

Estimation du débit de filtration glomérulaire : quelles équations utilisées en Afrique subsaharienne ?

Glomerula filtration rate: which equations used in sub-Saharan Africa populations?

Justine B. Bukabau¹, Ernest K. Sumaili¹

Correspondance

Justine Bukabau Busanga, MD

Courriel : justinebukabau2018@gmail.com

Summary

Chronic kidney disease (CKD) is nowadays a global public health problem. It is defined by the presence of an indicator of renal impairment associated or not with a decrease in glomerular filtration rate (GFR) $<60 \text{ mL} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2$ for more than 3 months. GFR is the best quantitative marker of kidney function which can be measured or estimated. The measurement of GFR is not commonly used. It is reserved for the particular clinical situations requiring a precise value of GFR. In clinical practice, GFR is estimated from endogenous biomarkers including creatinine and cystatin C. For early detection, diagnosis, evolutionary stage classification and management of CRD, KDIGO (2012) recommends use of equations based on serum creatinine and / or cystatin C. However, in almost all countries in sub-Saharan Africa (SSA) including the Democratic Republic of the Congo, cystatin C is not routinely used as a marker of GFR. This work briefly describes the different biological markers of glomerular filtration, with particular attention to serum creatinine, the only biological marker routinely used in SSA. The different equations applicable in SSA are also discussed and some illustrations of their applications in our environment are presented.

Key words: glomerular filtration rate, chronic kidney disease, estimation, measurement, sub-Saharan Africa

Article information

Received date: 14 September 2018

Accepted date: 28 November 2018

1 Service de Néphrologie, Cliniques Universitaires de Kinshasa, RDC

Résumé

La maladie rénale chronique (MRC) représente de nos jours un problème mondial de santé publique. Elle est définie par la présence d'un indicateur d'atteinte rénale associée ou non à une baisse de débit de filtration glomérulaire (DFG) $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ pendant plus de 3 mois. Le DFG est le meilleur marqueur quantitatif de la fonction rénale. Le DFG peut être mesuré ou estimé. La mesure du DFG n'est pas couramment utilisée, elle est réservée aux situations cliniques particulières nécessitant une valeur précise du DFG. En pratique clinique, le DFG est estimé à partir de biomarqueurs endogènes dont la créatinine et la cystatine C. Pour assurer la détection précoce, le diagnostic, la classification en stades évolutifs et la prise en charge de la MRC, KDIGO (2012) recommande d'utiliser des équations basées sur la créatinine sérique et / ou la cystatine C. Cependant, dans presque tous les pays d'Afrique subsaharienne (ASS) y compris en République Démocratique du Congo, le dosage de la cystatine C n'est pas utilisé en routine comme marqueur du DFG. Ce travail décrit brièvement les différents marqueurs biologiques de la filtration glomérulaire en portant une attention particulière sur la créatinine sérique, seul marqueur biologique utilisé en routine en ASS. Les différentes équations applicables en ASS sont également abordées et quelques illustrations de leurs applications dans notre milieu sont présentées.

Mots clés: Débit de filtration glomérulaire, maladie rénale chronique, mesure, estimation, Afrique subsaharienne

Historique de l'article

Reçu le 14 septembre 2018

Accepté le 28 novembre 2018

Introduction

La maladie rénale chronique (MRC) est un problème mondial et constitue un enjeu de santé publique pour les pays à revenu élevé, moyen et faible dont la République Démocratique du Congo (RDC) (1). En 2002, la « National Kidney Foundation, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative » (K/DOQI), a développé le concept de MRC qui a été adopté, par la suite, à l'échelle internationale (2).

La MRC est définie, indépendamment de la néphropathie sous-jacente, par la présence d'un indicateur d'atteintes rénales ou la baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ pendant plus de 3 mois (2). Elle est classée en 5 stades de sévérité croissante évaluée par le niveau de DFG (3). L'atteinte rénale est caractérisée par la présence d'anomalies morphologiques, et/ou biologiques : ratio albumine/créatinine urinaire $> 3 \text{ mg/mmoL}$ (30 mg/g), protéinurie et hématurie, ou histologiques. La défaillance rénale est identifiée comme le stade terminal de la MRC, précédée par une baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) consécutive aux lésions rénales surtout chez les personnes à risque élevé. La réduction de la masse néphronique est corrélée à la baisse du DFG qui est accompagnée de l'augmentation du risque et de la mortalité cardio-vasculaire (4-6).

Dans les pays à revenu élevé, le vieillissement de la population, l'hypertension artérielle (HTA) et le diabète sucré (DS) rendent compte de l'augmentation de la prévalence et de l'incidence de la MRC (7-9). Cependant, pour les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire, en plus de l'augmentation de la prévalence de l'HTA et du DS, favorisée notamment par le changement de mode de vie (sédentarité, transition nutritionnelle) et l'urbanisation rapide, les glomérulopathies infectieuses et non infectieuses sont fréquentes (10-13). L'atteinte rénale semble plus fréquente et plus sévère en Afrique que dans les pays à revenu élevé. Les néphropathies chroniques sont jusqu'à dix fois plus fréquentes en Afrique (14,15). Cette prépondérance des glomérulopathies pourrait s'expliquer par la persistance ou la réémergence des pathologies tropicales notamment infectieuses associées aux prédispositions génétiques (14,16-20). La MRC est asymptomatique, d'évolution quelque fois rapide mais généralement insidieuse sur plusieurs années. La détection précoce et la prévention de la MRC permettent soit sa rémission soit le ralentissement de son évolution vers le stade

terminal. Mais, non diagnostiquée, elle progresse jusqu'au stade terminal requérant la dialyse ou la transplantation rénale. Dans les pays où l'accès à la dialyse et à la transplantation rénale est limité, au stade d'insuffisance rénale chronique terminale (IRT) la mort est inéluctable (8,12, 21).

Le DFG est le meilleur marqueur quantitatif de la fonction rénale (22,23). Le DFG est relativement faible à la naissance mais augmente pendant la petite enfance pour atteindre des niveaux adultes d'environ $120 \text{ mL / min / 1,73 m}^2$ à l'âge de 2 ans (24). L'estimation précise du DFG a un intérêt en clinique, dans la recherche médicale et en santé publique. Elle permet d'établir le diagnostic, d'assurer la détection précoce, la prévention et la classification de la MRC en stades de sévérité différente (9,25). L'estimation du DFG est aussi importante dans la stratification du risque cardio-vasculaire et dans l'ajustement posologique des médicaments à clairance rénale. Le DFG peut être mesuré ou estimé. La mesure du DFG est basée sur le concept de clairance rénale d'une substance qui est le volume de plasma épuré de cette substance par unité de temps (26). Pour une substance qui ne subit ni réabsorption ni sécrétion au niveau tubulaire et dont la filtration glomérulaire est libre, sa clairance correspond à la quantité excrétée dans l'urine de cette substance par unité de temps. Donc, la clairance de cette substance est égale au débit de cette substance filtrée par le glomérule. La clairance urinaire de cette substance est par conséquent égale au DFG (27,28).

Le marqueur biologique idéal du DFG devrait être une molécule non toxique, non liée aux protéines plasmatiques, qui a une production et une concentration sanguine constantes et une filtration glomérulaire complète. Elle ne doit avoir aucun métabolisme rénal et extra-rénal, et elle n'est ni sécrétée ni réabsorbée au niveau tubulaire. Un tel marqueur n'existe pas in vivo, par conséquent, la mesure du DFG utilise des substances exogènes telles que l'inuline (gold standard), des produits radiopharmaceutiques

incluant le diéthylène triamino-penta-acétate marqué au technétium ($[^{99m}\text{Tc}]$ -DTPA), l'iothalamate marqué à l'iode ($[^{125}\text{I}]$ -iothalamate), l'acide éthylène-diamine-tétra-acétique marqué au chrome 51 ($[^{51}\text{Cr}]$ -EDTA) et les agents de contraste iodés dont l'iohexol (7, 29, 30). La clairance urinaire représente la méthode de référence car non influencée par une clairance extrarénale ou un troisième secteur. Elle a une procédure lourde mais précise quel que soit le DFG. Elle a une faible précision en cas de résidu post mictionnel important et de débit urinaire faible. La clairance plasmatique dont l'infrastructure nécessaire à sa mise en place est moins lourde, représente une alternative à la clairance urinaire notamment en cas de troubles de vidange vésicale (31).

La mesure du DFG n'est pas couramment utilisée (examen hospitalier pendant plusieurs heures, injection d'une substance exogène, nécessitant une infrastructure particulière aux dosages et au coût élevé), elle est réservée aux situations cliniques particulières nécessitant une valeur précise du DFG notamment chez l'obèse, l'anorexique, le cirrhotique avec fonte musculaire importante et dans le syndrome œdémateux (27, 32). En pratique clinique, le DFG est estimé à partir de biomarqueurs endogènes dont la créatinine et la cystatine C (27,32,33). La créatinine est le marqueur de filtration glomérulaire le plus ancien et le plus utilisé en pratique clinique (7,34,35). Mais, elle n'est pas un marqueur idéal, elle a quelques limites dont la plus importante est la dépendance de sa concentration plasmatique à la masse musculaire. Dans une faible mesure, sa concentration plasmatique dépend de sa clairance extra-rénale (origine digestive) et de sa sécrétion tubulaire (36). Depuis quelques années, la cystatine C est utilisée comme marqueur de filtration glomérulaire seule ou associée à la créatinine sérique (37). Dans plusieurs études, l'utilisation de la cystatine C seule n'a pas montré d'intérêt comparée à la créatinine seule mais le bénéfice de

l'association de ces deux biomarqueurs a été démontré par plusieurs études (38).

Plusieurs équations d'estimation du DFG basées sur la créatinine sérique et la cystatine C ont été développées. Tenant compte de la dépendance de la concentration plasmatique de la créatinine à la masse musculaire, les équations basées sur la créatinine plasmatique tiennent compte des marqueurs indirects de la masse musculaire tels que l'âge, le sexe et l'origine ethnique(7,39).

L'utilisation de ces équations d'estimation du DFG, notamment, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) et Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration (CKD-EPI) a été recommandée pour le diagnostic et la classification de la maladie rénale chronique (33,40). Les performances des équations MDRD et CKD-EPI ont fait l'objet de plusieurs études récentes et à ce jour, ces deux équations dérivées de la créatinine sérique ont les meilleures performances. Ces équations ont été validées dans la population Caucasienne et Afro-Américaine (AA) où un facteur de correction ethnique est appliqué. L'équation CKD-EPI a démontré les meilleures performances dans les différents niveaux de DFG, par conséquent, elle est recommandée en première intention (3). Récemment, une nouvelle équation, le Full Age Spectrum (FAS) applicable à tous les âges a été conçue (41). Elle est basée sur la médiane de la créatinine sérique (Q) ajustée à l'âge (41). De toutes ces équations, aucune n'a été développée à partir de la population d'Afrique subsaharienne (ASS). Et pourtant, le mode de vie de sujets africains est quelque peu différent (ce qui modifierait la composition corporelle et le taux de créatinine plasmatique) des AA ou des autres ayant servi à développer ces équations. Cette situation soulève ainsi plusieurs questions notamment, l'applicabilité de facteurs de correction ethnique ? Quelles seraient les meilleures équations d'estimation du DFG chez le sujet africain vivant en ASS ? La présente mini revue tente de répondre à ces questions. A cet égard, l'application de ces facteurs de

correction ethnique vient à peine d'être validée dans la population noire d'ASS (40). Yayo en Côte D'Ivoire et Bukabau en RD Congo ont démontré que ces facteurs de correction ethnique AA n'étaient pas applicables à la population d'ASS (38, 42).

Estimation du débit de filtration glomérulaire

a) Marqueurs de débit de filtration glomérulaire

La créatinine plasmatique est le biomarqueur fonctionnel rénal le plus utilisé en routine. La créatinine est un bon marqueur du taux de filtration glomérulaire lorsque la condition du patient est stable. Les limites de la créatinine comme marqueur de filtration glomérulaire tiennent d'une part à des facteurs extra-rénaux comme l'âge, le sexe, le régime alimentaire, l'état nutritionnel ou volémique, l'activité physique et surtout sa dépendance à la masse musculaire et son excrétion urinaire qui peut être modifiée par certains médicaments. Et d'autre part à un manque de sensibilité dans les valeurs hautes de la filtration glomérulaire puisqu'une diminution jusqu'à 50% du taux de filtration peut avoir lieu sans augmentation de la créatinine. Donc, l'estimation de la filtration glomérulaire par la créatinine est imprécise pour les stades 1 et 2 K/DOQI avec des DFG > 60 mL/min/1,73 m². Dans ces situations, d'autre marqueurs tel que la cystatine C pourrait donc mieux détecter une altération modérée des fonctions rénales (3).

1. Créatinine

1.1 Physiologie

La créatinine est un produit du métabolisme musculaire qui a un faible poids moléculaire de 113 daltons. Elle circule sous forme non liée aux protéines. La créatinine est librement filtrée au niveau glomérulaire et excrétée dans les urines sous forme non modifiée. La créatinine est sécrétée activement au niveau du tube contourné proximal par le transporteur cationique de type 2 (OCT2 : organic cation transporter 2). Cette sécrétion de la créatinine est en réalité moindre mais elle est majorée avec la baisse de la filtration glomérulaire. Certains

médicaments tels que la Cimétidine et le Cotrimoxazole qui sont transportés par le transporteur OCT2 peuvent entrer en compétition avec la créatinine et diminuer la sécrétion tubulaire de la créatinine (7). La créatinine est le marqueur le plus utilisé en pratique quotidienne pour évaluer la fonction rénale, en particulier le débit de filtration glomérulaire. Malgré son usage courant, la créatinine n'est pas un marqueur parfait de la filtration glomérulaire. La concentration de la créatinine est avant tout dépendante de la masse musculaire (39). Sa production journalière à partir de la créatine musculaire est constante (9). En l'absence d'excrétion extrarénale, l'élimination rénale de la créatinine reflète sa production. La production de créatinine baisse probablement avec l'âge, une baisse compensée par la diminution physiologique du débit de filtration glomérulaire (DFG). Les différences interindividuelles (homme-femme, jeune – personne âgée,...) de concentration de créatinine s'explique essentiellement par la différence de masses musculaires. Le taux de créatinine peut augmenter après un repas car la cuisson entraîne en fonction de la température et de la durée de cuisson, une transformation de 18 à 65 % de la créatine de la viande en créatinine qui est absorbée au niveau digestif puis excrétée par les reins. Une augmentation de créatinine de 27 µmol/L (0,3mg/dL) a été retrouvée après une prise de 20 grammes de créatine (43). La créatinine est produite à partir de la phosphorylation de la créatine en phosphocréatine en présence de la phospho-kinase. Dans plusieurs organes (notamment les reins, l'intestin grêle, le pancréas, le cerveau, la rate, les glandes mammaires et le foie), l'acide guanidino-acétique est produit par la réaction de la glycine et l'arginine sous l'action d'une transamidase. Dans le foie, l'acide guanidino-acétique est méthylé pour produire la créatine à partir de la S-adénosylméthionine ensuite la créatinine est produite à partir de la phosphorylation de la créatine (43).

1.2 Méthodes de mesure de la créatinine

La concentration exacte de la créatinine plasmatique et urinaire peut être obtenue par deux méthodes spécifiques qui sont la spectrométrie de masse par dilution isotopique (IDMS) et la chromatographie en phase liquide (high pressure liquid chromatography [HPLC]). Ces deux méthodes sont très coûteuses et ne sont pas utilisées en routine. En pratique, deux types de méthodes sont utilisées pour mesurer la créatinine. Les méthodes colorimétrique (méthode de Jaffé) et enzymatique.

1.2.1. Méthode de Jaffé

La méthode de Jaffé est encore très utilisée en raison de son faible coût. C'est en 1886 que Jaffé avait décrit la réaction de la créatinine avec le picrate qui donnait une solution de couleur rouge-orange. En 1924, Abderhalden a démontré une fausse élévation de la concentration de la créatinine par interférence avec des protéines plasmatiques justifiant la déprotéinisation du sérum pendant toutes les analyses manuelles. Plus tard, d'autres auteurs ont confirmé que la réaction de Jaffé n'est pas spécifique à la créatinine même après déprotéinisation (43). Ainsi, certaines substances appelées pseudochromogènes (acéto-acétate, pyruvate, acides cétoniques, protéines) interagissent avec le picrate pour donner un complexe coloré et d'autres agissent, plus indirectement, via une modification de la réaction entre la créatinine et le picrate (par exemple, le glucose et l'ascorbate diminuent la concentration effective de picrate alcalin) (44). Le produit de la réaction a été mesuré à l'équilibre (Jaffé à point final) mais certains auteurs ont mesuré le produit de la réaction lors de sa formation, donc, la cinétique de la réaction de Jaffé (méthode cinétique), entre 20 et 120 secondes, en utilisant des automates, permettant de diminuer l'interférence avec l'acéto-acétate et la bilirubine. L'automatisation des techniques de mesures a permis de reproduire et d'effectuer la mesure dans les mêmes conditions et au même moment (43, 44).

1.2.2. Les méthodes enzymatiques

En 1937 donc, Dubos et Miller ont décrit plusieurs souches de bactéries capables de produire des enzymes dégradant la créatinine, notamment en urée et en ammoniac dans le sang et les urines. La créatinine était mesurée par la méthode de Jaffé avant et après contact avec ces bactéries (la différence de deux représentant les pseudochromogènes) et la concentration de créatinine « vraie » était alors calculée (43). Cette méthode, était manuelle et relativement lourde en termes de manipulations. Deux groupes de réactions sont possibles. Dans la méthode enzymatique la plus utilisée de nos jours, la créatinine est d'abord dégradée en créatine par la créatininase (ou créatinine amidohydrolase). La créatine est ensuite convertie par la créatinase en sarcosine qui est, elle-même convertie en formaldéhyde, glycine et eau oxygénée par une sarcosine peroxydase (45). La production d'eau oxygénée est quantifiée par une dernière réaction enzymatique (qui peut varier selon les fabricants). Le deuxième type de réaction fait intervenir la créatinine iminohydrolase qui transforme la créatinine en N-méthylhydantoïne et en ammoniac, ce dernier donnant une coloration bleue en réagissant avec le bleu de bromophénol. Les méthodes enzymatiques s'avèrent, aujourd'hui, significativement plus précises que les méthodes basées sur la réaction de Jaffé. Les méthodes enzymatiques sont donc les plus recommandées. Elles restent cependant plus coûteuses (environ dix fois plus chères) et ne sont pas exemptes de toute interférence.

1.2.3. Méthodes de référence et standardisation de la mesure de créatinine

Les différences significatives ont été retrouvées entre les résultats donnés par une méthode enzymatique et une méthode basée sur la réaction de Jaffé. Les valeurs de référence en méthode enzymatique sont différentes et plus basses qu'en méthode de Jaffé (43). Il existe aussi une grande hétérogénéité de résultats dans chaque groupe de techniques en fonction de l'automate utilisé. Actuellement, le nombre

d'automates capables de mesurer la créatinine par l'une ou l'autre technique s'est multiplié. Chaque automate utilisant ses propres calibrants et ses propres courbes de calibration, les résultats entre deux automates peuvent quelque peu différer même s'ils se basent tous les deux sur la réaction de Jaffé ou sur la méthode enzymatique. Les conséquences des différences de calibration ne sont pas négligeables, en particulier sur le calcul de la clairance de créatinine et sur l'établissement des valeurs de références de la clairance de créatinine ou sur les résultats des formules d'estimation du DFG basées sur la créatinine. Récemment, il a été jugé essentiel d'élaborer une méthode de référence pour harmoniser et standardiser les résultats de créatinine. Une méthode qui doit être solide, sensible, extrêmement spécifique, reproductible et transférable (c'est-à-dire que la valeur obtenue avec cette méthode doit être identique dans tous les laboratoires du monde). La méthode qui est considérée présentement, comme méthode de référence est la méthode basée sur la spectrométrie de masse avec dilution isotopique (SM-DI). Les méthodes de dosage de la créatinine doivent se calibrer sur cette méthode de référence et être traçables par rapport à la SM-DI ce qui a un impact pratique important pour l'estimation du DFG par les formules basées sur la créatinine (43). Depuis 2007, le National Institute of Standards and Technology (NIST) aux Etats Unis et l'institute for Reference Materials and Measurements (IRMM) pour l'Union européenne ont proposé des créatinines plasmatiques standardisées par la méthode spectrométrique (isotope dilution mass spectrometry [IDMS]).

1.3. Clairance urinaire de la créatinine

Clairance= $Cr\ U \times V / Cr\ P$

Cr U : Concentration urinaire de la créatinine,
V : débit urinaire

CrP : Concentration plasmatique de la créatinine

La clairance rénale d'une substance est définie comme étant le volume de plasma épuré de cette substance, au niveau rénal par

unité de temps. La clairance de la créatinine correspond donc au volume de sang épuré de créatinine par unité de temps. La clairance urinaire de la créatinine ne correspond pas au DFG vrai. Elle manque de précision ce qui la rend quasiment inutilisable en pratique clinique et au niveau individuel. Habituellement, la clairance urinaire de la créatinine est calculée sur un recueil urinaire de 24 heures. Les erreurs associées à ce recueil urinaire sont souvent considérables et impactent la clairance de la créatinine. Sans oublier des variations intra-individuelles de l'excrétion urinaire de créatinine et la surestimation d'environ 10 à 20% du DFG expliquée par la sécrétion tubulaire rénale de la créatinine. Cette surestimation est d'autant plus importante que le DFG est bas, cela par augmentation de la sécrétion tubulaire rénale de la créatinine. Le manque de précision de la clairance de créatinine de 24 heures a été illustré dans de très nombreuses études la comparant à un DFG mesuré par une méthode de référence (7). Son usage reste limité à quelques situations particulières où les équations d'estimation du DFG basées sur la créatinine ne sont pas recommandées en raison de difficultés d'appréciation de la masse musculaire tel que chez la femme enceinte, les personnes cachectiques ou dans les cas d'obésité morbide (7).

2. Cystatine C

2.1. Physiologie

La cystatine C est une protéine, polypeptide non glycosylé de 13.260 Da appartenant à la famille des inhibiteurs de cystéines protéinases et découvert comme biomarqueur de DFG en 1985 par Grubb. Elle a été décrite initialement dans le liquide céphalo-rachidien et l'urine des patients souffrant des néphropathies tubulaires. Elle est synthétisée et sécrétée par toutes les cellules nucléées de façon constante. Elle est librement filtrée au niveau du glomérule, puis réabsorbée et entièrement catabolisée par les cellules du tubule contourné proximal. Une sécrétion

tubulaire de la cystatine C aurait été retrouvée et sa réabsorption tubulaire se ferait par endocytose par la mégaline, un récepteur commun de toutes les protéines notamment l'albumine. Sa production semble moins influencée que la créatinine par des facteurs extra-rénaux tels que l'âge, le sexe ou la masse musculaire, bien que cela soit sujet à discussion. En effet, Mac Donald a démontré de façon plus convaincante que la cystatinémie était bien, en partie, dépendante de la masse musculaire (46) mais, cette dépendance à la masse musculaire serait moindre. L'influence de la masse musculaire sur la production de la cystatine C s'explique par le fait que les cellules musculaires sont les plus nombreuses des cellules nucléées de l'organisme. L'avantage de la cystatine C sur la créatinine chez le patient avec une masse musculaire diminuée reste donc important. La cystatine C est moins affectée par des variations ethniques et aucune correction ethnique n'a été proposée. La concentration plasmatique de la cystatine C dépend donc principalement du taux de filtration glomérulaire. Les facteurs influant sur le taux de cystatine C sérique autres que la fonction rénale sont les troubles de la thyroïde (37), la consommation de tabac, la charge virale du VIH, l'obésité, des doses élevées de corticoïdes et l'inflammation. L'utilisation de la cystatinémie comme marqueur endogène du DFG dans des populations générales d'insuffisants rénaux a été évaluée et a retrouvé une meilleure sensibilité de la cystatinémie sur la créatininémie pour la détection précoce de l'insuffisance rénale chronique (IRC) (47, 48). Cependant, l'amélioration de la performance de la cystatine C est moins importante dans la population générale. Le groupe de travail de l'équation CKD -EPI a proposé l'équation CKD -EPI cystatine C basée sur la cystatine C seule et l'équation combinée CKD -EPI qui est basée à la fois sur la cystatine C et la concentration sérique de la créatinine. Les chercheurs ont également montré que les patients étaient mieux classés dans les stades de la MRC par l'équation combinée CKD -EPI que par l'équation de la

créatinine CKD -EPI. Ces résultats intéressants ont abouti à l'édition des directives cliniques de KDIGO 2012 pour l'évaluation et la gestion de la maladie rénale chronique recommandant la mesure de la cystatine C et l'estimation du DFG par l'équation combinée CKD -EPI dans des situations particulières nécessitant la confirmation de la MRC (3). Il s'agit des circonstances où le DFG estimé basé sur la créatinine sérique est moins précise et chez les adultes qui ont un DFG estimé basé sur la créatinine sérique entre 45-59 ml/min/1.73 m², sans marqueurs d'atteinte rénale (49).

2.2. Méthodes de dosage de la cystatine C

Depuis 1994, les chercheurs ont mis au point des méthodes rapides et automatisées de dosage de la cystatine C. Deux méthodes sont utilisées pour doser la cystatine C. La PETIA (particle-enhanced turbidimetricimmuno-assay: mesure de la lumière transmise) et la PENIA (particle-enhanced nephelometricimmuno-assay : mesure de la lumière diffusée). Ces méthodes sont les seules utilisées en clinique et elles sont basées sur l'agglutination en milieu liquide de particules de latex recouvertes d'anticorps polyclonaux dirigés contre la cystatine C. Les deux méthodes sont différentes, 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'immuno-néphélométrie. La cystatine C peut être mesurée par ces différentes méthodes néphélométriques et turbidimétriques mais qui ne sont pas encore standardisées. Toutefois, la traçabilité a été rendue possible avec le matériel de référence certifié (ERM-DA471/IFCC). Les différences de technique et de calibration pour la mesure de la cystatine C peuvent avoir des conséquences importantes sur les formules basées sur la cystatine C.

La turbidimétrie mesure l'absorbance du faisceau incident et la néphélométrie mesure la lumière diffusée dans une direction donnée. Devant une grande variation interlaboratoire

retrouvée avec le dosage de la cystatine C, aucune méthode n'a été désignée comme méthode de référence pour la mesure de la cystatine C (22, 50).

3. Autres marqueurs biologiques

L'estimation du DFG par les équations basées sur la créatinine sérique manque de précision et d'exactitude en raison de déterminants extraréniaux tels que l'âge, le sexe, l'ethnie et la masse musculaire qui influencent le taux de créatinine sérique. Les chercheurs sont constamment à la recherche d'un marqueur de filtration glomérulaire idéal.

3.1. Bêta-2-microglobuline (B2M)

La B2M est une protéine de 100 acides aminés, de poids moléculaire relativement petit, 11 800 Da, taille 11 Å et elle est codée par un gène du chromosome 15 chez l'homme. La bêta-2 microglobuline est générée en continu par toutes les cellules nucléées du corps. Elle est librement filtrée par le glomérule, réabsorbée à 99,9% et métabolisée dans le tube proximal. La β 2 M est mesurée facilement et précisément par la méthode néphélométrique. Les concentrations sériques de B2M sont influencées par la quantité générée et éliminée par les cellules nucléées, la cinétique de distribution corporelle, le métabolisme tubulaire et la quantité éliminée par la filtration glomérulaire. Le taux de B2M est élevé dans les pathologies accompagnées d'un renouvellement cellulaire important notamment les tumeurs malignes. Les taux de β 2 M dans le sérum ne sont pas nécessairement indépendants du sexe, de la race et de l'ethnie. Cependant, plusieurs études ont retrouvé un taux sérique élevé de β 2 M chez les personnes âgées (51).

De nombreuses études ont démontré de fortes corrélations entre les mesures de la fonction rénale et les taux sériques de β 2 M. La B2M a été proposée pour la première fois comme biomarqueur de filtration glomérulaire dans les années 1980. Le groupe CKD-EPI (collaboration sur l'épidémiologie des maladies rénales chroniques) (CKD-EPI) a mis au point une équation d'estimation du DFG basée sur la β 2 M dans une cohorte de 2 380 patients

comprenant principalement des Caucasiens et des AA présentant un DFG mesuré (DFGm) moyen de 47,5 ($\pm$ 21,7) mL / min / 1,73 m², une créatinine sérique moyenne de 1,9 ($\pm$ 0,9) mg / dL et un taux sérique moyen de β 2M de 4,3 ($\pm$ 2,4) mg /L. La β 2 M était fortement corrélée positivement à la cystatine C sérique et la créatinine sérique avec des coefficients de Pearson de 0,9 et 0,78, respectivement. Le β 2 M sérique était négativement corrélé au DFG avec un coefficient de Pearson de -0,85. Les déterminants extraréniaux tels que l'âge, le sexe et l'ethnie n'ont pas sensiblement amélioré les performances de l'équation dans l'ensemble de la cohorte ainsi que dans divers sous-groupes. Par conséquent, l'équation finale n'incluait pas ces variables. Mais Puisque l'équation d'estimation de β 2 M n'était pas fortement corrélée à l'âge, au sexe et à la race, les auteurs ont conclu qu'il existe d'autres déterminants extraréniaux de la β -2 M sérique et que l'addition de ces facteurs s'ils sont facilement mesurables pourra améliorer la performance d'équation. Mais l'influence des facteurs extra-réniaux sur la cinétique de la B2M explique une performance globale de l'équation CKD-EPI β 2 M non différente de celle des autres équations d'estimation.

3.2 bêta-trace protéine (BTP)

La BTP ou lipocaline prostaglandine D 2 synthase (L-PGDS), est une enzyme glycoprotéique de 168 acides aminés, avec un poids moléculaire de protéine de 23 à 29 kDa qui est produite dans le système nerveux central et favorise la conversion de la prostaglandine H 2 en prostaglandine D 2.

La BTP a été retrouvée pour la première fois à des taux élevés chez les patients avec néphropathie chronique en 1987 puis suggérée en 1997 comme marqueur de filtration glomérulaire. Depuis 2007, quelques équations d'estimation du DFG par la BTP ont été développées essentiellement chez les greffés rénaux par White et par le Dr Uwe Pöge. Les équations de White avaient une performance

comparable à celle de l'étude MDRD, avec des preuves d'amélioration des performances à des taux de filtration glomérulaire supérieurs (32). Les trois équations de Pöge ont été comparées à l'équation de l'étude MDRD et à l'équation de White 1 (basée sur le BTP et l'urée). La formule 3 de Pöge BTP avait une exactitude et une précision meilleures que l'équation de White 1 et démontrait un biais légèrement plus petit et une précision supérieure de 10% par rapport à l'équation MDRD. La généralisation de ces équations à des populations cliniques autres que les greffés de rein n'a pas été établie (51).

b) Les équations d'estimation du DFG basées sur la créatinine chez l'adulte

Pour assurer la détection précoce, le diagnostic, la classification en stades évolutifs et la prise en charge de la MRC, KDIGO (2012) recommande d'utiliser des équations basées sur la créatinine sérique et / ou la cystatine C pour estimer le DFG (3). Cependant, en RDC, comme dans presque tous les pays d'Afrique subsaharienne, le dosage de la cystatine C n'est pas utilisé en routine comme marqueur du DFG. Nous nous pencherons essentiellement sur les équations CG, MDRD et CKD-EPI, les équations utilisant la créatinine pour estimer le DFG, la cystatine C étant non disponible en RDC.

Les équations sont utilisées pour améliorer la performance de la concentration de la créatinine pour estimer le DFG en intégrant dans ces équations des paramètres extraréniaux tels que l'âge, le sexe et l'ethnie qui influencent la concentration de la créatinine indépendamment du DFG. Les équations permettent aussi de mieux exprimer la corrélation exponentielle de la créatinine avec le DFG. Par conséquent, l'intervalle de confiance de DFG est réduit dans la population pour la même valeur de créatinine. En effet, pour une même concentration de créatinine les DFG sont différents tenant compte de l'âge, du sexe et de l'ethnie. En appliquant les équations intégrant ces paramètres qui sont indépendantes de la filtration glomérulaire,

l'influence de ces paramètres sur la filtration glomérulaire réelle est moindre.

1. Equation Cockcroft- Gault

L'équation la plus connue et la plus utilisée avant l'équation MDRD est celle établie par Cockcroft-Gault (CG) (52). Cette équation a été développée en 1976 à partir d'une cohorte de 249 patients de race blanche hospitalisés dont 4% seulement des femmes. Elle a été utilisée pendant des longues années car son usage est facile et simple, applicable même au chevet des patients. Elle a été intégrée dans les recommandations d'adaptation des posologies des médicaments.

Les limites de cette équation sont nombreuses : la formule a été établie en comparaison à la clairance urinaire de la créatinine exprimée en mL/minute et non à la méthode de référence de mesure de DFG (tels que l'inuline, iothalamate,...). La créatinine a été dosée par la méthode de Jaffé sans standardisation spectrométrique, l'âge et le poids utilisés comme déterminants de la créatinine influencent beaucoup le DFG pour des valeurs extrêmes d'âge et de poids corporel. Elle a été développée dans un groupe des patients caucasiens quasi exclusivement masculin. La correction proposée pour les femmes (DFG x 0,85) dérive de données théoriques sur la différence moyenne de masse musculaire entre hommes et femmes mais non sur une validation. Certains auteurs ont tenté d'intégrer la surface corporelle dans l'équation, ceci a produit une erreur par une double pondération du facteur poids. La correction pour la surface corporelle n'est donc pas utile. Pour ces différentes raisons, les directives internationales KDIGO ont statué pour l'abandon de l'équation de CG en faveur de l'équation CKD-EPI 2009 pour estimer la filtration glomérulaire dans la population générale (40).

Equation Cockcroft-Gault: $((140 - \text{Age}) \times \text{Poids (kg)} \times [0,85 \text{ si femme}]) / (72 \times \text{PCr (mg/dL)})$

PCr = créatinine plasmatique

2. L'équation MDRD

L'équation Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) a été établie en 1999 par Levey (33) pour évaluer le DFG chez les patients MRC (< 60 mL/min) participant à une étude d'intervention diététique et tensionnelle sur la progression de la MRC. La mesure du taux de créatinine sérique, était réalisée par la méthode de Jaffé et la clairance urinaire d'iothalamate a servi de méthode de référence pour la mesure du DFG. Dans sa première forme, l'évaluation du DFG par l'équation MDRD était basée sur la créatinine sérique, le sexe, la race (Caucasien ou AA), le poids, l'urée sérique et l'albuminémie. Elle a été établie dans une cohorte initiale de 1628 patients (40 % de femmes et 12 % de sujets afro-américains) présentant une MRC de stade $\geq 3a$ (DFG moyen de 40 ± 21 mL/min/ $1,73m^2$). Par la suite, une version simplifiée à quatre variables (créatinine sérique, âge, sexe et ethnie), a été proposée et validée dans de nombreuses populations indépendantes d'insuffisants rénaux. Elle a utilisé la même méthode de dosage de la créatinine et elle est la plus utilisée. La version de 2006 de l'équation MDRD permet de corréliser la créatininémie, mesurée par une méthode traçable IDMS au DFG mesuré par la clairance urinaire de l'iothalamate. Ensuite l'équation MDRD a été comparée à l'équation de CG dans différentes populations notamment les diabétiques et transplantés rénaux. Elle a été jugée supérieure à l'équation CG en termes de précision (P30 83 % vs 69 %) et de concordance avec le DFG mesuré (78 % vs 73 %).

Dans l'usage quotidien un facteur de correction AA de 1,21 a été introduit mais n'a pas été validé pour la population noire non AA. Son usage pour les populations noires non AA est discutable. L'équation MDRD étant établie et validée dans la population des insuffisants rénaux est indiquée pour le suivi des patients avec DFG < 60 mL/min/ $1,73m^2$ mais chez les personnes avec DFG > 60 mL/min/ $1,73m^2$, l'équation MDRD sous-estime significativement le DFG. L'équation MDRD ne peut être utilisée dans les situations qui diffèrent de la population

de base ayant servi à son établissement. Elle n'est pas recommandée pour les enfants, les patients âgés (> 75 ans), les femmes enceintes et les situations de DFG > 60 mL/min/ $1,73m^2$. L'équation MDRD est utilisée avec les coefficients 186 et 175 pour une créatinine sérique mesurée avec une méthode non standardisée et standardisée respectivement.

Equation MDRD à quatre variables :

MDRD (1999) :

$186 \times PCr^{-1,154}$ (mg/dl) $\times$ Age-0,203 (années) $\times$ [0,742 si femme] $\times$ [1,212 si Afro-Américain]

MDRD (2006) (traçable IDMS) :

$175 \times PCr^{-1,154}$ (mg/dl) $\times$ Age-0,203 (années) $\times$ [0,742 si femme] $\times$ [1,212 si Afro-Américain]

3. L'équation du consortium CKD-EPI

L'équation CKD-EPI a été proposée en 2009 par Levey et collaborateurs, auteurs de l'équation MDRD (40). Elle avait pour but de corriger la sous-estimation systématique de MDRD pour les DFG > 60 mL/min/ $1,73m^2$. Les données de 26 cohortes ont été regroupées y compris les données de MDRD. Deux cohortes de validation interne (N = 5.504) et externe (N = 3.896) ont été formées, la créatinine a été mesurée par une méthode standardisée (traçable IDMS), et elle a été corrélée à la clairance d'iothalamate dans la cohorte de validation interne. Le nombre des sujets pour cette étude était important et La plupart des sujets qui avaient un DFG > 60 mL/min étaient des donneurs potentiels de rein. L'équation CKD-EPI 2009 propose des coefficients différents appliqués à la créatininémie, le coefficient -1,209 pour des valeurs de créatinine élevées et le coefficient -0,329 pour des valeurs inférieures. Cette pondération différentielle spécifique à l'équation CKD-EPI (2009) permet de réduire le biais de l'équation MDRD pour des DFG > 60 mL/min. Cependant, la précision globale (regroupant tous les niveaux DFG) de l'équation CKD-EPI 2009 n'est pas très différente de l'équation MDRD (P30 84 vs 81 %). L'équation CKD-EPI a tendance à surestimer quelque peu le DFG chez les patients avec DFG <60

mL/min/1.73m². En 2012, il a été proposé d'utiliser CKD-EPI dans la population générale. Dans l'usage quotidien un facteur de correction AA de 1,159 a été introduit mais n'a pas été validé pour la population noire autre qu'AA (40).

Equation CKD-EPI 2009 : $141 \times \min(\text{PCr}/k) a \times \max(\text{PCr}/k) - 1,209 \times 0,993^{\text{âge}} \times [1,018 \text{ si femme}] \times [1,159 \text{ si Afro-Américain}]$
 $k = 0,7 \text{ si femme et } 0,9 \text{ si homme ; } a = -0,329 \text{ si femme ou } -0,411 \text{ si homme}$

4. L'équation FAS

L'équation « full age spectrum » (FAS), a été établie par Pottel *et al.* en 2016, c'est une équation qui s'applique à tous les âges en normalisant d'abord la créatinine sérique pour l'âge et le sexe. Elle corrige la discontinuité existant lors du passage des équations pédiatriques aux équations des adultes et des adultes aux personnes âgées (≥ 70 ans). Le développement et la validation de l'équation étaient réalisés à partir d'une base des données multicentriques, portant sur 14 cohortes des patients avec MRC et des sujets issus de la population générale dont 735 enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans), 4371 adultes (âgés de 18 à 70 ans) et 1764 adultes d'âge ≥ 70 ans. Ces cohortes étaient européennes (France, Norvège, Allemagne, Royaume-Uni) et Américaine (USA).

La créatinine a été mesurée par une méthode standardisée (traçable IDMS) et les clairances d'inuline, d'iohexol et d'iothalamate étaient les méthodes de référence pour mesurer le DFG dans différentes cohortes. Pour développer l'équation, la créatinine sérique a été normalisée (Scr/Q) avec la valeur médiane de la créatinine (Q) obtenue à partir des sujets sains des sous populations spécifiques. Dans l'équation FAS (tableau 1), chez l'enfant, la correction pour l'âge et le sexe se situe au niveau de la concentration sérique de la créatinine mais pas au niveau du DFG, car il existe une nette augmentation de la créatinine sérique avec l'âge pendant l'enfance et

une différence entre les deux sexes. Cependant, le GFR moyen, exprimé en mL / min / 1,73 m², n'est pas dépendant de l'âge chez les enfants. La performance de l'équation FAS était comparable à celle de l'équation CKD-EPI chez l'adulte et les personnes d'âge ≥ 70 ans. L'équation FAS a été validée pour les caucasiens mais la validation dans les autres populations reste à faire. Elle peut être appliquée dans les autres populations disposant d'un Q spécifique (médiane de la créatinine sérique de la population saine). La classification des patients MRC adultes était équivalente à celle de CKD-EPI (41).

Performance et choix des équations d'estimation du DFG dans la population noire d'ASS

1. Equation de CG

Tenant compte des directives internationales de KDIGO qui ont recommandé l'abandon de l'équation de CG en faveur de l'équation CKD-EPI 2009 pour estimer la filtration glomérulaire dans la population générale, nous ne recommandons pas d'utiliser l'équation CG dans la population noire d'ASS (40).

A cet égard, une étude réalisée dans le milieu scolaire de Kinshasa, portant sur 524 adolescents et jeunes adultes dont 263 de sexe masculin, avec un âge moyen de $18,7 \pm 1,4$ ans a retrouvé une prévalence de la MRC de 1,5%, 1,7%, 2,9% et 7,6% selon Schwartz, MDRD, CG indexé à la surface corporelle et CG non indexé respectivement (19). La corrélation était excellente entre les équations Schwartz et MDRD ($r = 0,99$) pas avec Schwartz et CG indexé à la surface corporelle ($r = 0,87$) ou non ($r = 0,89$). Dans le groupe avec un DFGe < 60 mL / min / 1,73 m², la concordance était meilleure entre les équations Schwartz et MDRD ($\kappa = 0,88$) (19).

2. Les équations MDRD et CKD-EPI

La version simplifiée de l'équation MDRD à quatre variables (créatinine sérique, âge, sexe et ethnie), a été proposée et validée dans de

nombreuses populations indépendantes d'insuffisants rénaux. L'équation MDRD étant établie et validée dans la population des insuffisants rénaux est indiquée pour le suivi des patients avec $\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ mais chez les personnes avec $\text{DFG} > 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, l'équation MDRD sous-estime significativement le DFG.

En 2012, il a été proposé d'utiliser CKD-EPI dans la population générale. Dans l'usage quotidien un facteur de correction afro-américain de 1,159 a été introduit mais n'a pas été validé pour la population noire autre qu'afro-américaine. L'équation CKD-EPI a tendance à surestimer quelque peu le DFG chez les patients avec $\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (3).

En RD Congo, une étude a été menée à Kinshasa de juin 2015 à avril 2016, visant à évaluer la performance des équations d'estimation du DFG et l'adéquation des coefficients de correction ethnique afro-américains dans la population noire congolaise. Elle a porté sur 93 sujets sains sans HTA, ni DS et ni MRC. Le DFG estimé par les différentes équations était comparé au DFG mesuré par la clairance de l'iohexol comme méthode de référence. Le débit de filtration glomérulaire mesuré (DFGm) moyen était de $92,0 \pm 17,2 \text{ mL / min / } 1,73 \text{ m}^2$ et le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) moyen était de : $105,6 \pm 30,1$; $87,2 \pm 24,8$; $109,3 \pm 24,2$ et $94,3 \pm 20,9 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ pour MDRD avec coefficient de correction AA, MDRD sans coefficient de correction AA, CKD-EPI avec coefficient de correction AA et CKD-EPI sans coefficient de correction afro-américain respectivement. Les équations MDRD et CKD-EPI étaient performantes sans coefficients de correction AA tout en sous estimant légèrement le DFGm pour le MDRD. Quand on appliquait les coefficients AA, les biais étaient très importants ($13,6 \pm 27,1$ vs $-4,9 \text{ mL / min / } 1,73 \text{ m}^2$ pour le MDRD avec et sans coefficient AA et $17,2 \pm 19,2$ vs $2,3 \pm 17 \text{ mL / min / } 1,73 \text{ m}^2$ pour CKD-EPI avec et sans coefficient de correction) avec une exactitude à 30% (P30) et une précision faibles (38).

3. L'équation FAS

La performance de l'équation FAS était comparable à celle de l'équation CKD-EPI chez l'adulte et les personnes d'âge ≥ 70 ans. L'équation FAS a été validée chez les caucasiens mais en voie d'être validée dans la population noire africaine de l'ASS.

Une étude récente a été menée en Afrique subsaharienne simultanément en RD Congo et en Côte d'Ivoire visant à évaluer la performance des équations d'estimation du DFG. Elle a porté sur 510 sujets dont 222 congolais et 288 ivoirien (53). L'équation FAS a été utilisée avec le Q Africain et le Q caucasien. Le Q Africain était la médiane de la créatinine sérique de la population saine de Kinshasa, la valeur de Q était de $0,72 \text{ mg/dL}$ pour les femmes et $0,96 \text{ mg/dL}$ pour les hommes.

L'équation FAS était performante avec le Q Africain et le Q caucasien. Sa performance était comparable à celle de CKD-EPI (53).

Conclusion

L'évaluation du DFG est très vitale, car il permet le diagnostic, la classification en 5 stades de gravité croissante, le suivi évolutif et la prise en charge de la MRC ainsi que de prendre une décision dans l'adaptation de la dose posologique, voir une proscription des médicaments à élimination rénale. En pratique clinique, le DFG est estimé à partir des équations dérivées de la créatinine. A ce jour, aucune équation d'estimation du DFG n'a encore été développée singulièrement dans la population africaine. Les formules existantes commencent à peine d'être validées dans la population d'ASS qui présente quelques divergences (anthropométriques, style de vie et diète) avec les Afro-américains. Si la très vieille formule de CG méthodologiquement dépassée est à abandonner, les équations MDRD et CKD-EPI sans coefficients de correction AA sont recommandables en ASS, en dépit de la légère sous-estimation du DFGe MDRD. L'équation FAS (applicable à tout âge) avec le Q Africain

est performante chez l'adulte congolais et ivoirien et pourra constituer une alternative au CKD-EPI. Il importe aux laboratoires d'analyses basés en ASS, de calibrer leurs résultats de la créatinine plasmatique (enzymatique ou jaffé), à la méthode de référence (à savoir la spectrophotométrie de masse par dilution isotopique, IDMS). En cas d'impossibilité, la seule formule qui prévoit le recours de la créatinine plasmatique non calibrée est MDRD sans facteur ethnique en utilisant le coefficient 186 et non 175. Il est impérieux que les laboratoires d'analyses rendent également de manière systématique, les résultats de la créatinine avec le DFG estimé selon les équations précitées.

Conflit d'intérêt

Les auteurs affirment n'avoir aucun conflit d'intérêt relatif à l'article

Contributions des auteurs

JBB a conçu, rédigé et corrigé le manuscrit

ESK a conçu et corrigé l'article. Tous les auteurs ont approuvé la version finale du manuscrit.

Références

1. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* (London, England) 2005; **365** (9456):331-340.
2. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American journal of kidney diseases* : the official journal of the National Kidney Foundation. 2002; **39** (2 Suppl 1):S1-266.
3. Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'. *Kidney international* 2013; **84** (3): 622-623.
4. Di Lullo L, House A, Gorini A, Santoboni A, Russo D, Ronco C. Chronic kidney disease and cardiovascular complications. *Heart failure reviews* 2015; **20** (3): 259-272.
5. Muhaisen RM, Sharif FA, Yassin MM. Risk factors of cardiovascular disease among children with chronic kidney disease in Gaza strip. *Journal of cardiovascular disease research* 2012; **3** (2):91-98.
6. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, *et al.* Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international* 2005; **67** (6): 2089-2100.
7. Vidal-Petiot E, Flamant M. [Measurement and estimation of glomerular filtration rate]. *Néphrologie & thérapeutique* 2017; **13** (7):560-568.
8. Matsha TE, Yako YY, Rensburg MA, Hassan MS, Kengne AP, Erasmus RT. Chronic kidney diseases in mixed ancestry south African populations: prevalence, determinants and concordance between kidney function estimators. *BMC nephrology* 2013;**14**:75.
9. Delanaye P, Cavalier E, Mariat C, Maillard N, Dubois BE, Krzesinski JM. [Detection and estimation of chronic kidney disease]. *Revue médicale de Liege*. 2009;**64**(2):73-78.
10. Murray C LA. The global Burden of disease. A comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. *Cambridge, Harvard University Press*. 1996.
11. Benghanem Gharbi M, Elseviers M, Zamd M, Belghiti Alaoui A, Benahadi N, Trabelssi el H, *et al.* Chronic kidney disease, hypertension, diabetes, and obesity in the adult population of Morocco: how to avoid "over"- and "under"-diagnosis of CKD. *Kidney international* 2016; **89** (6):1363-1371.
12. Katz IJ, Gerntholtz T, Naicker S. Africa and nephrology: the forgotten continent. *Nephron Clinical practice* 2011; **117** (4): c320-327.
13. Dalal S, Beunza JJ, Volmink J, Adebamowo C, Bajunirwe F, Njelekela M, *et al.* Non-communicable diseases in sub-Saharan Africa: what we know now. *International journal of epidemiology* 2011;**40** (4): 885-901.
14. Stanifer JW, Jing B, Tolan S, Helmke N, Mukerjee R, Naicker S, *et al.* The epidemiology of chronic kidney disease in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global health* 2014; **2**(3): e174-181.
15. Wyatt CM, Schwartz GJ, Owino Ong'or W, Abuya J, Abraham AG, Mboku C, *et al.* Estimating kidney function in HIV-infected adults in Kenya: comparison to a direct measure of glomerular filtration rate by iothexol clearance. *PloS one* 2013; **8**(8): e69601.
16. Sumaili EK, Krzesinski JM, Cohen EP, Nseka NM. [Epidemiology of chronic kidney disease in the Democratic Republic of Congo: review of cross-sectional studies from Kinshasa, the capital]. *Néphrologie & thérapeutique* 2010; **6** (4):232-239.
17. Madala ND, Thusi GP, Assounga AG, Naicker S. Characteristics of South African patients presenting with kidney disease in rural KwaZulu-Natal: a cross sectional study. *BMC nephrology* 2014;**15**:61.
18. Perico N, Remuzzi G. Need for chronic kidney disease prevention programs in disadvantaged

populations. *Clinical nephrology* 2015; **83** (7 Suppl 1):42-48.

19. Bukabau JB, Makulo JR, Pakasa NM, Cohen EP, Lepira FB, Kayembe PK, *et al.* Chronic kidney disease among high school students of Kinshasa. *BMC nephrology* 2012;**13**:24.

20. FolefackKaze F, Kengne AP, Pefura Yone EW, NdamFemben NS, Ashuntantang G. Renal function, urinalysis abnormalities and correlates among HIV-infected Cameroonians naive to antiretroviral therapy. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation* : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia 2013;**24** (6):1291-1297.

21. Okunola O, Akinsola A, Ayodele O. Kidney diseases in Africa: aetiological considerations, peculiarities and burden. *African journal of medicine and medical sciences* 2012; **41** (2):119-133.

22. Delanaye P, Krzesinski JM. [Evaluation of glomerular filtration rate in 2014]. *Revue medicale de Liege* 2014; **69** Spec No: 47-52.

23. Ji M, Lee YH, Hur M, Kim H, Cho HI, Yang HS, *et al.* Comparing Results of Five Glomerular Filtration Rate-Estimating Equations in the Korean General Population: MDRD Study, Revised Lund-Malmö, and Three CKD-EPI Equations. *Annals of laboratory medicine* 2016;**36** (6):521-528.

24. Pasala S, Carmody JB. How to use... serum creatinine, cystatin C and GFR. *Archives of disease in childhood Education and practice edition* 2017;**102** (1): 37-43.

25. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, *et al.* The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney international* 2011;**80** (1):17-28.

26. Soveri I, Berg UB, Björk J, Elinder CG, Grubb A, Mejare I, *et al.* Measuring GFR: a systematic review. *American journal of kidney diseases* : the official journal of the National Kidney Foundation 2014; **64** (3):411-424.

27. Hougardy JM, Delanaye P, Le Moine A, Nortier J. [Estimation of the glomerular filtration rate in 2014 by tests and equations: strengths and weaknesses]. *Revue medicale de Bruxelles*. 2014;**35**(4):250-257.

28. Delanaye P, Ebert N, Melsom T, Gaspari F, Mariat C, Cavalier E, *et al.* Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 1: How to measure glomerular filtration rate with iohexol? *Clinical kidney journal* 2016; **9** (5):682-699.

29. Delanaye P JF, Le Goff C, Cavalier E Concordance Between Iothalamate and Iohexol Plasma Clearance. *American journal of kidney diseases* : the official journal of the National Kidney Foundation 2016; **68**:329-330.

30. Delanaye P, Melsom T, Ebert N, Back SE, Mariat C, Cavalier E, *et al.* Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 2: Why to measure glomerular filtration rate with iohexol? *Clinical kidney journal* 2016; **9** (5):700-704.

31. Eastwood JB, Kerry SM, Plange-Rhule J, Micah FB, Antwi S, Boa FG, *et al.* Assessment of GFR by four methods in adults in Ashanti, Ghana: the need for an eGFR equation for lean African populations. *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2010; **25** (7):2178-2187.

32. Fan L, Levey AS, Gudnason V, Eiriksdottir G, Andresdottir MB, Gudmundsdottir H, *et al.* Comparing GFR Estimating Equations Using Cystatin C and Creatinine in Elderly Individuals. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2015; **26** (8):1982-1989.

33. 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. *Annals of internal medicine* 1999;**130** (6): 461-470.

34. Delanaye P CE, Pottel H. Serum Creatinine: Not So Simple! *Nephron* 2017; **136**: 302–308.

35. Huidobro EJ, Tagle R, Guzman AM. [Estimation of glomerular filtration rate with creatinine]. *Revista medica de Chile* 2018; **146** (3):344-350.

36. Goldwasser P, Aboul-Magd A, Maru M. Race and creatinine excretion in chronic renal insufficiency. *American journal of kidney diseases* : the official journal of the National Kidney Foundation 1997;**30** (1):16-22.

37. Seronie-Vivien S, Delanaye P, Pieroni L, Mariat C, Froissart M, Cristol JP. Cystatin C: current position and future prospects. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2008; **46** (12):1664-1686.

38. Bukabau JB SE, Cavalier E *et al.* Performance of glomerular filtration rate estimation equations in Congolese healthy adults: The inopportunity of the ethnic correction. *PloS one* 2018;**13** (3):e0193384

39. Gallagher D, Visser M, De Meersman RE, Sepulveda D, Baumgartner RN, Pierson RN, *et al.* Appendicular skeletal muscle mass: effects of age, gender, and ethnicity. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985) 1997; **83** (1):229-239.

40. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine* 2009; **150** (9): 604-612.

41. Pottel H, Delanaye P, Schaeffner E, Dubourg L, Eriksen BO, Melsom T, *et al.* Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C. *Nephrology, dialysis,*

transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2017; **32**(3):497-507.

42. Yayo ES KJ, Aye-Yayo M *et al.* Cystatin C, Age and Gender in Healthy African Black Adults: Ivorian Exemple. *IJBCRR*.2016; **10**:1-6.

43. Delanaye P, Cavalier E, Maillard N, Krzesinski JM, Mariat C, Cristol JP, *et al.* [Creatinine: past and present]. *Annales de biologie clinique* 2010; **68** (5): 531-543.

44. Cook JG. Factors influencing the assay of creatinine. *Annals of clinical biochemistry* 1975; **12** (6):219-232.

45. Suzuki M. Purification and some properties of sarcosine oxidase from *Corynebacterium* sp. U-96. *Journal of biochemistry* 1981; **89** (2):599-607.

46. 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** (5):712-719.

47. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; **40** (2):221-226.

48. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children--a meta-analysis. *Clin Biochem* 2007; **40** (5-6):383-391.

49. Delanaye P, Cavalier E, Moranne O, Lutteri L, Krzesinski JM, Bruyere O. Creatinine-or cystatin C-based equations to estimate glomerular filtration in the general population: impact on the epidemiology of chronic kidney disease. *BMC nephrology* 2013; **14**:57.

50. Bargnoux AS PL, Cristol JP *et al.* Multicenter evaluation of cystatin C measurement after assay standardization. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2017; **63**: 833-841.

51. Karger AB, Inker LA, Coresh J, Levey AS, Eckfeldt JH. Novel Filtration Markers for GFR Estimation. *Ejifcc*. 2017; **28** (4):277-288.

52. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; **16** (1):31-41.

53. Justine B. Bukabau, Eric Yayo, Hans Pottel, Etienne Cavalier, Ernest K. Sumaili, Pierre Delanaye, *et al.* Performance of creatinine- or cystatin C-based equations to estimate glomerular filtration rate in Sub-Saharan African populations. *Kidney international* 2018; in press.

Tableau 1. Les équations d'estimation du DFG basées sur la créatinine

MDRD		$175 \times \text{SCr}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times [0.742 \text{ if female}] \times [1.212 \text{ if black}]$
CKD-EPI SCr		
Female	SCr ≤ 0.7 mg/dL	$144 \times (\text{SCr}/0.7)^{-0.329} \times 0.993^{\text{age}} \times [1.159 \text{ if black}]$
	SCr > 0.7 mg/dL	$144 \times (\text{SCr}/0.7)^{-1.209} \times 0.993^{\text{age}} \times [1.159 \text{ if black}]$
Male	SCr ≤ 0.9 mg/dL	$141 \times (\text{SCr}/0.9)^{-0.411} \times 0.993^{\text{age}} \times [1.159 \text{ if black}]$
	SCr > 0.9 mg/dL	$141 \times (\text{SCr}/0.9)^{-1.209} \times 0.993^{\text{age}} \times [1.159 \text{ if black}]$
Cockcroft-Gault		
FAS		$((140 - \text{Age}) \times \text{Poids (kg)} \times [0,85 \text{ si femme}] / (72 \times \text{PCr(mg/dL)}))$
SCr		$107.3 / (\text{SCr}/\text{Q}_{\text{crea}})$ for $2 \leq \text{age} \leq 40$ years
		$107.3 / (\text{SCr}/\text{Q}_{\text{crea}}) \times (0.988)^{(\text{Age}-40)}$ for age > 40 years],