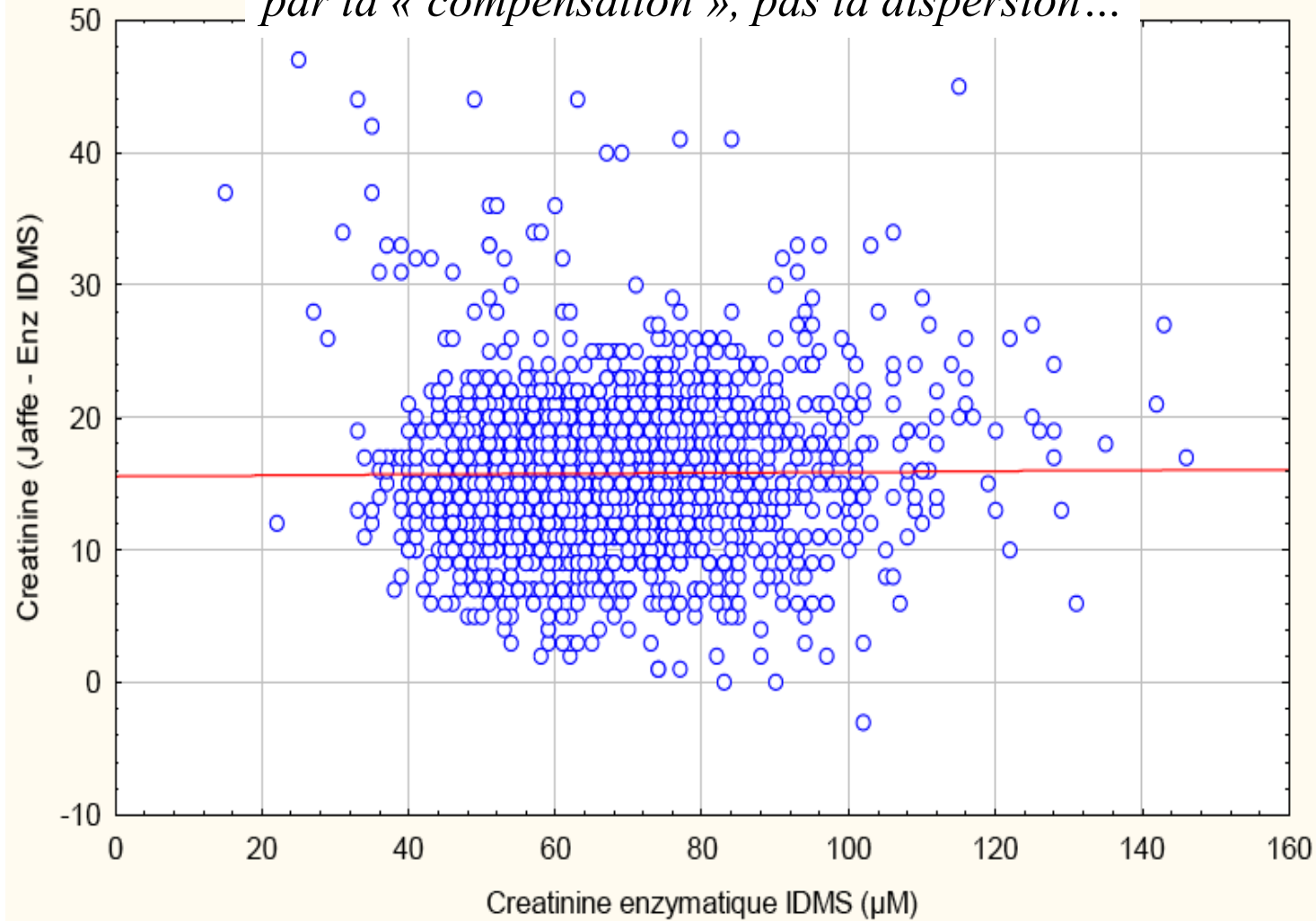
Stengel B, Froissart M, Metzger M,
Rainfray M, Berr L, Tzourrio C, Helmer C

Biais analytique entre Jaffé cinétique
et Enzymatique standardisée IDMS
(SRM 967, BCR 573-4-5) et
GC-IDMS (collaboration LNE)

HEGP



*Pb de dispersion interindividuelle du biais
(chromogènes non créatinine)
Le défaut de justesse peut être corrigé
par la « compensation », pas la dispersion...*



Biais : $M \pm 2DS$: $15.8 \pm 13.3 \mu M$

Stengel, Froissart on behalf the 3C study group



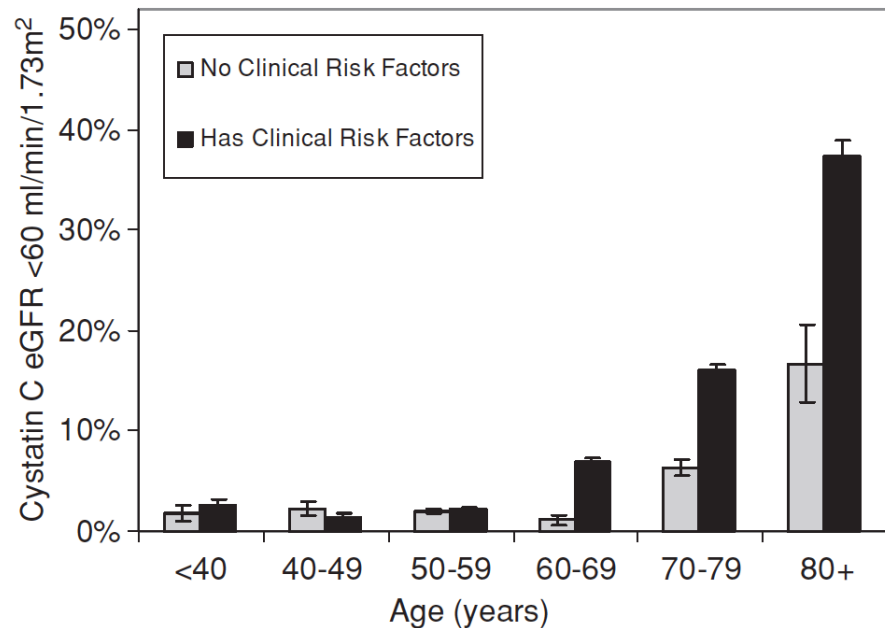
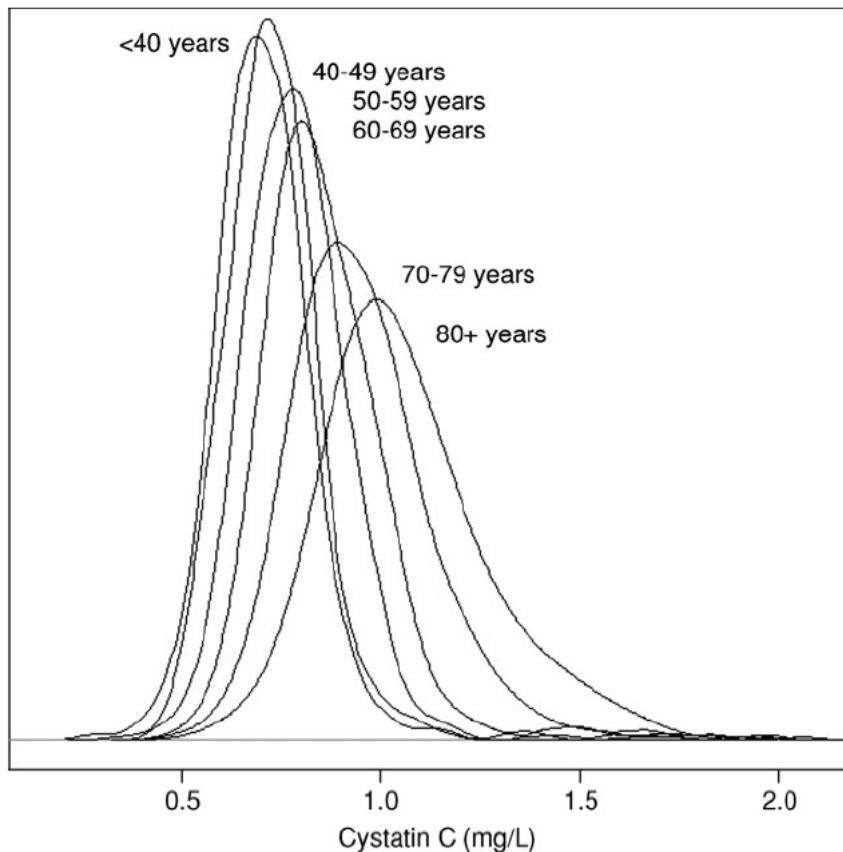
*Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé*

Direction de l'Évaluation des Dispositifs Médicaux
Département Surveillance du Marché
Unité Évaluation et Contrôle du Marché-DIV
Dossier suivi par : Françoise Chevenne
Tel : 01 55 87 42 83
Francoise.chevenne@afssaps.sante.fr

**RAPPORT DU CONTROLE DE MARCHE
DES DISPOSITIFS MEDICAUX
DE DIAGNOSTIC IN VITRO
DE DOSAGE DE LA CREATININE
ETAT DES LIEUX, NOTICES ET TRACABILITE
Version du 17 février 2010**

Cystatine C ? Ce n'est pas prêt...

- Absence de standardisation, grande variabilité inter technique
- Multiple évidences de variations non liées au DFG



Odden MC, NDT, sept 2009 advance access

eGFR et Sujet Agé : les questions...

Sujet Agé

Effet âge dans
les formules
(pente)

Effet âge et production
endogène du traceur
(Sarcopénie, Inflammation)

Effet âge et
fonction FG
(normes)

DFG

Adéquation
eGFR/mGFR
(développement-
validation)

Qualité du traceur:
Créatinine Cystatine
(standardisation)

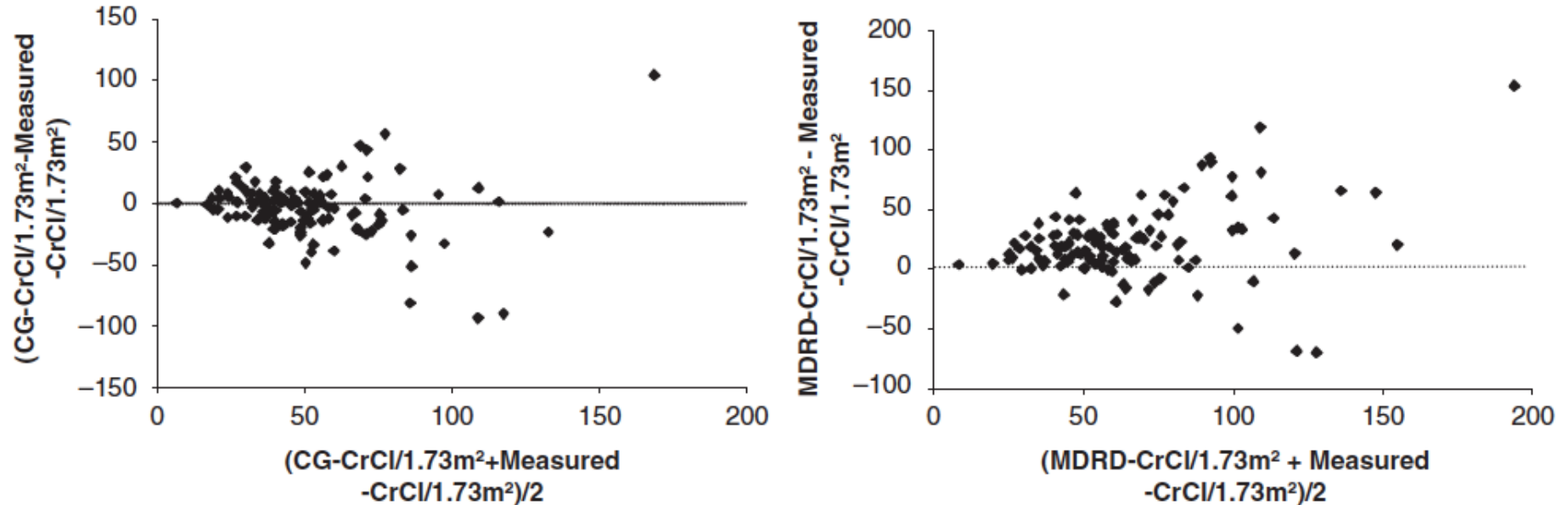
Effet seuil de la
classification
MRC (<60?)

Estimation

Formules...

Créatinine Cl Cr	Créatinine DFG	Cystatine C DFG	β Trace Protein DFG
Edwards (1959) Jelliffe (1971) Mawer (1972) Jelliffe (1973) Cockcroft-Gault (1976) Bjornsson (1979) Hull (1981) Gates (1985) Schwartz (1985) Salazar (1988) Davis (1996)	Lubowitz (1967) Lavender (1969)		
	Walser (1993) Nankivell (1995) Toto (1997) AASK Levey (1999) MDRD Levey (2000) MDRDa Bouvet (2006) Levey (2006) MDRD IDMS Stevens (2008) Levey (2009) CKD-EPI	Le Bricon (2000) Hoek (2003) Filler (2003) Larsson (2004) Grubb 1 (2005) Grubb 2 (2005) MacIsaac (2006) Rule (2006) Stevens (2007) CKD-EPI	White (2007)

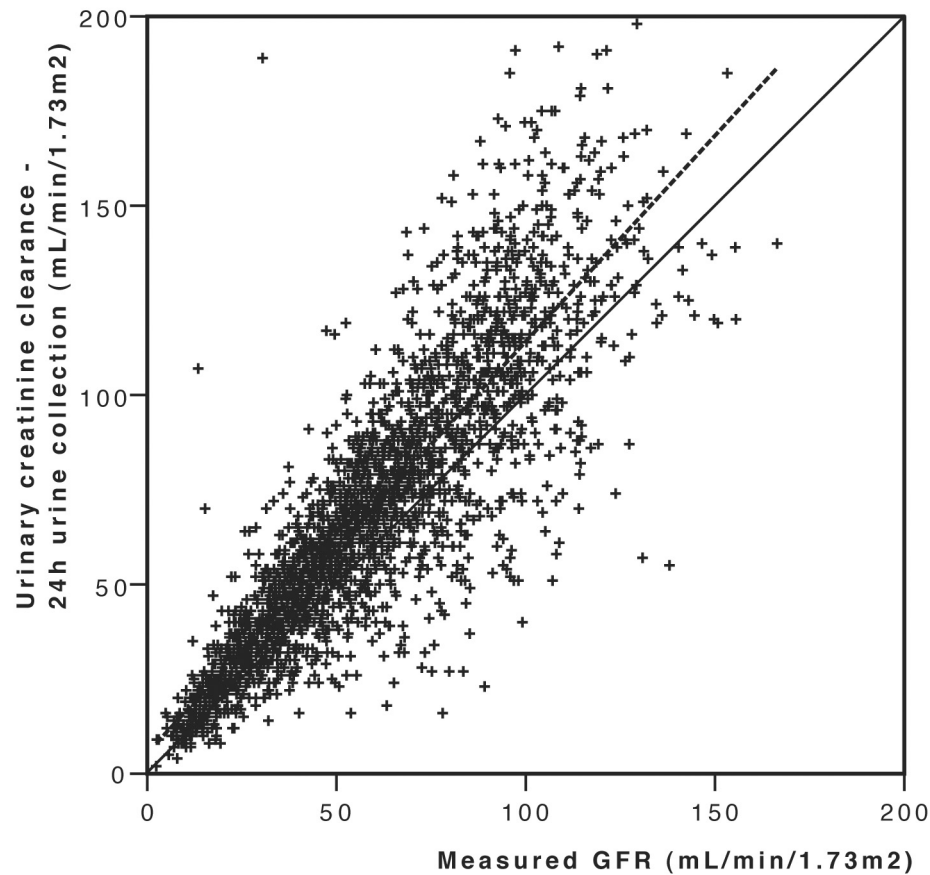
Controverse Cockcroft / MDRD etc...



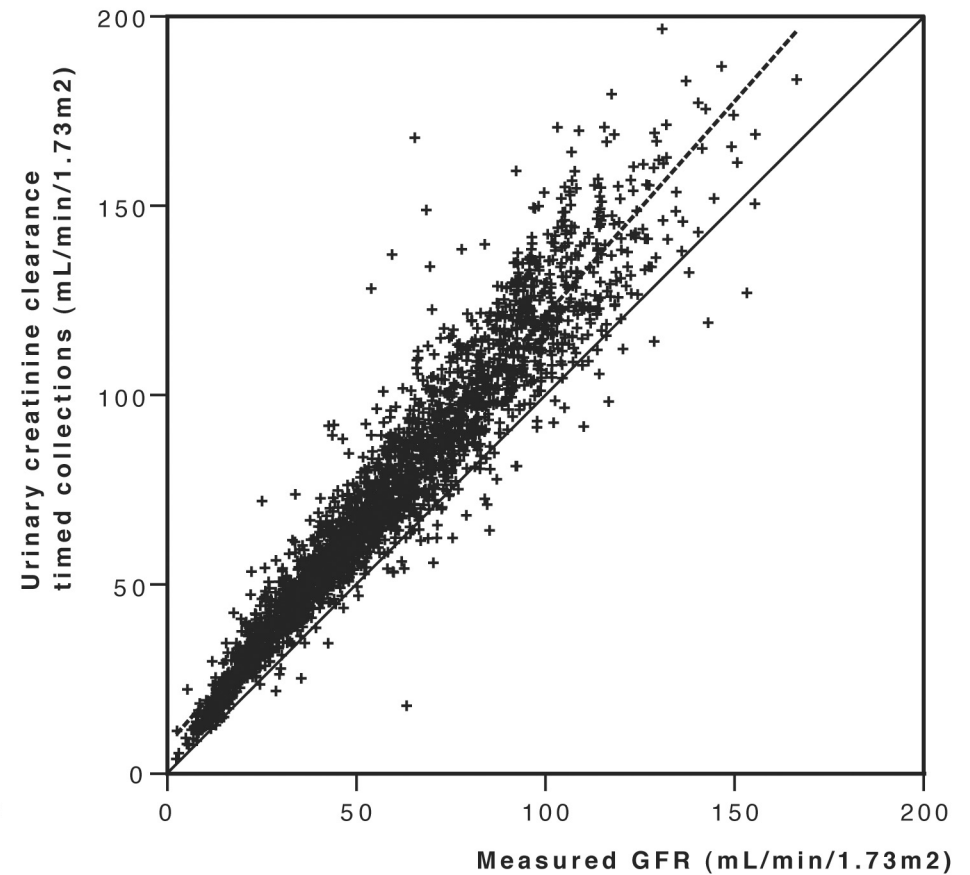
121 sujets âgés hospitalisés en gériatrie
Référence clearance créatinine/24h sur sonde
MDRD « Jaffe son compensé - coeff 186 »

S Creat ? = Médiane 88 μ M, Min-Max: [23 - 489]

Creatinine urinary clearances vs. GFR



24h urine collection



6 x 30 min collections

Bias depending on age, gender and level of GFR

Absolute (mL/min/1.73m ²) Relative (%)	MDRD GFR		CG GFR	
	Male	Female	Male	Female
High GFR				
Age > 65 yr.	-5.9 / 12.1	-1.6 / 11.5	-14.5 / 10.4	-10.7 / 12.2
	-8.0 / 16.2	-1.0 / 14.2	-19.7 / 13.4	-12.4 / 13.5
Age < 65 yr.	-0.6 / 16.4	-6.1 / 19.3	3.2 / 17.1	2.5 / 22.2
	-0.2 / 18.6	-5.4 / 20.7	4.1 / 19.2	3.7 / 22.7
Low GFR				
Age > 65 yr.	0.5 / 6.7	1.2 / 8.2	-2.3 / 7.2	-0.1 / 8.0
	5.6 / 31.4	7.6 / 34.1	-0.2 / 32.0	7.6 / 36.2
Age < 65 yr.	1.4 / 8.2	2.3 / 10.7	5.9 / 8.8	8.7 / 10.5
	7.0 / 27.5	10.5 / 41.6	24.8 / 35.2	32.8 / 43.6

High GFR : > 60 mL/min/1.73m², Low GFR : < 60 mL/min/1.73m²

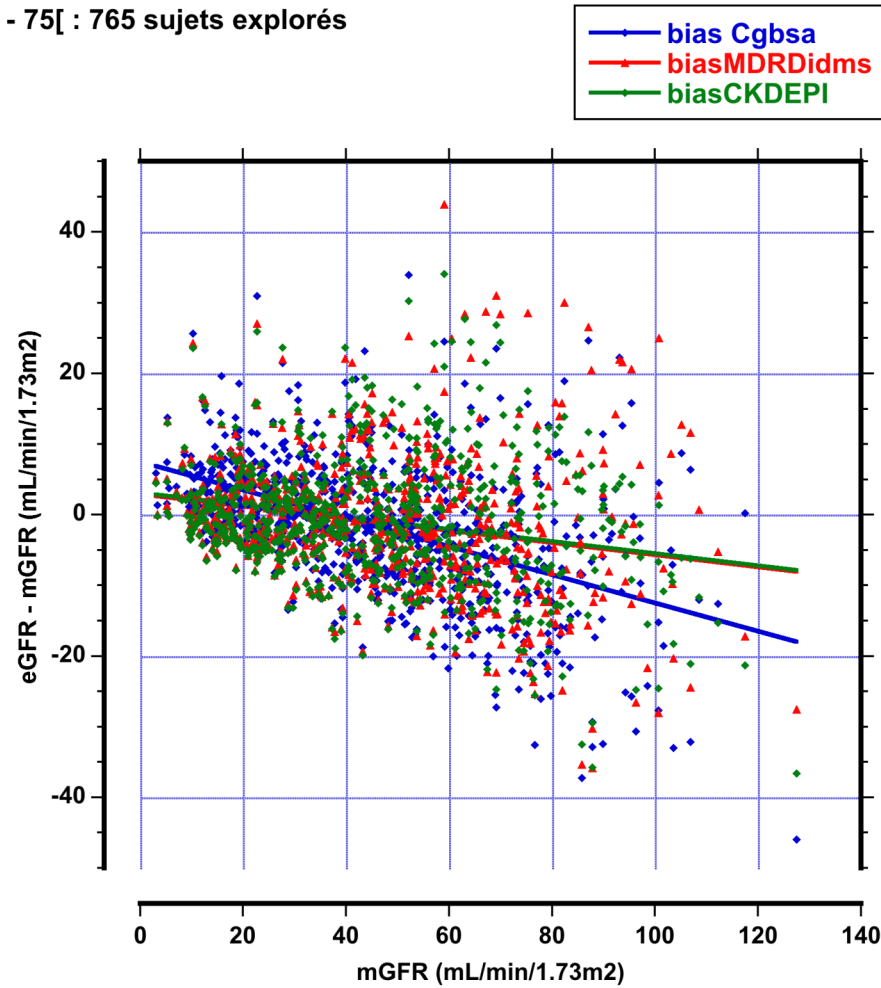
Table 2. The CKD-EPI Equation for Estimating GFR on the Natural Scale*

Race and Sex	Serum Creatinine Level, $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL)	Equation
Black		
Female	≤ 62 (≤ 0.7)	$\text{GFR} = 166 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	> 62 (> 0.7)	$\text{GFR} = 166 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$
Male	≤ 80 (≤ 0.9)	$\text{GFR} = 163 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	> 80 (> 0.9)	$\text{GFR} = 163 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$
White or other		
Female	≤ 62 (≤ 0.7)	$\text{GFR} = 144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	> 62 (> 0.7)	$\text{GFR} = 144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$
Male	≤ 80 (≤ 0.9)	$\text{GFR} = 141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	> 80 (> 0.9)	$\text{GFR} = 141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$

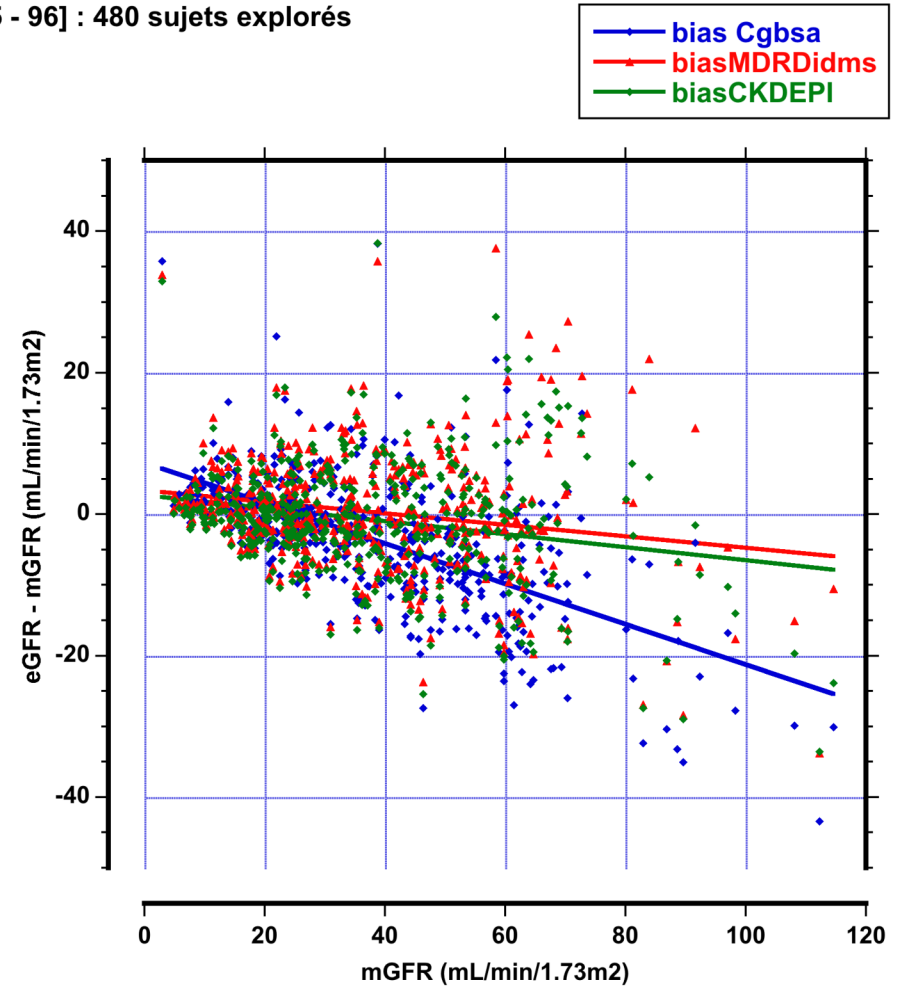
eGFR vs. mGFR actualisation

- Analyse de performance eGFR vs. mGFR
- Monocentrique, 1245 patients > 65 ans
- mGFR : clairance rénale du $^{51}\text{Cr-EDTA}$ (5 périodes)
- Créatinine enzymatique calibrée IDMS
 - Cockcroft-Gault 1976
 - MDRDa IDMS 2006
 - CKD EPI 2009

[65 - 75[: 765 sujets explorés



[75 - 96] : 480 sujets explorés



Analyse des performances prédictives

[75 - 96[

Men (305)

Women (175)

Age (yr.)

78.9 ± 3.7

78.7 ± 3.4

Height (cm) / Weight (kg)

168.6±6.9 / 75.6±13.7

155.6±5.4 / 64.5±11.5

BMI (kg/m²)/ BSA (m²)

26.5±3.9 / 1.85±0.18

26.6±4.5 / 1.63±0.15

SCr (enz-IDMS) µM

202 ± 112

155 ± 89

mGFR (mL/min/1.73m²)

36.6 ± 19.2

38.2 ± 20.7

CG (mL/min/1.73m²)

32.4 ±14.5

36.4 ± 17.7

Bias (mL/min/1.73m²)

-4.2

-1.8

Absolute relative bias (%)

22.2

20.6

P15 / P30 (%)

49 / 82

44 / 78

MDRD (mL/min/1.73m²)

36.5 ± 18.4

39.2 ± 22.2

Bias (mL/min/1.73m²)

-0.1

1.0

Absolute relative bias (%)

20.2

18.5

P15 / P30 (%)

56 / 84

49 / 83

CKDEPI (mL/min/1.73m²)

35.1 ± 18.1

38.6 ± 21.8

Bias (mL/min/1.73m²)

-1.4

0.4

Absolute relative bias (%)

19.5

18.4

P15 / P30 (%)

58 / 85

49 / 84

Froissart M et al. Preliminary data

eGFR et Sujet Agé : les questions...

Sujet Agé

Effet âge dans
les formules
(pente)

Effet âge et production
endogène du traceur
(Sarcopénie, Inflammation)

Effet âge et
fonction FG
(normes)

DFG

Adéquation
eGFR/mGFR
(développement-
validation)

Qualité du traceur:
Créatinine Cystatine
(standardisation)

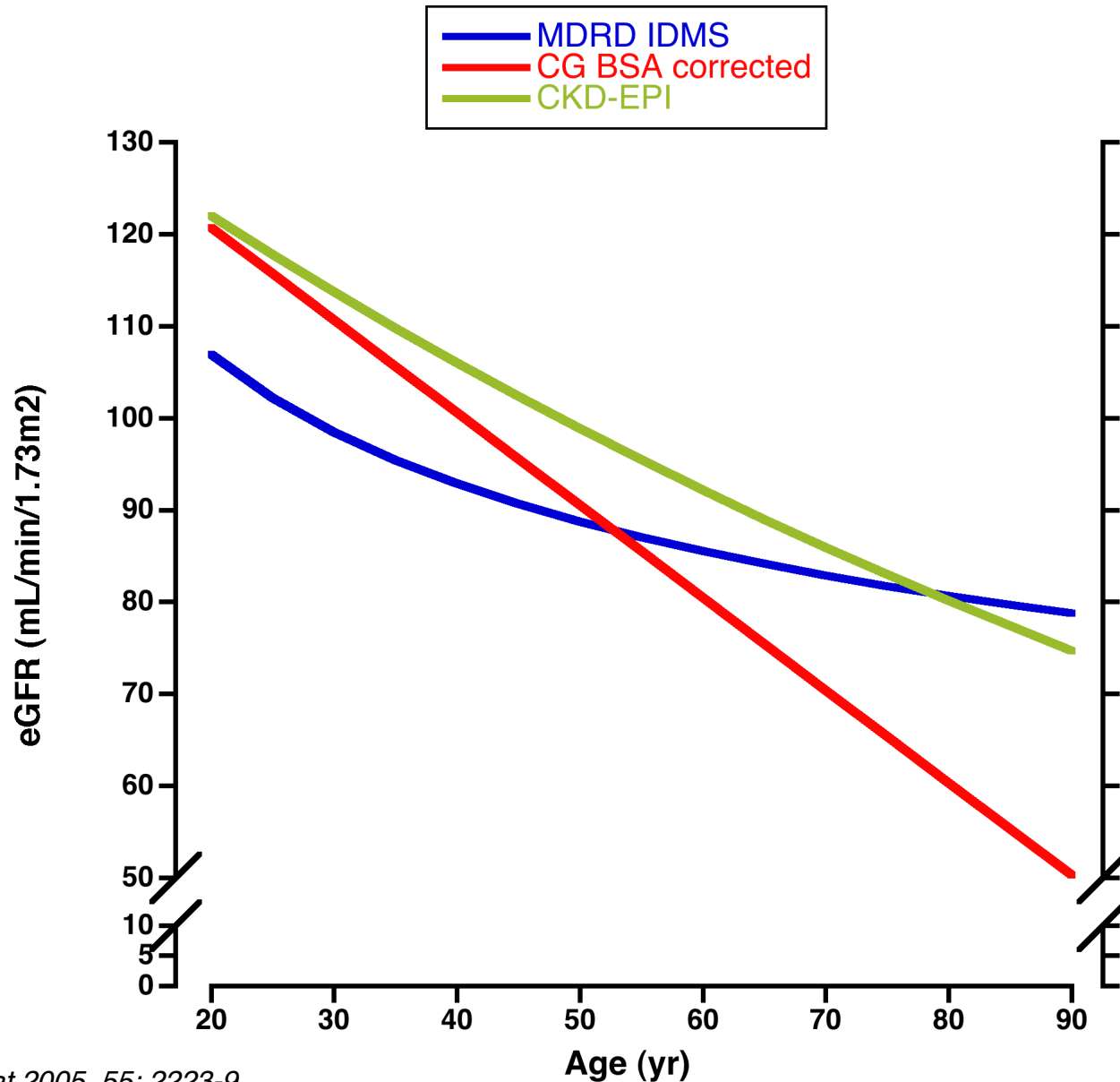
Effet seuil de la
classification
MRC (<60?)

Estimation

Modélisation Cockcroft- Gault, MDRD-IDMS simplifiée et CKD-EPI en fonction de l'âge

Données :

- Age variable
- Créatininémie :
80 μM
- Poids : 70 kg
- Taille : 1.75 m
- Sexe : masculin
- Caucasien



Age	82	75	78	77	78	77
Sex	M	M	F	M	M	M
Misc	NAS, HSF	berger	pre nephrectomie D	DNID, HTA	NAS, HTA	Crohn, pentasa
Height	163	171	161	185	154	172
Weight	73.6	90	52.7	101	60	68
BSA	1.79	2.02	1.54	2.25	1.58	1.80
BMI	27.7	30.8	20.3	29.5	25.3	23.0
PCR	178	ND	111	24	ND	65
ACR	117.5	6.8	57.8	7.8	2.4	4.3
SCr IDMS	183	125	222	151	131	223
<i>mL/min/1.73m²</i>						
eGFR_CG_BSA	30	53	18	43	41	24
eGFR_MDRD_SCrMS	31	49	18	39	46	25
eGFR_CKDEPI_SCrMS	29	48	18	38	45	24
mGFR_BSA	30.1	49.0	19.8	33.2	45.5	15.6
Frac_CCr_BSA	40.1	70.3	35.9	58.9	72.9	26.3

Age	80	79	80	82	82	83	86	87	77
Sex	M	F	M	M	M	M	F	M	M
Misc	multikystose	VS	HTA, lithiase	NAS, RD unique	NAS	NAS	PNC, NTIA	HTA, NAS	VS
Height	173	169	161	162	156	160	156	174.5	166.5
Weight	71	65	54	62	65.4	65.8	78	89	76.2
BSA	1.84	1.75	1.56	1.66	1.65	1.69	1.78	2.04	1.85
BMI	23.7	22.8	20.8	23.6	26.9	25.7	32.1	29.2	27.5
PCR	488								
ACR	367.1	0.4	50.6	12.8	0.2	8.0	0.9	13.3	0.4
SCr IDMS	451	57	141	168	131	203	94	283	101
<i>mL/min/1.73m2</i>									
eGFR_CG_BSA	12	80	34	29	40	25	50	18	59
eGFR_MDRD_SCrMS	11	88	42	34	45	27	49	18	62
eGFR_CKDEPI_SCrMS	10	85	40	32	43	26	48	17	62
mGFR_BSA	6.1	73.1	45.0	28.2	33.4	27.5	36.3	20.9	64.5

eGFR et Sujet Agé : les questions...

Sujet Agé

Effet âge dans
les formules
(pente)

Effet âge et production
endogène du traceur
(Sarcopénie, Inflammation)

Effet âge et
fonction FG
(normes)

DFG

Adéquation
eGFR/mGFR
(développement-
validation)

Qualité du traceur:
Créatinine Cystatine
(standardisation)

Effet seuil de la
classification
MRC (<60?)

Estimation

Classification de la Maladie Rénale Chronique (KDIGO 2005)

Stade	Description	Stade TR
1	souffrance rénale + DFG ≥ 90 mL/min/1.73m ²	1T
2	souffrance rénale + DFG 60–89 mL/min/1.73m ² *	2T
3	DFG 30–59 mL/min/1.73m ²	3T
4	DFG 15–29 mL/min/1.73m ²	4T
5	DFG < 15 mL/min/1.73m ² ou dialysis (5D)	5T

*valeur de DFG pouvant être normale pour l'âge

KDIGO 2009 Approved

(Levey ASN 2009, San Diego)

GFR (mL/min/1.73m ²)	
1:	> 90
2:	60-89
3a:	45-59
3b:	30-44
4:	15-29
5:	< 15

Albuminuria (mg/g)
<30
30-300
> 300

Nephropathy (WIP)
Diabetes
Primary GN
...
Transplant
...
Undetermined

Conclusions (temporaires)

- **WIP!**
 - Amélioration de la créatinine (IDMS...)
 - Evolution des formules de DFG estimé
 - Travaux SN / SFBC / AFSSAPS / LNE
 - Evolution de la classification (KDIGO)
 - Meilleure connaissance de la prévalence de la MRC
 - Les normes de DFG du sujets âgé en cours
- **Standbye**
 - Estimation chez le grabataire, dénutri, incontinent...
 - Cystatine en attente du SRM
 - Evolution des RCP, mais...