



Fonctions rénales & Vieillessement

Jean-Jacques Boffa
Paris, le 01/12/2017

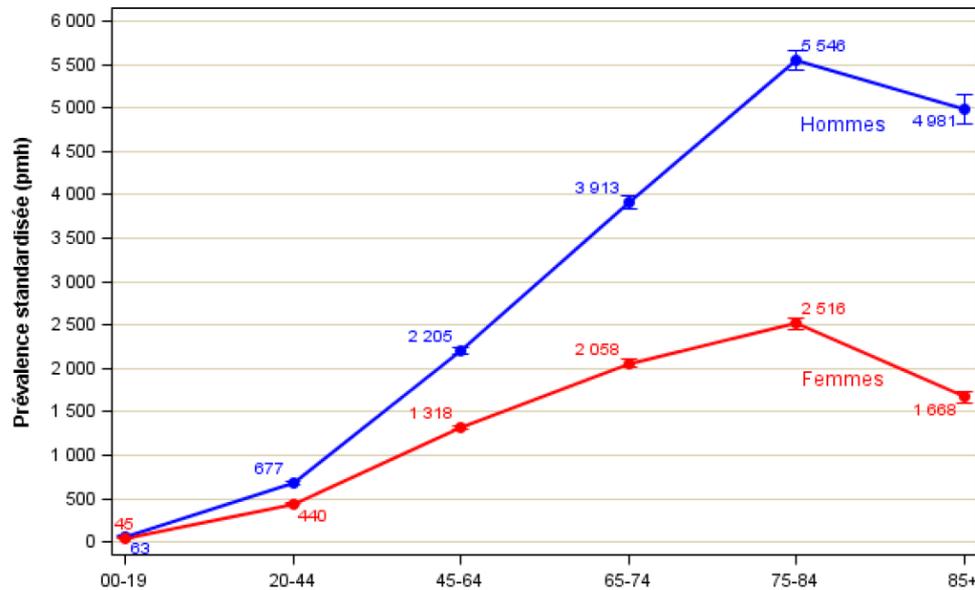


PLAN

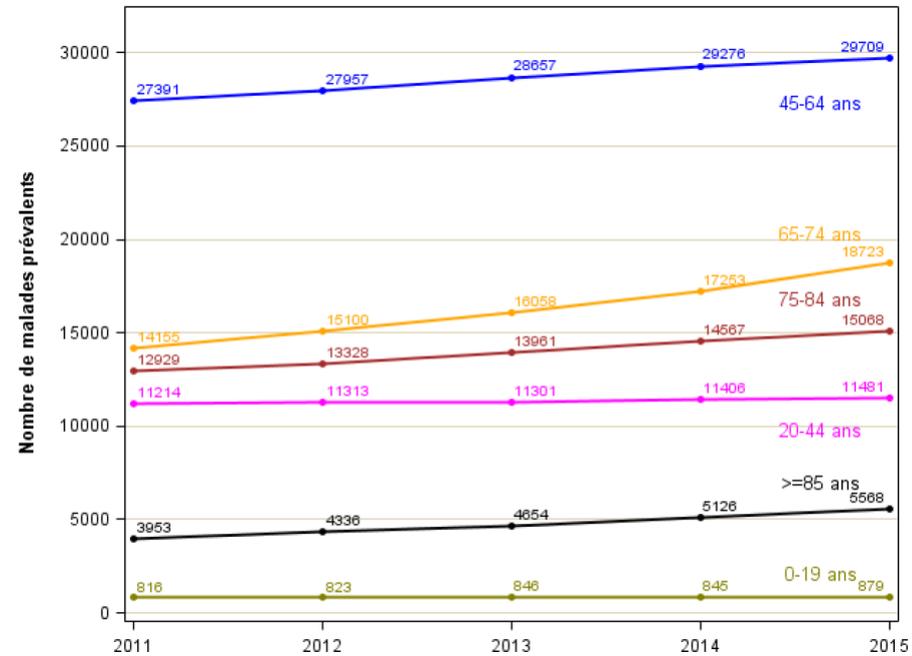
- Epidémiologie de la MRC du sujet âgé
- Modifications structurales et fonctionnelles avec l'âge
- Evaluations de la fonction rénale du sujet âgé
- Homéostasie de l'eau et du sodium du sujet âgé
- Conclusion

L'IRT touche d'abord le sujet âgé

- Prévalence de l'IRT
 - n = 82 295, 1 132/pmh

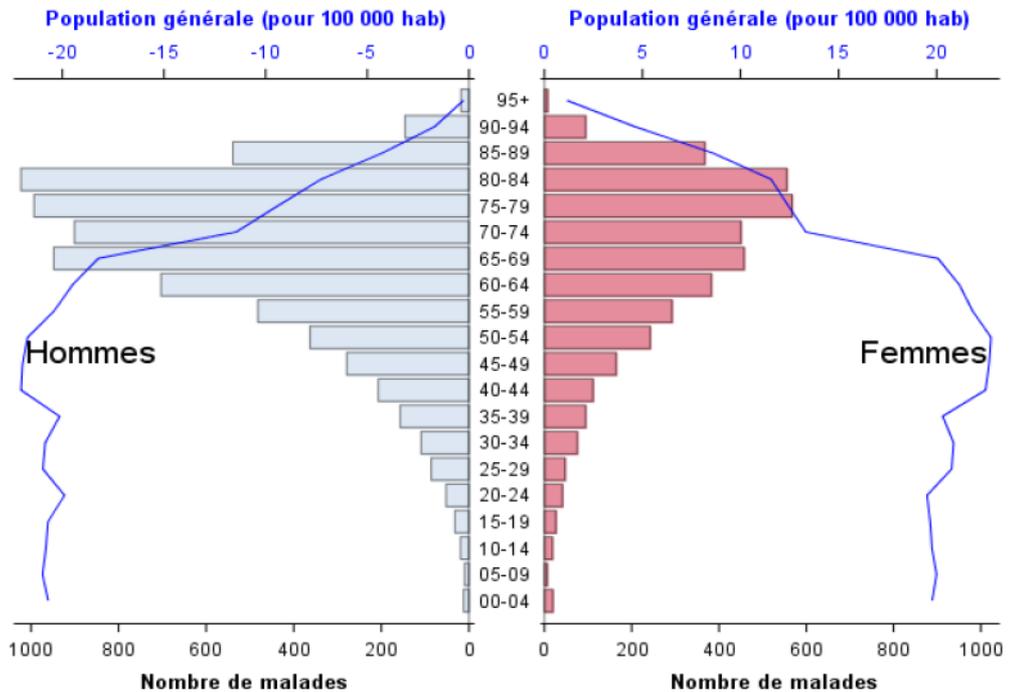
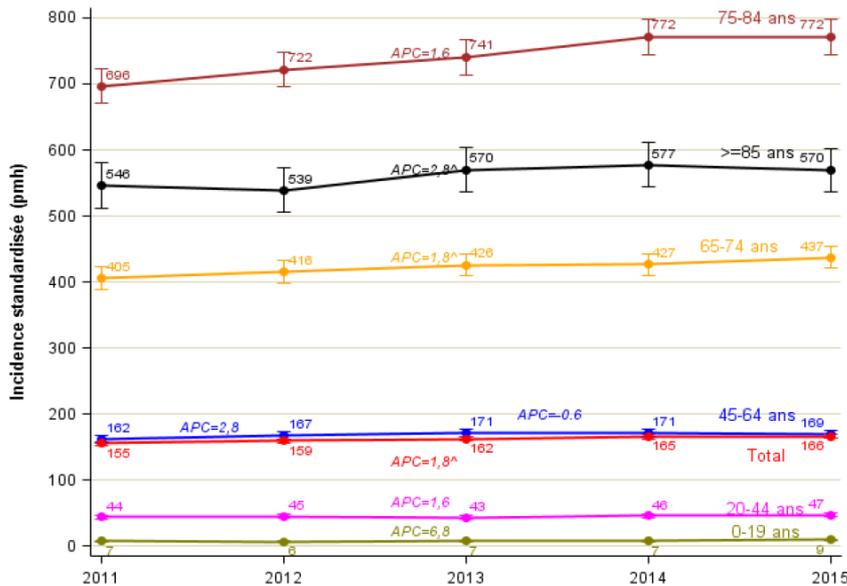


Distribution par âge et sexe des prévalents



L'IRT touche d'abord le sujet âgé

- Incidence de l'IRT dans 26 régions françaises
 - N = 11 093, soit 166 /pmh

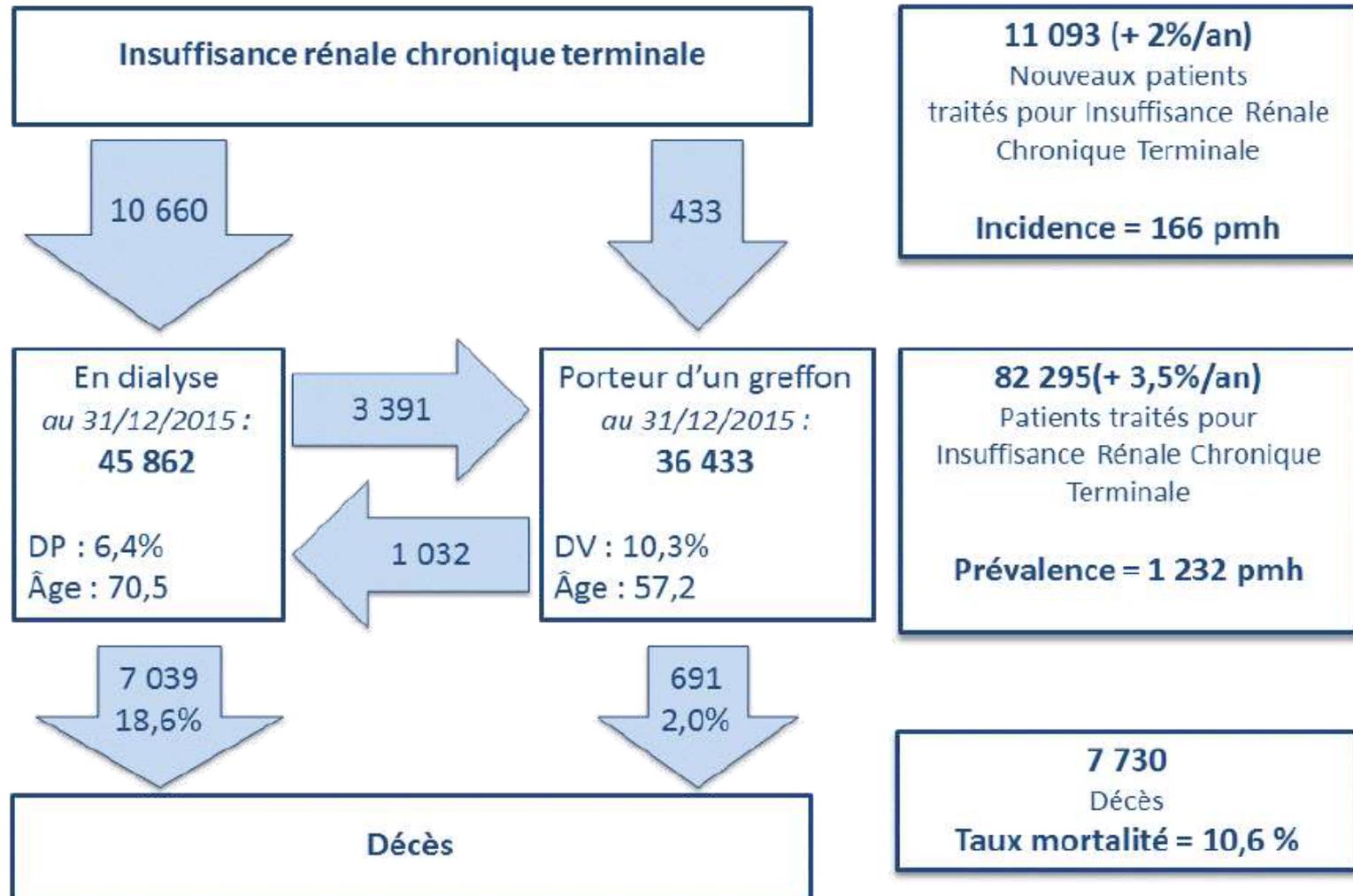


Distribution par âge et sexe des incidents



Rapport annuel REIN 2015 : Synthèse

En 2015



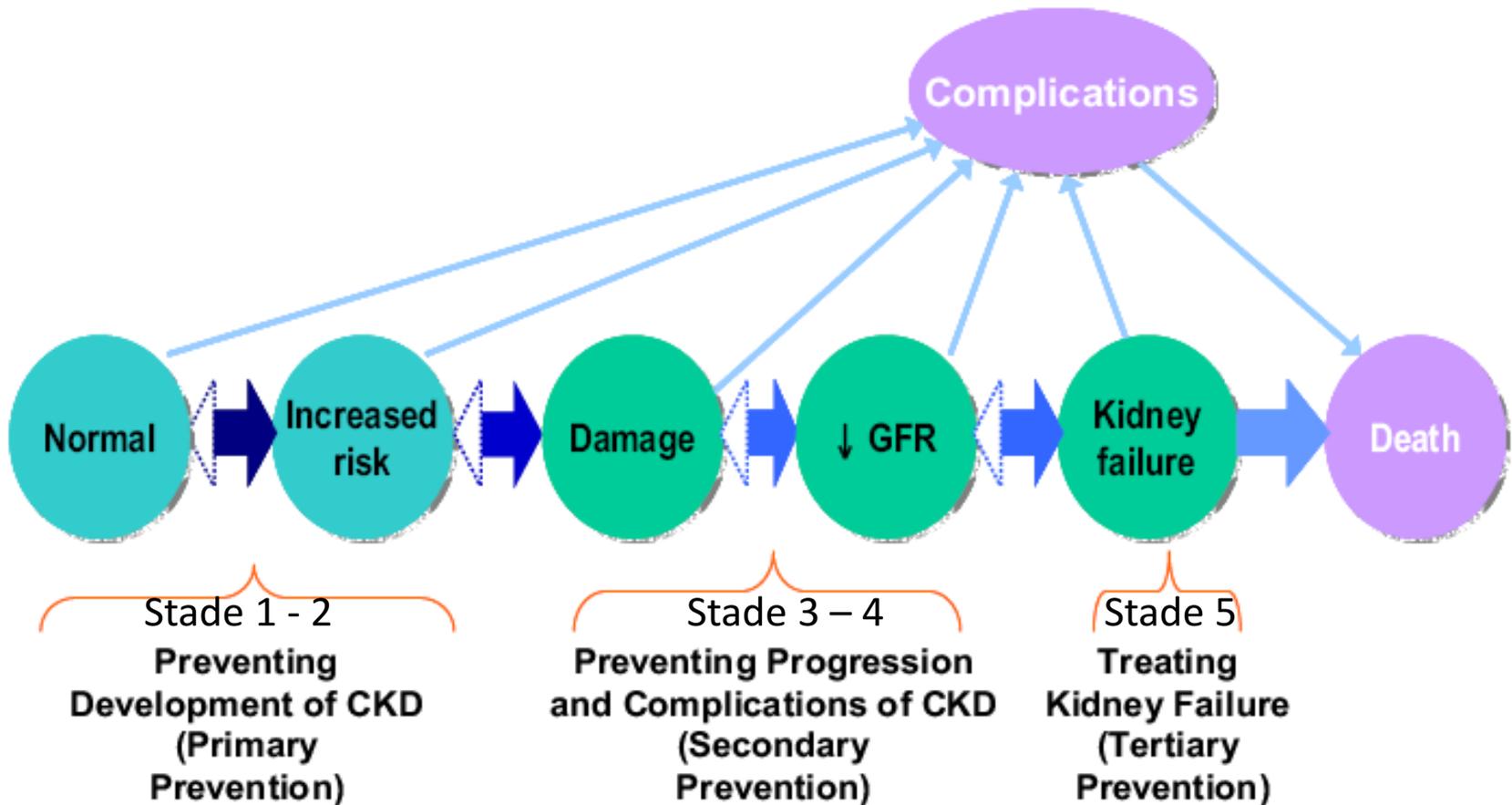
DP : dialyse péritonéale. DV : donneur vivant. pmh : par million d'habitants

Définition MRC

- Critères diagnostiques, KDIGO 2002, KDOQI 2005
 - Anomalie(s) rénale(s) > 3 mois ou DFG < 60 ml/min/1.73m²
 - Anomalies
 - sanguines ou urinaire (ex: μ albU, SN)
 - Histologiques
 - Radiologiques

| Stade | DFG (ml/min/1,73 m ²) | Définition |
|-------|-----------------------------------|---|
| 1 | ≥ 90 | Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté |
| 2 | entre 60 et 89 | Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué |
| 3 | Stade 3A : entre 45 et 59 | Insuffisance rénale chronique modérée |
| | Stade 3B : entre 30 et 44 | |
| 4 | entre 15 et 29 | Insuffisance rénale chronique sévère |
| 5 | < 15 | Insuffisance rénale chronique terminale |

Le concept de la MRC



Etude des 3 cités

Population ≥ 65 ans, 3 villes en France

N=8705 avec eDFG

- Prévalence de la MRC par stade

- % MRC stade 3 avec au moins un marqueur de lésion rénale (mAlbU, PU>500mg/g, HTA, anémie)

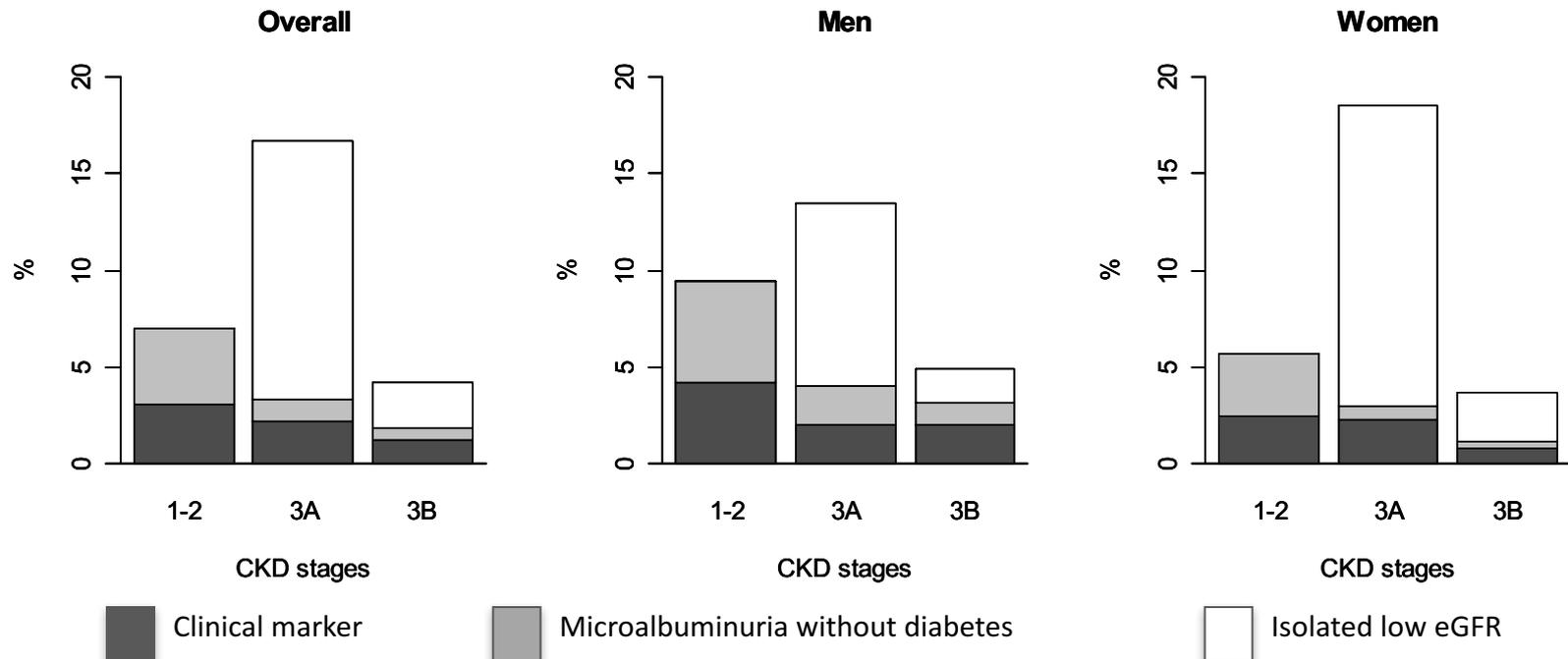
GFR categories in CKD

| Category | GFR (mL/min/1.73 m ²) | Terms |
|----------|-----------------------------------|---|
| G1 | >90 | Normal or high |
| G2 | 60-89 | Mildly decreased* |
| G3a | 45-59 | Mildly to moderately decreased |
| G3b | 30-44 | Moderately to severely decreased |
| G4 | 15-29 | Severely decreased |
| G5 | <15 | Kidney failure (add D if treated by dialysis) |

* Relative to young adult level

Neither GFR category G1 nor G2 without markers of kidney damage fulfill the criteria for CKD.

Prévalence totale chez les hommes et les femmes : 28%



Modifications macroscopiques avec l'âge

- Le volume rénal diminue avec l'âge

- En population générale

(Roseman DA. NDT 2016)

- 1852 adultes: Volume rénal (IRM)
 - diminue de 16 cm³/décade,
 - surtout après 60 ans

- Chez donneur vivant

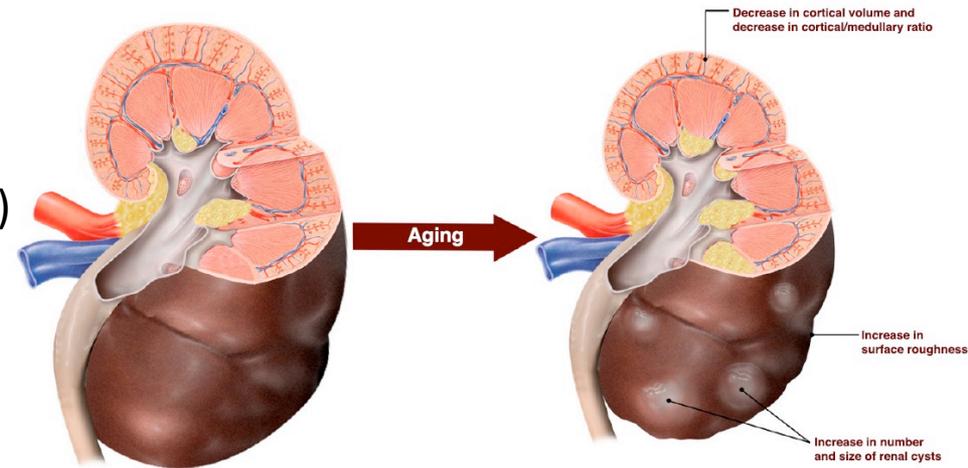
(Wang X. KI 2014)

- 1334 donneurs vivants, volumétrie rénale TDM: déclin de 22 cm³ après 50 ans
 - Après injection, volume cortical (73%) et médullaire (27%). Le volume cortical diminue et volume médullaire augmente jusqu'à 50 ans

- Apparition de kystes rénaux avec l'âge

- Chez le donneur (Rule AD. AJKD 2012)

- Nombre de kyste et leur taille augmente avec l'âge (n=1 <29 ans, n=10 chez H et n=4 chez F après 60 ans.



Modifications microscopiques avec l'âge

- La néphroangiosclérose croît avec l'âge
 - Prévalence néphroangiosclérose chez donneurs vivants sains ?
(*Rule AD. Ann Intern Med 2010*)
(>2 éléments suivants: glomérulosclérose, atrophie tub, fibrose $\geq 5\%$, artériosclérose)
Prévalence de 2.7% entre 18-29, 28% entre 40-50 et 73% entre 70-77 ans.
Lésions idem; distinction entre maladie et vieillissement impossible

- Glomérulosclérose

- Nombre de glomérules scléreux par section selon l'âge chez donneurs

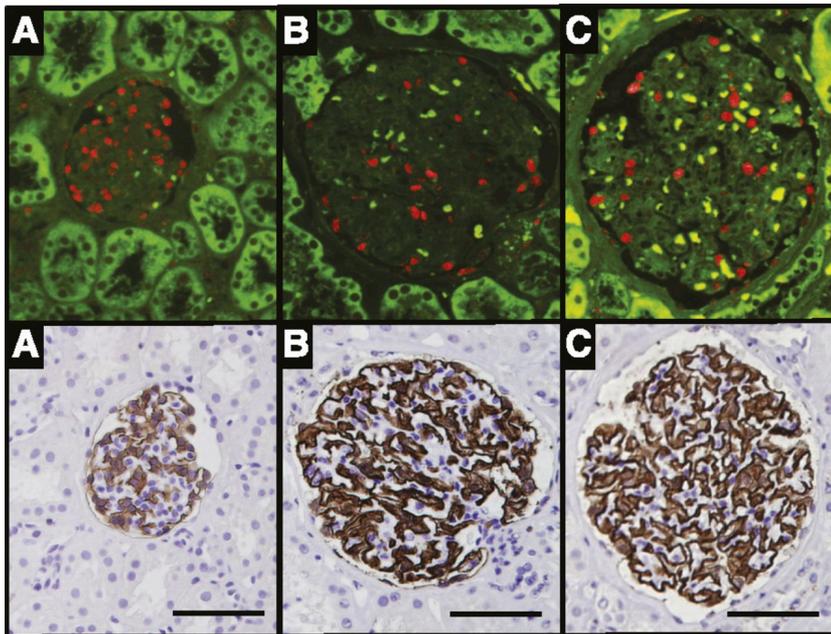
| Age (years) | Number of glomeruli | | | | | | | |
|-------------|---------------------|-----|-----|-----|------|-------|-------|-------|
| | 1 | 2 | 3-4 | 5-8 | 9-16 | 17-32 | 33-48 | 49-64 |
| 18-29 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 30-34 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 1 | 1 | 1 | 1.5 |
| 35-39 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 1 | 1.5 | 2 | 2 |
| 40-44 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 1 | 1 | 2 | 2.5 | 3 |
| 45-49 | 0.5 | 0.5 | 1 | 1 | 1.5 | 2 | 3 | 4 |
| 50-54 | 1 | 1 | 1 | 1.5 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 55-59 | 1 | 1 | 1.5 | 1.5 | 2 | 3.5 | 4.5 | 6 |
| 60-64 | 1 | 1.5 | 1.5 | 2 | 2.5 | 4 | 5.5 | 7 |
| 65-69 | 1 | 2 | 2 | 2.5 | 3 | 4.5 | 6.5 | 8 |
| 70-74 | 1 | 2 | 2.5 | 3 | 4 | 5.5 | 7.5 | 9 |
| 75-77 | 1 | 2 | 2.5 | 3 | 4 | 6 | 8 | 9.5 |

Kremers WK. NDT 2015

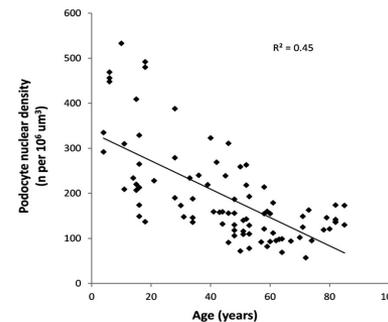
- Modifications podocytaires (Hodgin JB. JASN 2015)

- Nombre de podocytes, taille, densité, et volume glomérulaire chez 89 donneurs?

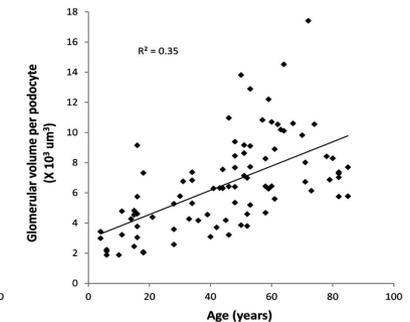
- baisse densité podocytaire par diminution nombre de podocytes/glom et par augmentation du volume glomérulaire (uniquement si co-morbidité).



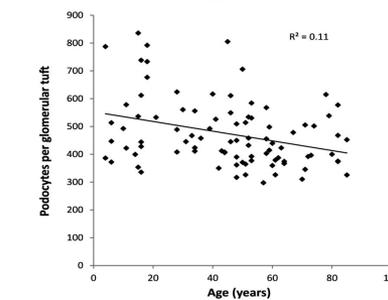
A Podocyte nuclear density



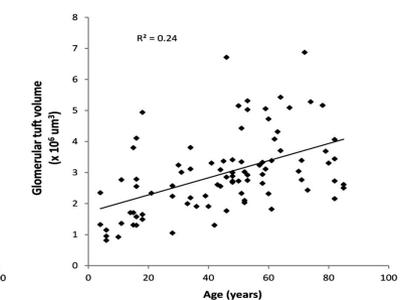
B Glomerular volume per podocyte



C Podocyte number per glomerular tuft



D Glomerular tuft volume



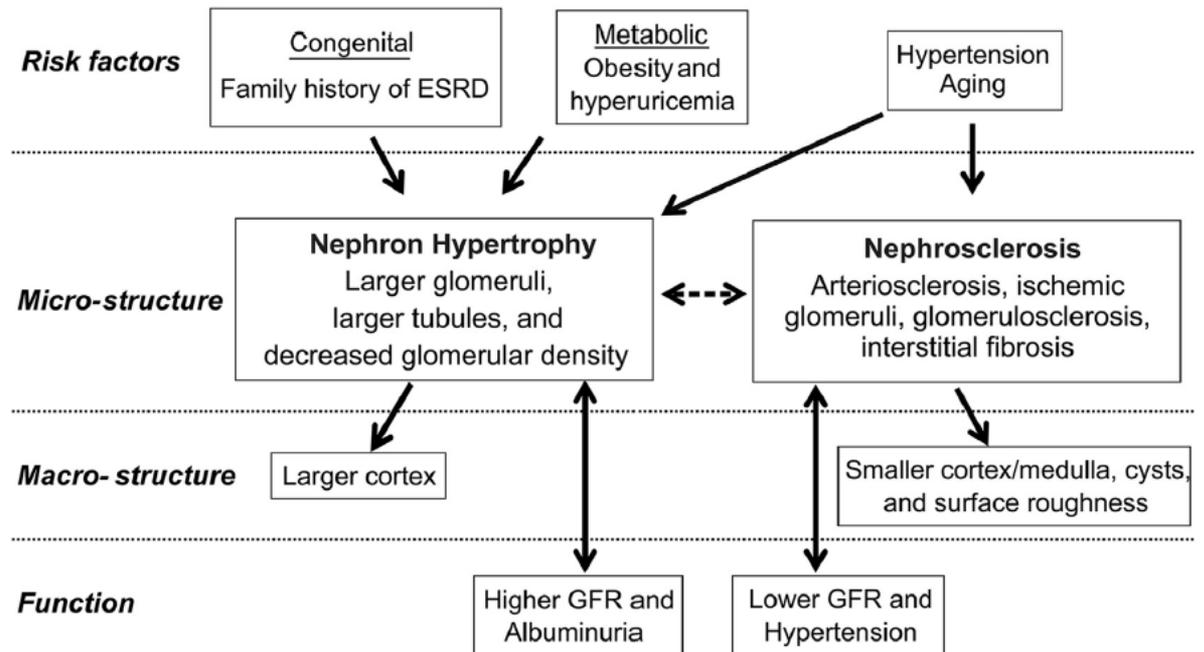
- Taux de détachement podocytaire croît avec l'âge

- **Hypertrophie néphronique** (*Denic A. AJKD 2016*)

1520 donneurs, PBR + Scanner, DFGm, AlbU, modifications macro et microscopiques.

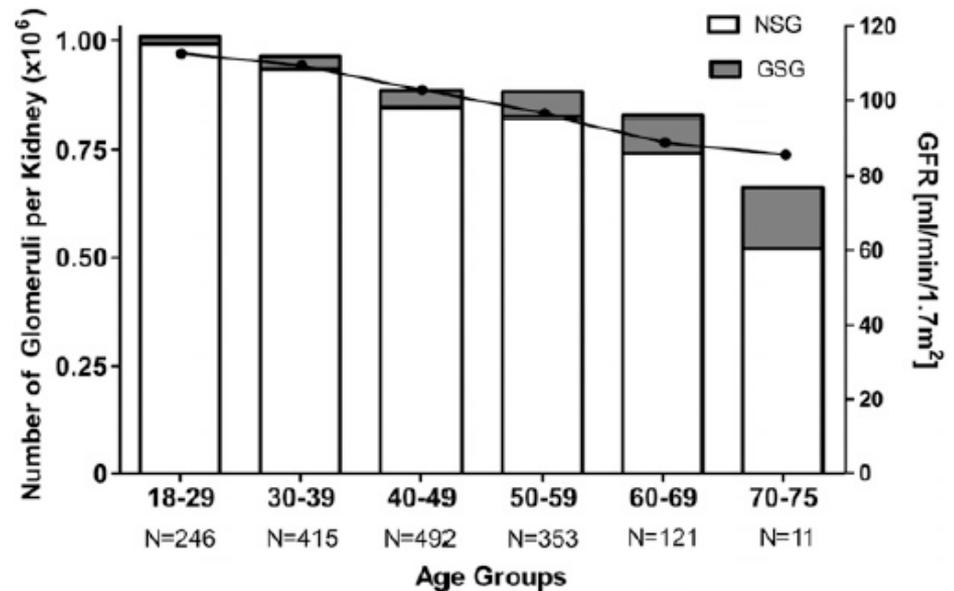
Résultats:

- Lien entre les lésions microscopiques et imagerie: taille néphron et volume cortical, rapport des volume cortical/medulaire
- le vieillissement est corrélé un volume cortical plus petit, anomalies radiologiques, néphroangiosclérose, et à moindre degré, avec une taille des néphrons plus large



- Diminution nombre de néphron (*Denic A. JASN 2017*)

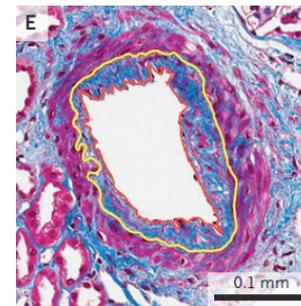
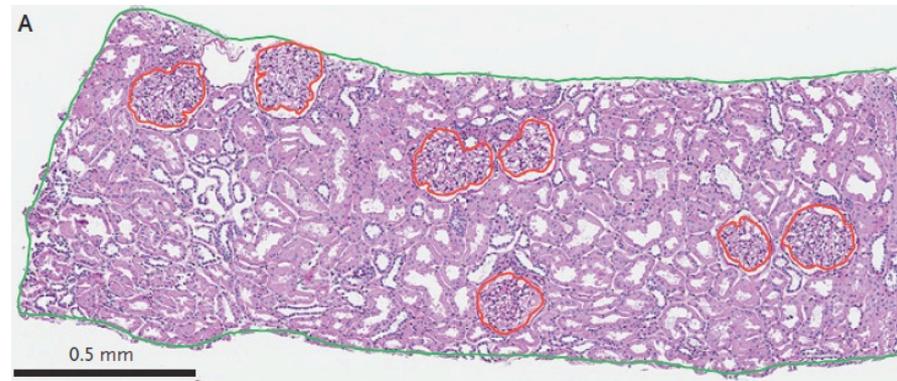
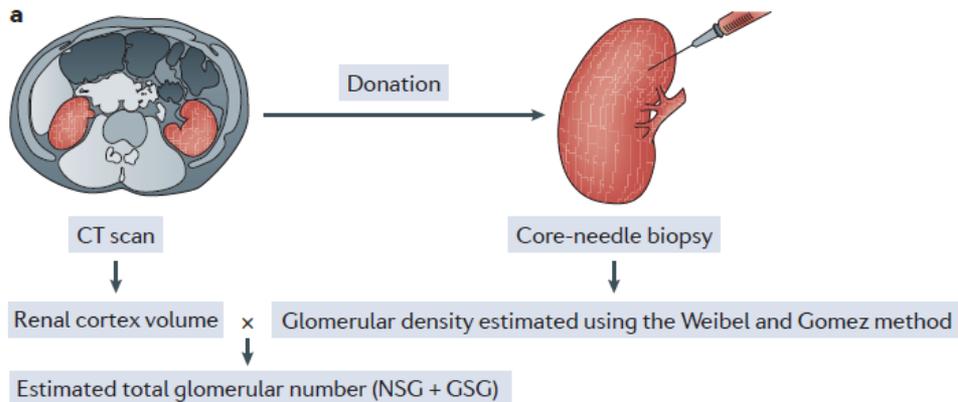
- 1638 donneurs vivants, scanner, biopsie, DFGm, AlbU. Estimation nombre de glomérules
- 18-29 ans: 990 661 NSG + 16 614 GSG vs 70-75 ans: 520 410 + 141 714 GSG
- Perte de 6207 néphrons/an
- Perte de 7,3% Nbre Glom/décade;
- 3,7% Volume cortical/décade,
- GSG croit de 1,3%/décade.



Single-Nephron Glomerular Filtration Rate in Healthy Adults

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

- 1388 donneurs sains : biopsie rénale, scanner, DFGm par clairance du Iothalamate
- Mesures:
 - Nombre de néphron: densité de glom non scléreux X volume cortical
 - SNGFR= GFR/Nbre de néphron



Denic A. NEJM 2017

- Associations caractéristiques démographiques et cliniques ?

Table 2. Age-Group Differences in the Number of Nephrons per Kidney, the Single-Nephron GFR, and Total GFR among 1388 Living Kidney Donors.

| Age Group | No. of Donors | No. of Nephrons | Single-Nephron GFR <i>nl/min</i> | Total GFR <i>ml/min</i> |
|-----------|---------------|-----------------|-------------------------------------|----------------------------|
| 18–29 yr | 190 | 970,000±430,000 | 79±42 | 127±25 |
| 30–39 yr | 339 | 930,000±350,000 | 77±36 | 124±24 |
| 40–49 yr | 417 | 850,000±360,000 | 81±42 | 114±23 |
| 50–59 yr | 300 | 810,000±360,000 | 80±40 | 106±20 |
| 60–64 yr | 73 | 750,000±310,000 | 79±36 | 101±18 |
| 65–69 yr | 56 | 720,000±260,000 | 76±33 | 95±17 |
| 70–75 yr | 13 | 480,000±170,000 | 110±44 | 96±25 |

- Le nombre de néphron et le DFGm diminuent avec l'âge
- Le SNGFR reste stable à 79 nl/min jusqu'à 70 ans
- Nombre de néphron et DFG: ♂ (9,1.10⁵) > ♀ (8,3.10⁵); 124 vs 108 ml/min

- Associations caractéristiques démographiques et cliniques avec SNGFR?

| Characteristic | No. of Nephrons | | Single-Nephron GFR | | Total GFR | |
|---|-----------------|---------|---------------------------|---------|---------------------------|---------|
| | Estimate | P Value | Estimate <i>nl/min</i> | P Value | Estimate <i>ml/min</i> | P Value |
| Age, per 10 yr | -60,000 | <0.001 | 1 | 0.28 | -7.1 | <0.001 |
| Female sex | -60,000 | 0.03 | 6 | 0.08 | -3.8 | 0.01 |
| Body-mass index, per SD | 0 | 0.85 | 6 | <0.001 | 9.6 | <0.001 |
| Height, per SD† | 30,000 | 0.03 | 4 | 0.006 | 9.2 | <0.001 |
| Uric acid, per SD | -40,000 | 0.002 | 1 | 0.42 | -3.7 | <0.001 |
| Family history of end-stage renal disease | -70,000 | <0.001 | 8 | <0.001 | 0.8 | 0.43 |
| Mild hypertension | -20,000 | 0.59 | 3 | 0.39 | 1.5 | 0.36 |

- BMI, taille et ATCD familiaux IRCT sont associés au SNGFR et GFR global augmenté
- Âge, sexe F, petite taille, hyperuricémie sont associés à un GFR plus petit

- Associations entre SNGFR avec caractéristiques histologiques?

| Characteristic | No. of Nephrons | | Single-Nephron GFR | | Total GFR | |
|---------------------------|-----------------|---------|---------------------------|---------|---------------------------|---------|
| | Estimate | P Value | Estimate <i>nl/min</i> | P Value | Estimate <i>ml/min</i> | P Value |
| Nephrosclerosis | | | | | | |
| Interstitial fibrosis | 20,000 | 0.58 | -8 | 0.11 | -2.4 | 0.44 |
| Glomerulosclerosis | -200,000 | <0.001 | 22 | <0.001 | -1.1 | 0.58 |
| Arteriosclerosis | -50,000 | 0.03 | 8 | 0.001 | 1.8 | 0.21 |
| Nephron size | | | | | | |
| Glomerular volume, per SD | -160,000 | <0.001 | 18 | <0.001 | 2.8 | <0.001 |
| Tubular area, per SD | -30,000 | <0.001 | 4 | <0.001 | 1.7 | 0.01 |

- Lésions de glomérulosclérose, artériosclérose, volume glom et tubulaire large sont indépendamment associés à un SNGFR plus élevé; à un nombre réduit de néphron.

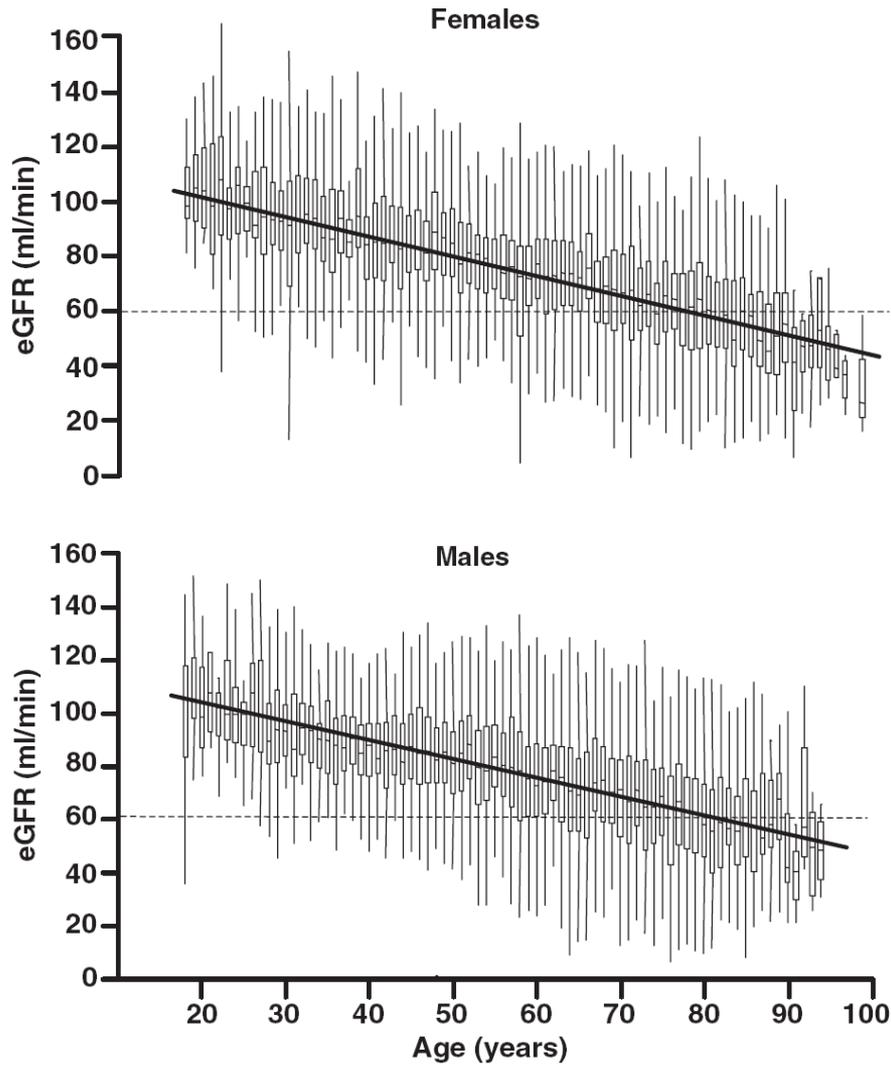
- Résultats principaux

1. Nombre de néphrons et DFG diminuent avec l'âge, mais le SNGFR reste constant
2. Obésité: FDR d'IRC, élève le SNGFR et le GFR
3. Taille: néphrons et SNGFR plus élevés, en rapport avec poids de naissance et un « capital » néphronique plus élevé
4. Le développement des lésions néphroangiosclérose conduit à la réduction des néphrons et à la baisse du DFG liées à l'âge.

Probable seuil à partir duquel le SNGFR augmente et compense la perte néphronique. Mécanisme à l'origine de la progression de l'IRC (obésité, ATVD d'IRCT)?

PERTE DE FONCTION RENALE AVEC L'AGE

DONNEES QUANTITATIVES



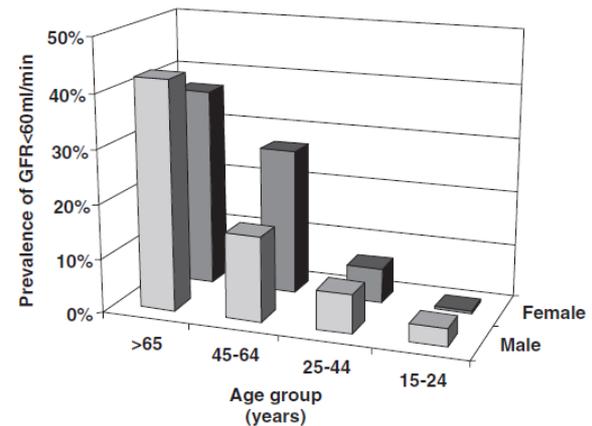
Ferrari P. NDT 2009

Étude transversale, n=9853
Patients ambulatoires
eGFR (MDRD)

Globalement continue
-0.74ml/min/1.73m²/an
Mediane eDFG à 60 ml/min/1.73m² 78 ans

Globalement continue
-0.68ml/min/1.73m²/an
Mediane à 60 ml/min/1.73m² eDFG 82 ans

Prévalence MRC selon l'âge



34,2% population ≥ 65 ans

- Conséquences pathologiques de la MRC chez âgés?

- Survenue de complications liées à la MRC? Anémie?

Table 2. Odds ratios for haemoglobin <100 g/l by age group and CKD stage versus reference GFR ≥60 ml/min

| Age group | GFR (ml/min/1.73 m ²) | | | |
|-------------|-----------------------------------|----------------|------------------|------------------|
| | 45–59 | 30–44 | 15–29 | <15 |
| 25–44 years | 4.9 (3.3–6.5) | 8.1 (6.0–10.2) | 23.4 (20.2–26.6) | 34.2 (30.7–37.7) |
| 45–64 years | 2.2 (1.4–3.0) | 4.0 (2.7–5.3) | 14.1 (11.5–16.7) | 15.8 (13.0–18.6) |
| >65 years | 1.2 (0.7–1.7) | 1.9 (1.3–2.5) | 5.6 (4.9–7.3) | 8.9 (6.7–11.1) |

Le « poids » de la MRC est moindre chez sujet âgé pour la survenue d'une anémie ++

Ferrari P. NDT 2009

- Etude 3 Cités (*Stengel B. NDT 2011*)

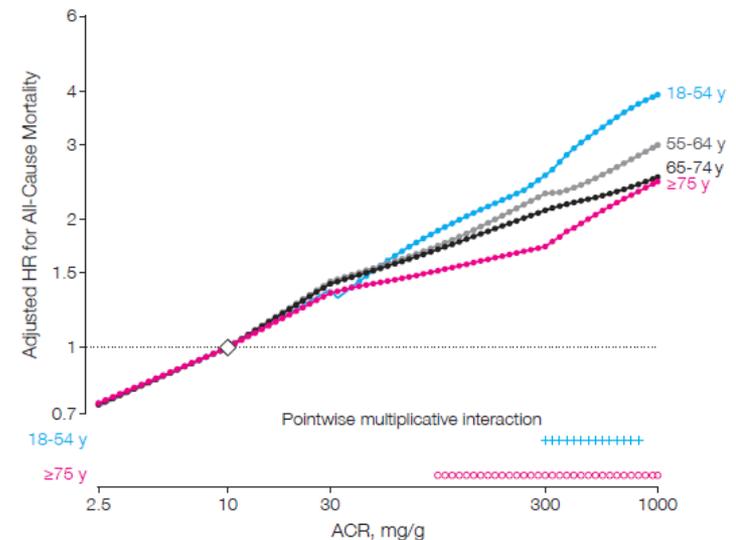
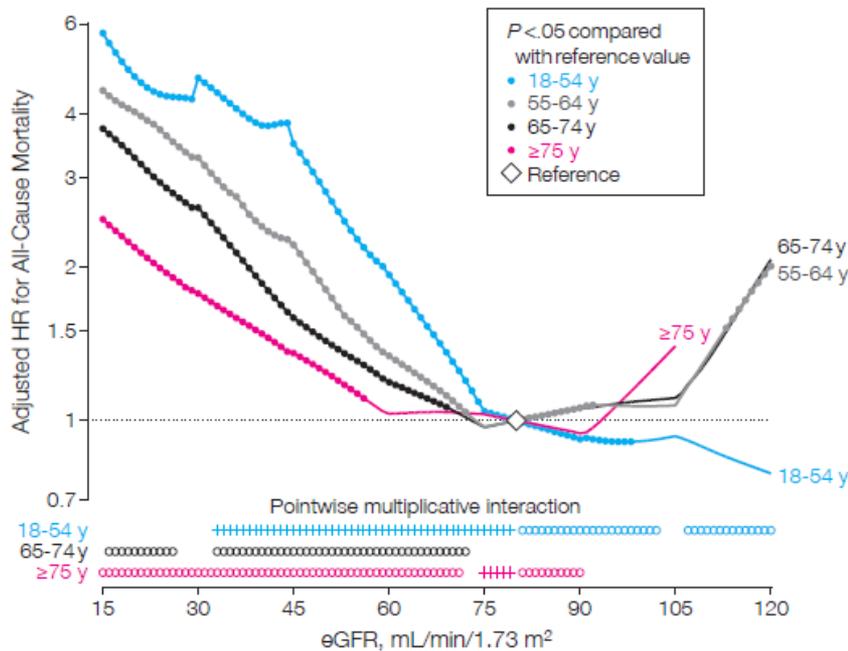
- Risque relatif ajusté de mortalité significativement accru pour sujets âgés, quand DFGe < 45 ml/min/1.73m².

| eGFR | ≥90 | 75–89 | 60–74 | 45–59 | 30–44 | <30 |
|---------------------|---------------|---------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| All participants | | | | | | |
| MDRD | 1458 | 3018 | 3032 | 982 | 182 | 25 |
| CKD-EPI | 888 | 4075 | 2612 | 903 | 189 | 30 |
| All-cause mortality | | | | | | |
| MDRD | 1.1 (0.9–1.4) | 1 (ref) | 1.0 (0.8–1.2) | 1.1 (0.9–1.4) | 2.2 (1.6–3.0) | 3.4 (2.0–5.9) |
| CKD-EPI | 1.2 (0.9–1.6) | 1 (ref) | 0.9 (0.8–1.1) | 1.1 (0.9–1.3) | 2.0 (1.5–2.7) | 3.3 (2.0–5.5) |

- Risque de mortalité et d'IRT selon DFG et l'âge?

- Consortium sur le pronostic de la MRC (33 cohortes pop générale et 13 cohortes MRC), 2 051 244 patients suivis 6 ans.

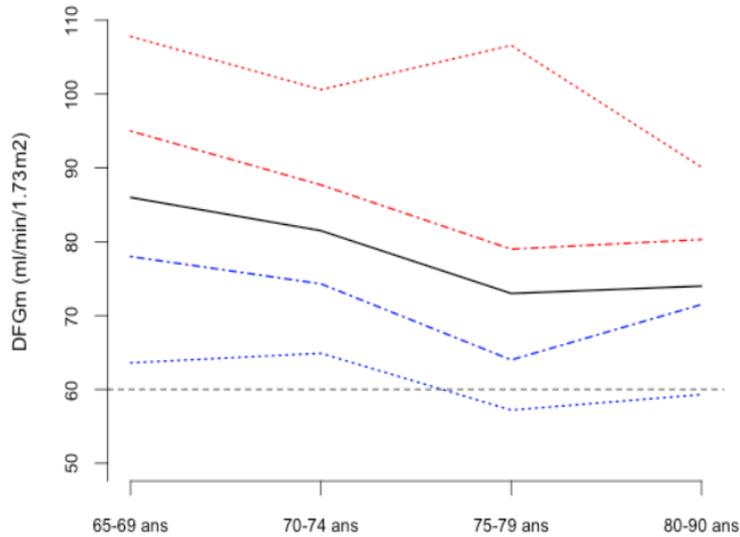
Hallan SI. JAMA 2012



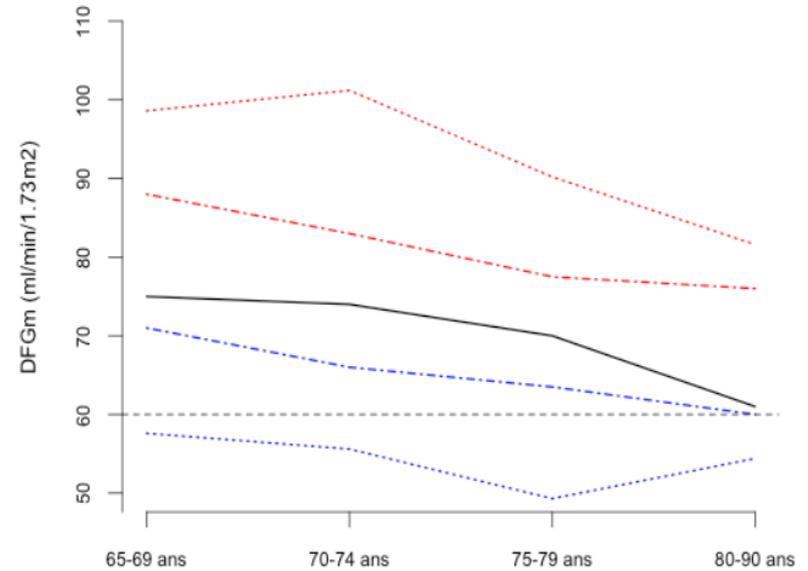
- La mortalité augmente avec le déclin de la fonction rénale, et avec l'albuminurie, mais le risque relatif ajusté diminue avec l'âge.
- Chez > 75 ans, le risque de décès est significativement accru que lorsque le DFGe < 56 ml/min/1,73m².

NORME DU DFGm DANS LA POPULATION AGEe

Hommes



Femmes



Seuil de 60ml/min/1.73m² proche du 5ème percentile

- . DFGm inférieur au DFGm de la population masculine, quel que soit la tranche d'âge
- . Seuil de 60ml/min/1.73m² supérieur au 5ème percentile quelque soit l'âge
- . 10% des femmes de plus de 70ans
- . 25% des femmes de plus de 80 ans

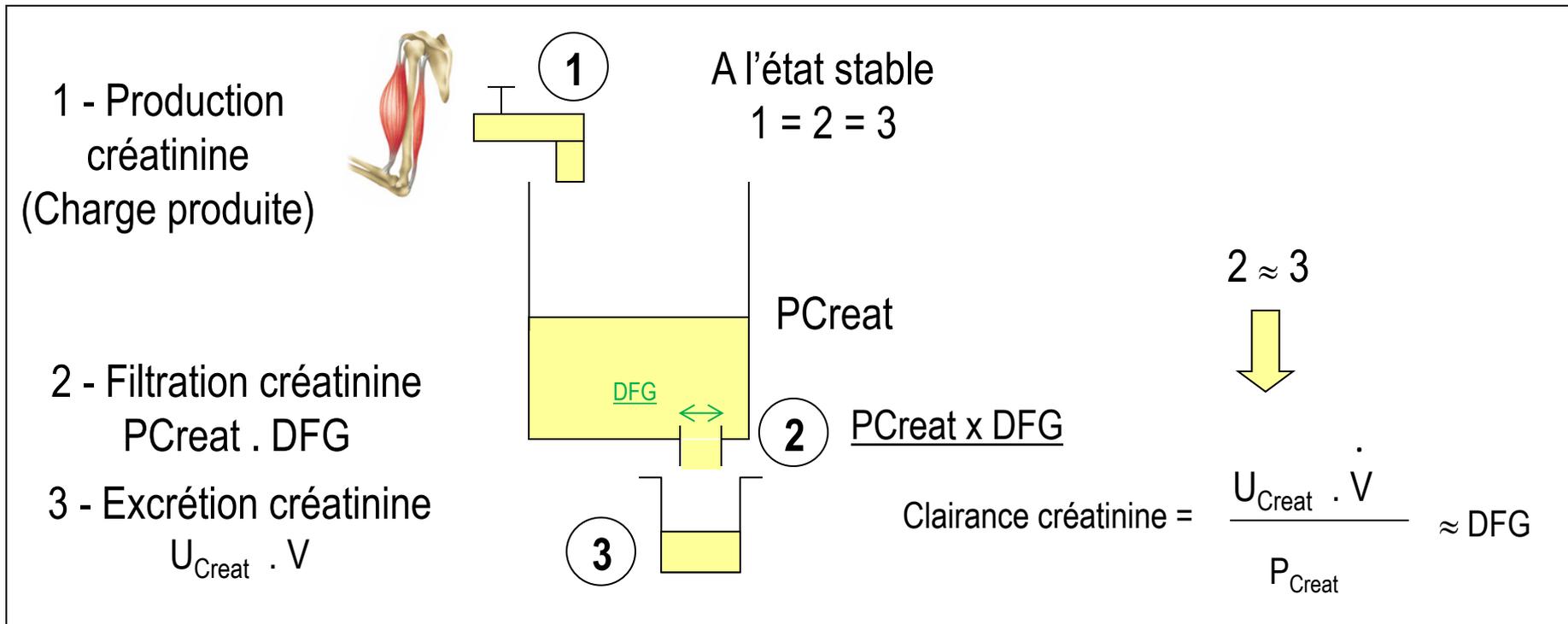
Faut-il tenir compte de l'âge dans la définition de la MRC?

- La définition actuelle surestime le nombre de patients âgés avec un DFG $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, stade 3A
 - Risque de surmédicalisation, consultation de néphrologie, explorations...
- Faut-il des normes de DFG différentes selon l'âge et le sexe
 - Pour un âge donné, les femmes âgées ont un DFGe plus bas que les hommes
 - Une perte de fonction rénale plus importante
- Ces patients âgés (femmes) au stade 3A ont peu souvent de marqueurs d'atteinte rénale (AlbU, HTA), pas de complications de l'IRC (anémie) et ont un pronostic comme ceux sans insuffisance rénale.
- Les lésions histologiques associées au vieillissement sont semblables à celle de l'HTA

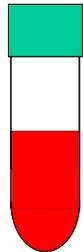
Evaluation fonction rénale du sujet âgé ?

- Estimation à partir de la créatinine

- PM 113 daltons, synthétisée à partir de la créatine, protéine musculaire, production constante
- Non liée aux protéines, librement filtrée, non réabsorbée
- Limites: sécrétion tubulaire; excrétion extra-rénale?

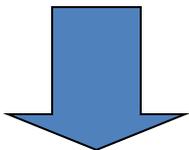


DOSAGE CREATININE PLASMATIQUE



Spectro Masse

Gold Standard
(Sensible/ Spécifique)
Coûteux



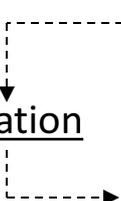
Standard universel

IDMS_

Colorimétrique (Picrate)

Utilisation courante
Faible coût
Problème spécificité

Ultrafiltration



Méthode standard

Interférence chromogènes_



COCKCROFT
non standardisé

Méthode cinétique

Utilisation courante
Moindre interférence chromogènes

Compensé

Roche

Non compensée

Beckman



MDRD non standardisé (1995)
MDRD standardisé (2006)

- Limites du dosage de la créatinine

- Secrétion tubulaire faible, d'où $Cl_{Creat} > Cl_{inuline}$; inhibition possible (cimetidine, triméthoprime)

- Excrétion extra-rénale, notamment chez l'IRC?

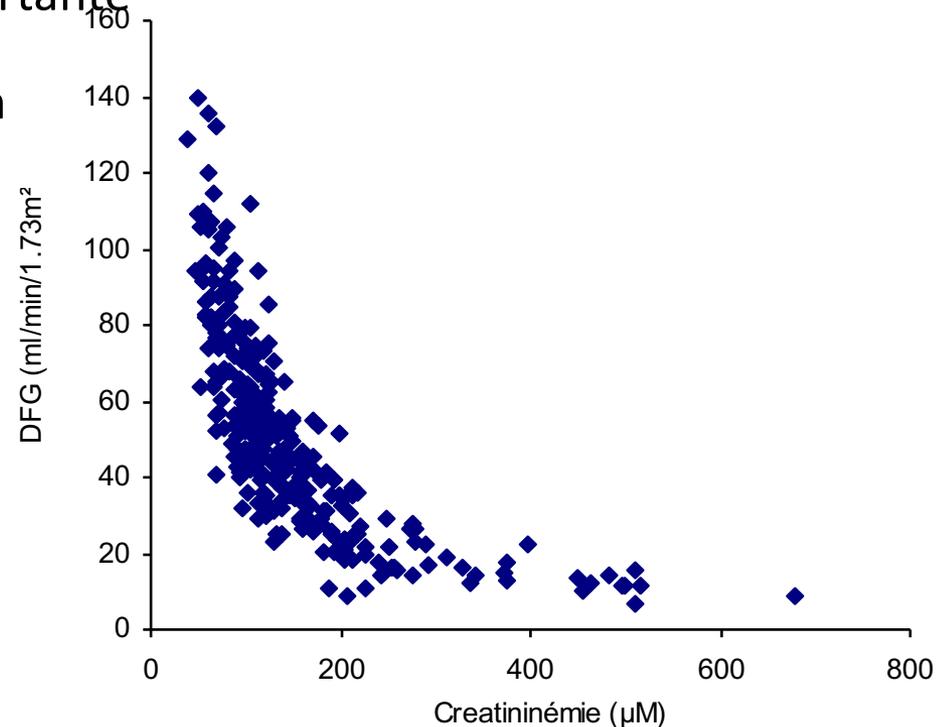
- **Sensibilité faible** +++, Perte importante

- de DFG pour voir une augmentation

- faible de créatininémie

- Relation DFG-créatinine

- type décroissance exponentielle.



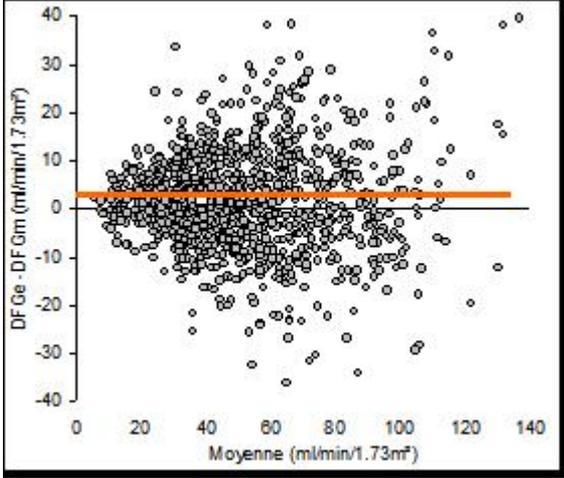
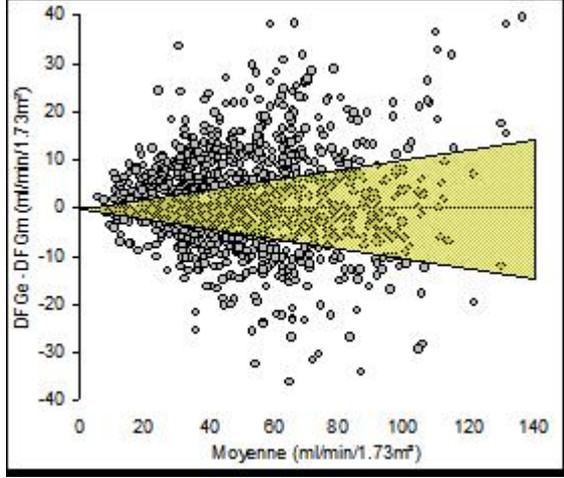
Formules d'estimation du DFG

- Les équations utilisées en pratique clinique

Pour tenir compte de l'âge, du sexe et de l'ethnie

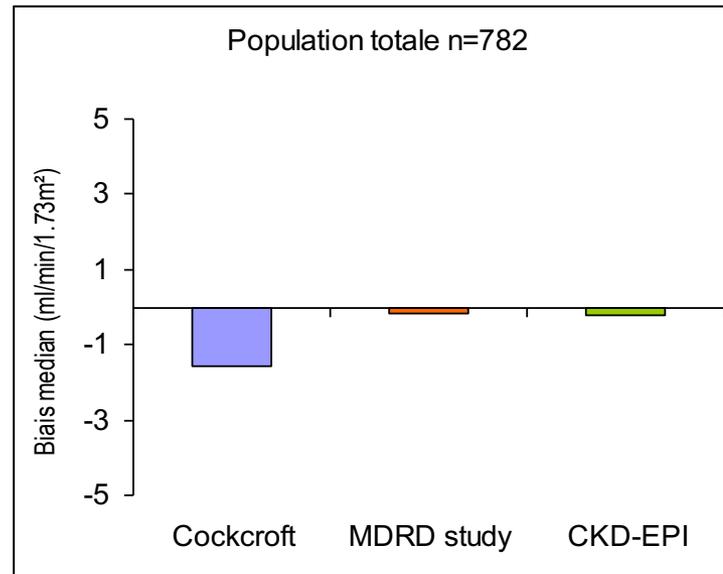
- **Gault-Cockcroft:** 249 patients hospitalisés, estime CI Créat, indexée à SC, simplicité, adaptation posologiques Medts
 - **MDRD:** estime DFG, 1628 patients MRC, indexée SC; sous-estime DFG autour de 60 ml/min/1.73m².
 - **CKD-EPI:** données de 26 cohortes, plus complexe, sexe
- Les recommandations (HAS, KDIGO...)
 - Performance globale supérieure de CKD-EPI +++

Critères de performance

| Critères | Biais moyen | Exactitude P10 |
|---|---|---|
| |  |  |
| Définition | Valeur moyenne de la différence entre le DFG estimé et le DFGm dans la population étudiée | Pourcentage de patients de la population dont le DFG estimé est entre - 10 et +10% de la valeur de DFG mesuré |
| Valeurs approximatives population MRC pour Creat Enz standardisé IDMS | | |
| C&G | +5 à +10 ml/min/1.73m ² | 35% |
| MDRD | -2 à +2 ml/min/1.73m ² | 50% |
| CKD-EPI | 0 à +5 ml/min/1.73m ² | 50% |

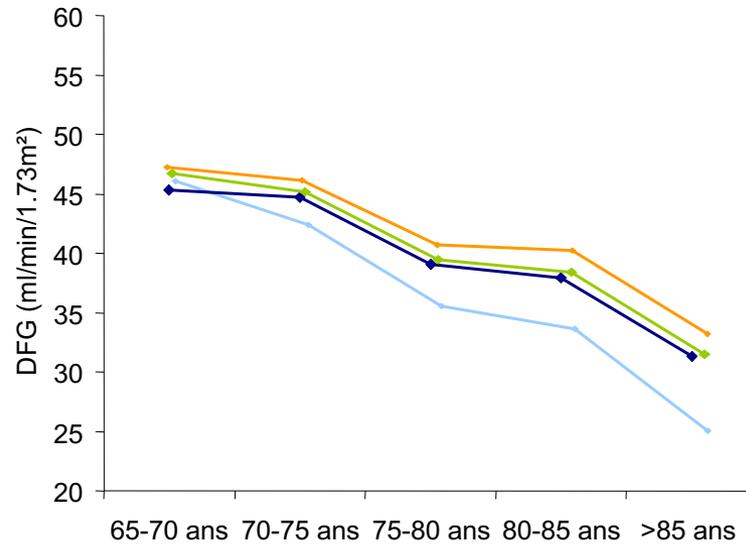
- Comparaison G&C, MDRD, CKD-EPI, DFGm par Cl-EDTA chez sujets ambulatoires ≥ 65 ans, Bichat et Tenon, n=782

Flamant M. AJKD 2012



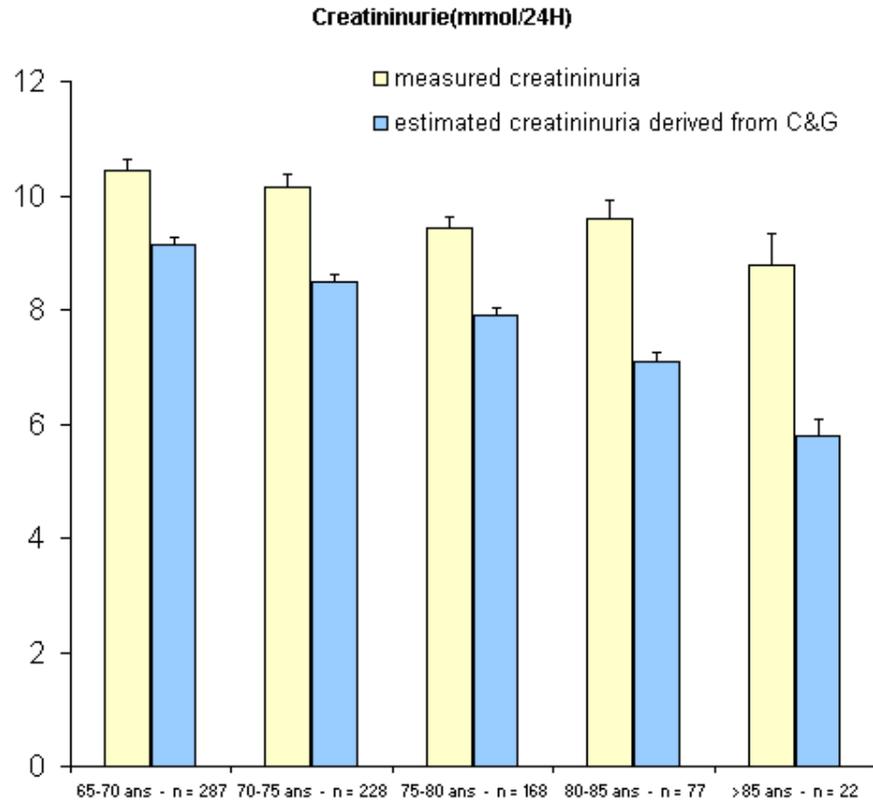
| | median bias (IQR 25-75) ml/min/1.73m ² | p ^a | P ₁₀ % | P ₂₀ % | P ₃₀ % |
|-------------------|--|----------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| CG | | | | | |
| Overall | -1.57 (12.2) | <0.001 | 30.8 ± 1.6*# | 60.5 ± 1.7# | 81.8 ± 1.3 |
| MDRD Study | | | | | |
| Overall | -0.16 (11.3) | 0.6 | 38.6 ± 1.9 | 63.9 ± 1.9% | 81.6 ± 1.4 |
| CKD-EPI | | | | | |
| Overall | -0.23 (11.5) | 0.2 | 36.3 ± 1.7 | 64.8 ± 1.8 | 81.1 ± 1.4 |

Biais (ml/min/1.73m²)



| | median bias (IQR 25-75) ml/min/1.73m ² | median bias (IQR 25-75) ml/min/1.73m ² | median bias (IQR 25-75) ml/min/1.73m ² |
|------------------------------|--|--|--|
| | CG | MDRD Study | CKD-EPI |
| Overall | -1.57 (12.2) | -0.16 (11.3) | -0.23 (11.5) |
| 65-70 | 0.73 (12.9) | -0.38 (11.4) | 0.43 (11.7) |
| 70-75 | -1.78 (11.7) | -0.72 (11.8) | -0.66 (11.8) |
| 75-80 | -1.77 (10.9) | -0.30 (10.9) | -1.04 (11.0) |
| 80-85 | -5.27 (7.52) | 1.07 (9.28) | -0.53 (8.94) |
| >85 | -6.50 (7.93) | 1.62 (7.13) | -1.09 (8.67) |
| p for age group ^a | <0.001 | 0.6 | 0.5 |

- . Cockcroft est une estimation de la clairance de la créatinine
- . $(140 - \text{Age}) \times \text{Poids} \times \text{FSexe}$ est une estimation de UV
- . Comparaison
 - . UV mesuré (Clairance fractionnée de la créatinine)
 - . UV estimé (Terme constant Cockcroft)



Diminution créatininurie avec l'âge



Modélisation de cette perte avec l'âge excessive dans notre population

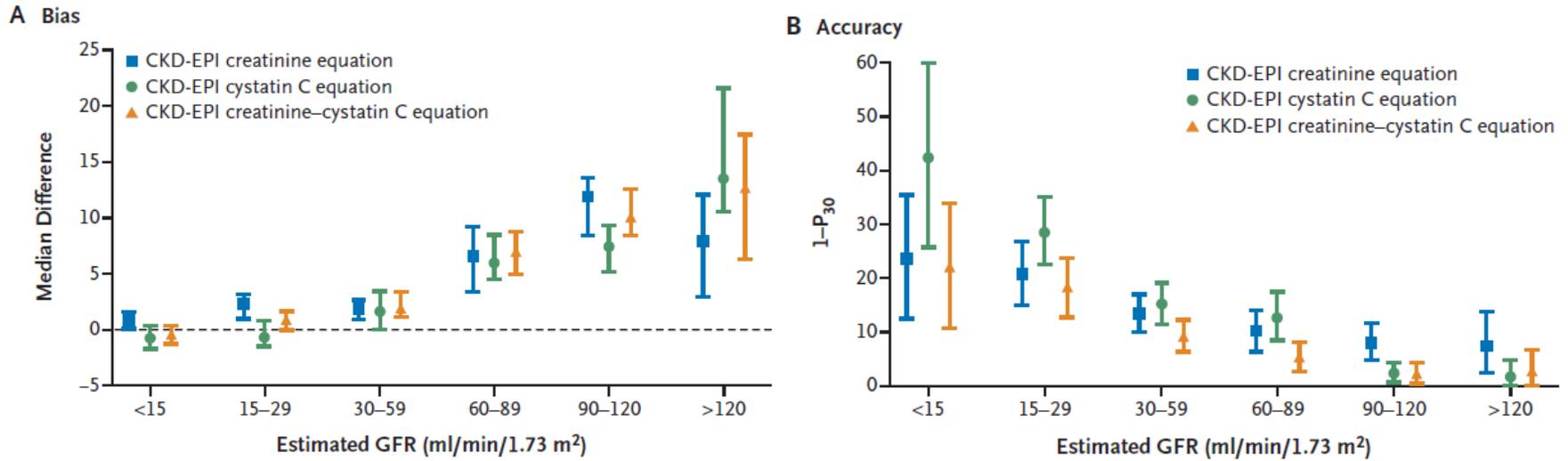
Estimation du DFG par la Cystatine C

- Protéine non glycosylée – Inhibiteur de protéases
- Gène de ménage, PM: 13 260 Da
- Production cellulaire à taux constant
 - Cellules nucléées (taux sanguin 0,5-0,98 mg/l)
 - Indépendant de la masse musculaire, sexe, âge (3 mois - 70 ans)
- Filtration glomérulaire
 - Non sécrété par le tubule
 - Réabsorbé par le tubule et totalement dégradé
- Dosage
 - Néphélométrie
 - Standardisation
- Mais
 - Coût plus élevé
 - Influencée par: Ho thyroïdiennes, tabac, infection HIV, obésité, stéroïdes et inflammation

- Equation CKD-EPI Cystatine C ou combinée avec créat
- 13 cohortes, développement et validation

Inker LA. NEJM 2012

• Résultats



- Gain de précision pour l'équation combinée
- Meilleure classification des patients en stades de MRC

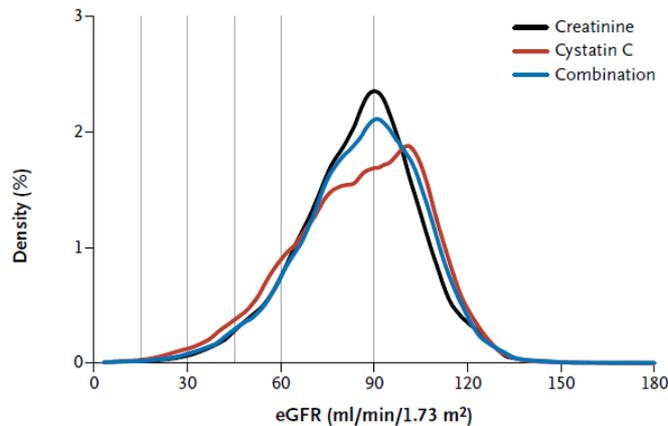
• Recos KDIGO 2012:

- à utiliser quand les autres formules sont imprécises
- Patients DFGe 45-59 ml/min/1.73m² sans marqueurs d'atteinte rénale

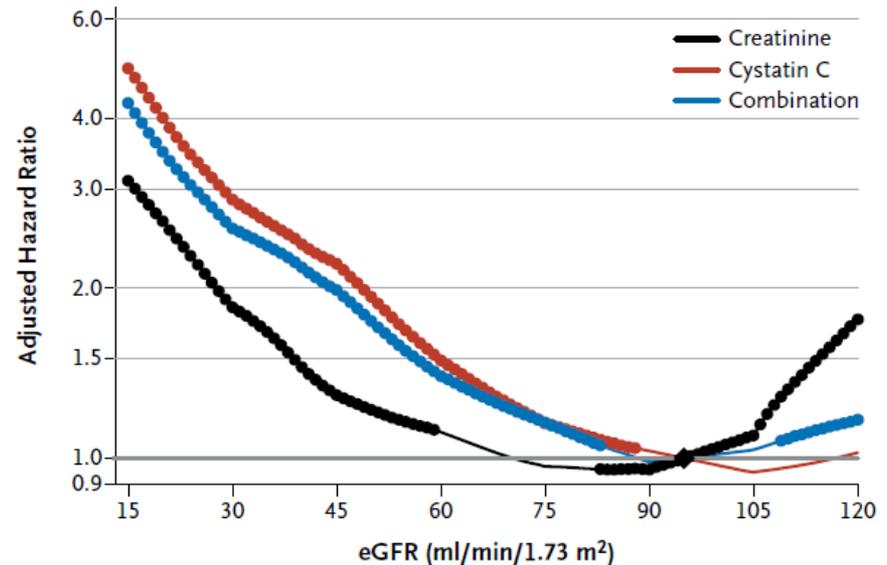
Cystatin C versus Creatinine in Determining Risk Based on Kidney Function

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

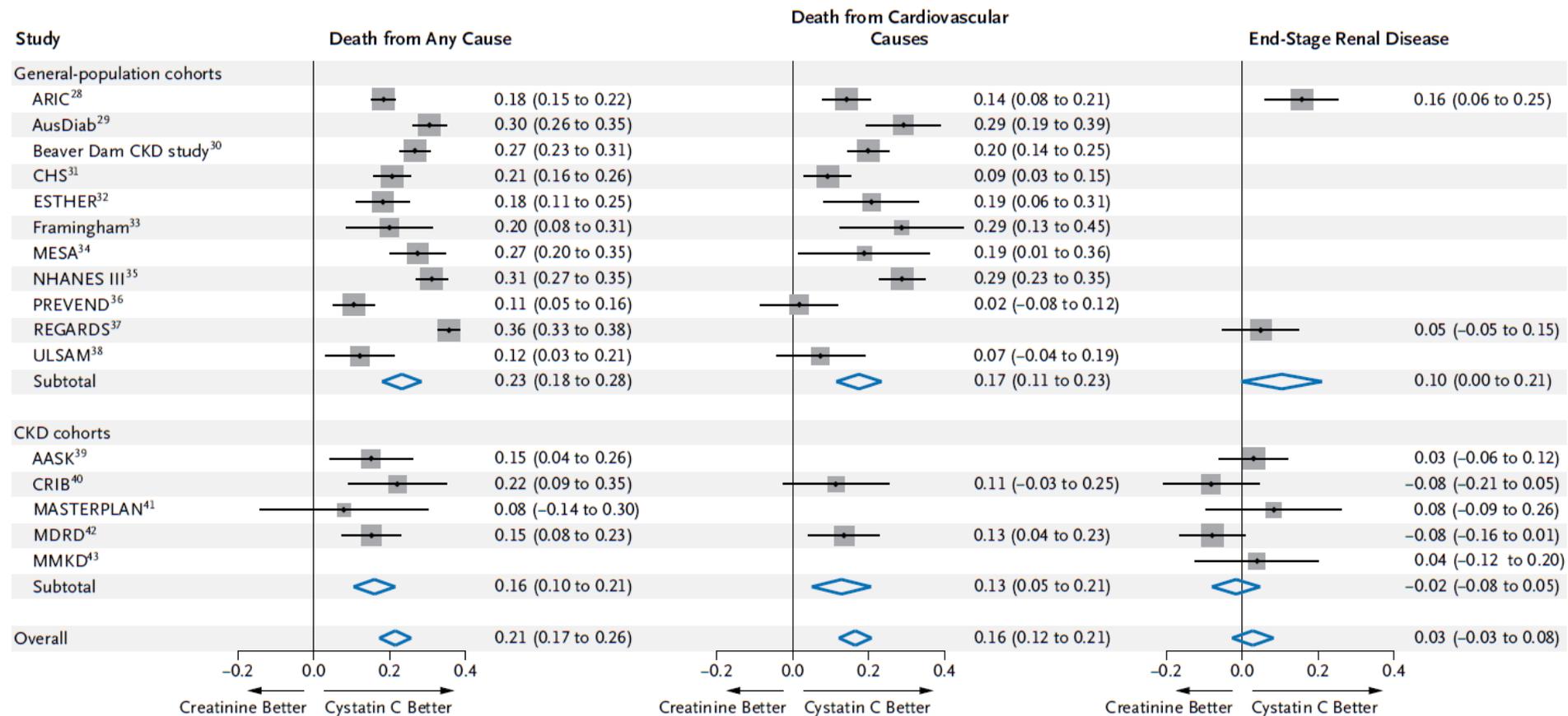
- Méta-analyse de 11 études en population générale et 5 cohortes de patients MRC, dosage cystatine C standardisé, suivi 7,7 ans.
- Résultats:



A Death from Any Cause



Prévalence eDFG < 60: 13,7% vs 9,7%



- La reclassification à un eDFG plus bas est associé à un risque accru
- La reclassification à un eDFG plus haut est associé à une diminution du risque

L'utilisation de la Cystatine C renforce l'association entre DFGe et le risque de mortalité et d'IRT

Two Novel Equations to Estimate Kidney Function in Persons Aged 70 Years or Older

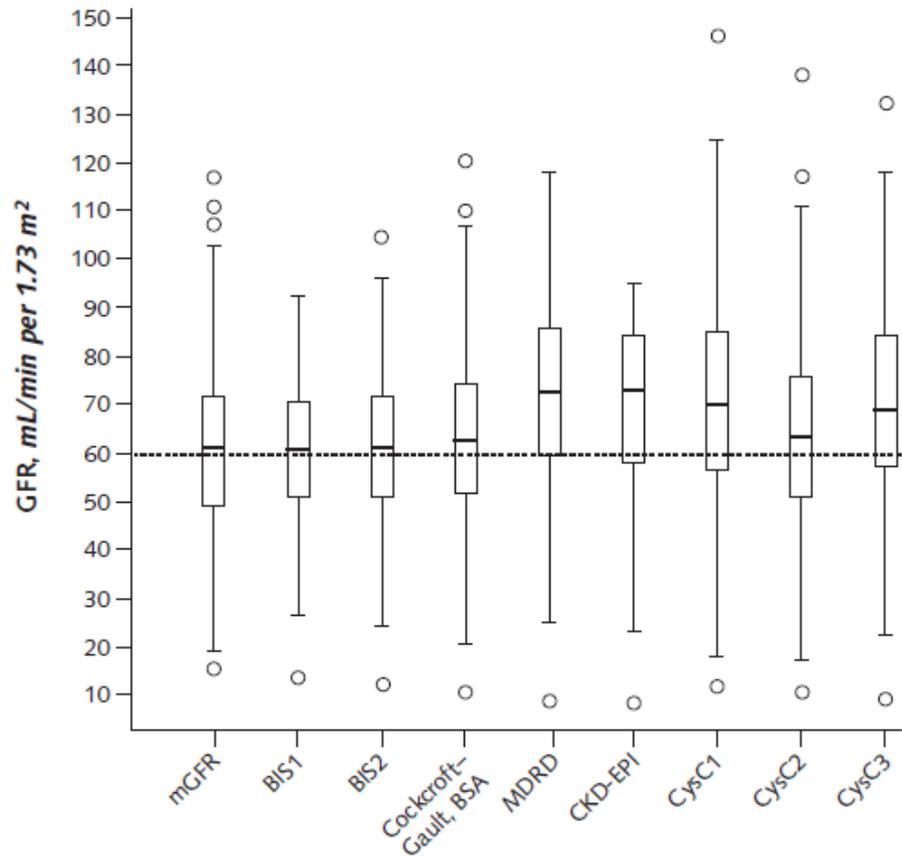
Elke S. Schaeffner, MD, MS*; Natalie Ebert, MD, MPH*; Pierre Delanaye, MD, PhD; Ulrich Frei, MD; Jens Gaedeke, MD; Olga Jakob; Martin K. Kuhlmann, MD; Mirjam Schuchardt, PhD; Markus Tölle, MD; Reinhard Ziebig, PhD; Markus van der Giet, MD; and Peter Martus, PhD

- Berlin Initiative Study: nouvel estimateur pour personnes âgées
- Développement et comparaison des estimateurs
- Cohorte: 610 pers, ≥ 70 ans. Cl plasma iohexol vs estimateurs

$$\text{BIS1} = 3736 \times \text{Creatinine}^{-0.87} \times \text{Age}^{-0.95} \times 0.82 \text{ (if female)}$$

$$\text{BIS2} = 767 \times \text{Cystatine C}^{-0.61} \times \text{Creatinine}^{-0.40} \times \text{Age}^{-0.57} \times 0.87 \text{ (if female)}$$

- Résultats



– DFGe par Bis 1 & 2 idem DFGe. Surestimations par les autres équations

- Comparaison des biais, précision des équations

Table 2. Bias, Precision, and Accuracy in the Validation Sample (n = 285) for eGFR Equations in Persons Aged 70 y or Older

| Equation | Mean Bias* | SD of Difference* | Median Bias* | First Quartile* | Third Quartile* | P _{30r} , %† | P _{15r} , %† | Wrongly Considered <60 mL/min per 1.73 m ² , n (%) | Wrongly Considered >60 mL/min per 1.73 m ² , n (%) | Total Misclassified, n (%) | P Value‡ |
|----------------------------------|------------|-------------------|--------------|-----------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|---|---|----------------------------|----------|
| BIS1 | 0.11 | 9.20 | 0.80 | -5.03 | 6.11 | 95.1 | 69.5 | 27 (17.9) | 22 (16.4) | 49 (17.2) | NA |
| Cockcroft-Gault adjusted for BSA | 2.74 | 11.66 | 2.53 | -4.06 | 9.21 | 87.4 | 59.3 | 29 (19.2) | 36 (26.9) | 65 (22.8) | 0.006 |
| MDRD study | 11.21 | 11.38 | 11.29 | 3.85 | 17.68 | 70.9 | 39.3 | 3 (2.0) | 63 (47.0) | 66 (23.2) | 0.035 |
| CKD-EPI | 8.94 | 10.12 | 9.69 | 2.45 | 15.49 | 77.9 | 43.5 | 4 (2.6) | 54 (40.3) | 58 (20.4) | 0.22 |
| BIS2 | 0.09 | 8.06 | 0.87 | -4.40 | 4.98 | 96.1 | 78.9 | 18 (11.9) | 15 (11.2) | 33 (11.6) | NA |
| CysC2§ | 3.22 | 10.71 | 2.05 | -3.23 | 8.61 | 89.1 | 63.9 | 15 (9.9) | 28 (20.9) | 43 (15.1) | 0.041 |
| CysC3§ | 9.32 | 9.84 | 9.22 | 3.46 | 14.42 | 81.4 | 47.0 | 4 (2.6) | 54 (40.3) | 58 (20.4) | 0.001 |

- Bis 2: biais le plus bas et meilleure précision

Intérêt de BIS1 chez nos patients

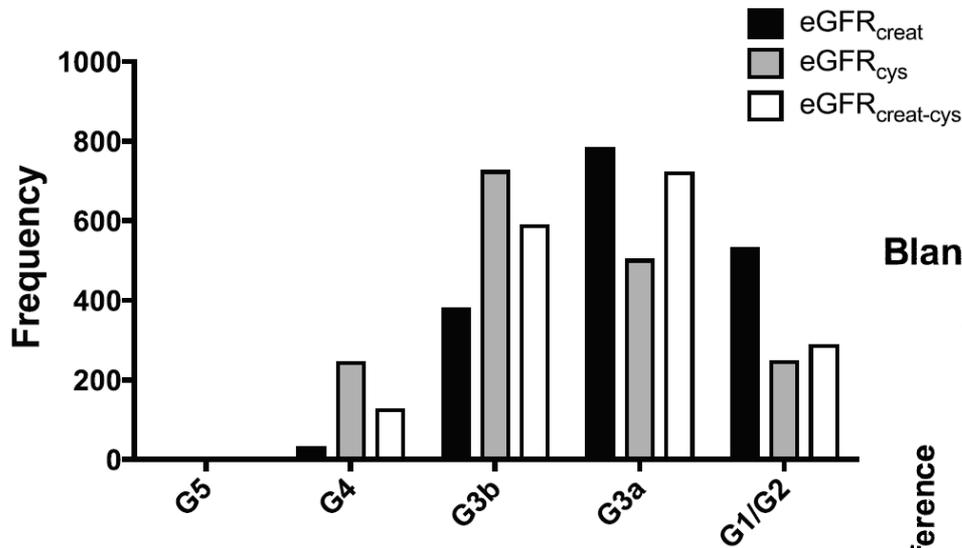
- Patients ambulatoires ≥ 70 ans, Bichat et Tenon, n=609

| | Median Bias (mL/min/1.73 m ²) | P ₃₀ (%) | RMSE (mL/min/1.73 m ²) |
|--|---|---------------------|------------------------------------|
| CKD-EPI equation | | | |
| Overall | -0.16 (-0.88; 0.55) | 81.8 (78.9; 84.7) | 0.240 (0.224; 0.257) |
| Age group | | | |
| 70-<75 y | -0.23 (-1.35; 0.89) | 81.6 (76.9; 86.3) | 0.239 (0.217; 0.262) |
| 75-<80 y | -0.21 (-1.41; 0.99) | 82.5 (76.9; 87.7) | 0.239 (0.211; 0.267) |
| 80-<85 y | -0.04 (-1.56; 1.48) | 85.1 (77.8; 91.9) | 0.214 (0.181; 0.244) |
| 85-<90 y | 1.20 (-2.67; 5.07) | 66.6 (46.1; 87.2) | 0.340 (0.234; 0.438) |
| GFR group | | | |
| mGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m ² | -0.33 (-3.01; 2.36) | 92.4 (86.6; 98.2) | 0.182 (0.151; 0.212) |
| 30 \leq mGFR < 60 mL/min/1.73 m ² | -0.67 (-1.60; 0.27) | 85.0 (81.3; 88.6) | 0.217 (0.197; 0.237) |
| mGFR < 30 mL/min/1.73 m ² | 0.73 (-0.32; 1.78) | 70.0 (62.9; 77.4) | 0.303 (0.268; 0.336) |
| BIS1 equation | | | |
| Overall | 0.01 (-0.66; 0.67) | 84.3 (81.3; 87.2) | 0.224 (0.208; 0.239) |
| P vs eGFR _{CKD-EPI} | 0.7 | 0.09 | 0.007 |
| Age group | | | |
| 70-<75 y | 0.29 (-0.78; 1.35) | 81.7 (77.2; 86.0) | 0.226 (0.205; 0.246) |
| 75-<80 y | -0.42 (-1.55; 0.71) | 85.9 (80.8; 90.6) | 0.225 (0.198; 0.250) |
| 80-<85 y | -0.50 (-1.84; 0.85) | 91.8 (86.1; 97.7) | 0.199 (0.158; 0.240) |
| 85-<90 y | 1.34 (-1.64; 4.32) | 70.8 (50.1; 91.5) | 0.283 (0.201; 0.318) |
| GFR group | | | |
| mGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m ² | -11.95 (-14.12; -9.78) | 88.6 (81.3; 95.9) | 0.226 (0.196; 0.256) |
| 30 \leq mGFR < 60 mL/min/1.73 m ² | -0.95 (-1.64; -0.20) | 91.9 (89.1; 94.7) | 0.169 (0.154; 0.184) |
| mGFR < 30 mL/min/1.73 m ² | 3.95 (3.15; 4.92) | 65.9 (59.2; 73.0) | 0.309 (0.272; 0.330) |

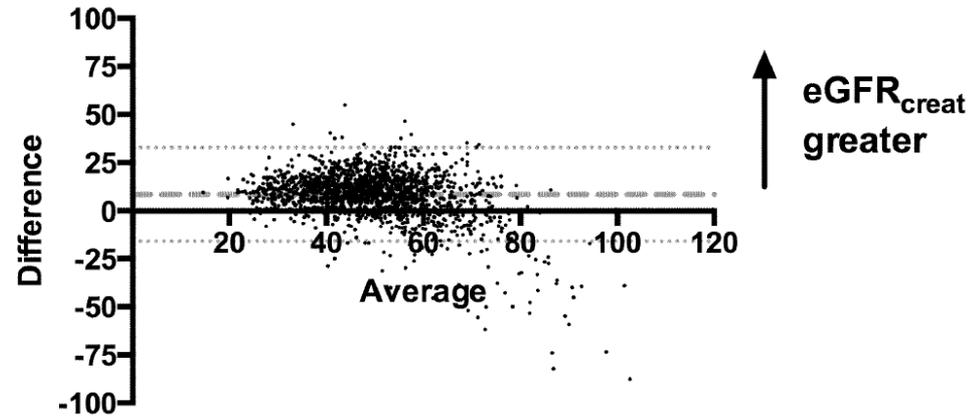
- L'équation BIS1 montre une grande variation du biais selon le DFG
- L'équation BIS1 ne peut pas remplacer CKD-EPI

The clinical utility and cost impact of cystatin C measurement in the diagnosis and management of chronic kidney disease: A primary care cohort study

- Cystatine C, un marqueur de DFG et de risque?
 - 1741 patients, âge moyen 73 ans, MRC stade 3A ou 3B (2 créat/3 mois, comparaison DFG_{creat} CKD-EPI, DFG_{cys} , $DFG_{creat-cys}$, et à 5 ans
- Résultats
 - DFG moyen $53,6 \pm 11,8$; $45,1 \pm 16$; $48,3 \pm 12,9$ ml/min/1,73m².
 - A 5 ans, prédiction du risque progression IRC et décès: pas de valeur surajoutée
 - Coût du test 3£ + consultation d'adressage. Total 31 M£/an pour l'Angleterre

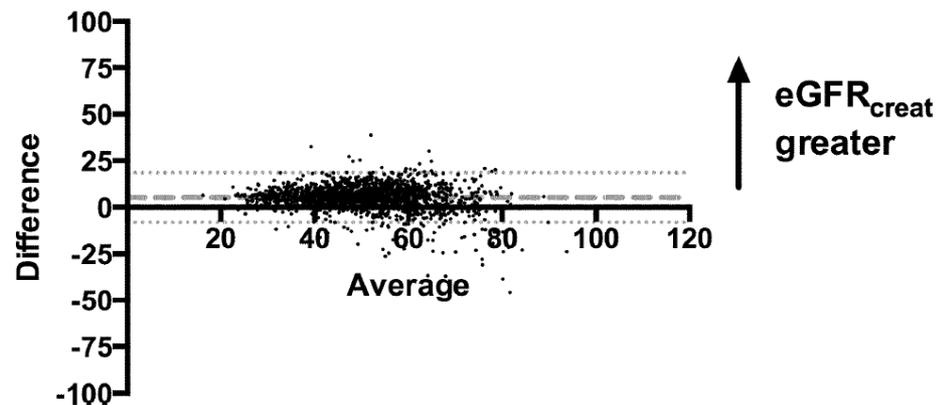


Bland-Altman plot of baseline eGFR_{creat} and eGFR_{cys}



- 59% reclassés à un stade plus avancé
- Δ DFG +8,4 ml pour eGFR_{creat}
- Δ DFG +5,3 ml pour eGFR_{combiné}

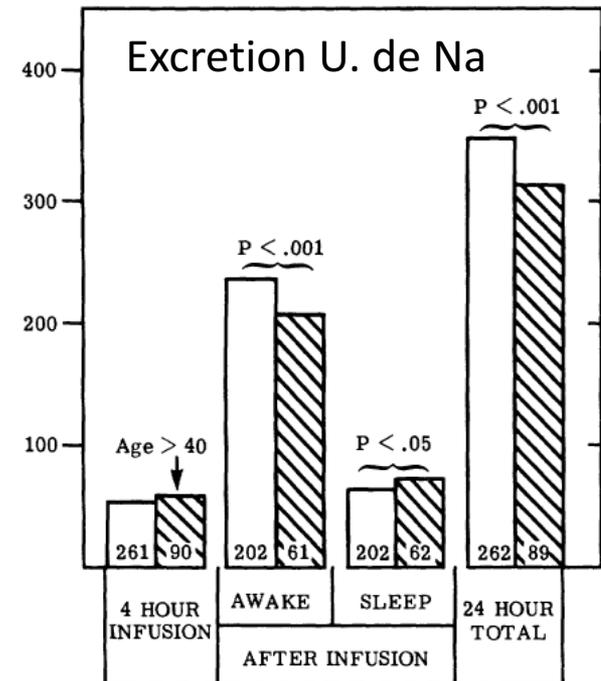
Bland-Altman plot of baseline eGFR_{creat} and eGFR_{creat-cys}



Régulation de l'eau et du sodium chez sujet âgé

Koch CA. Rev Endoc Metab Disord 2017

- **Restriction hydrique** (*Phillips PA. NEJM 1984*)
 - sujets âgés ont une osmolalité plasmatique, concentration Na et d'ADH plus élevées que sujets jeunes
 - Osmolalité urinaire plus basse, une soif moins importante, boivent moins.
 - Sujets âgés ont un défaut de concentration des urines ++
- **Restriction sodée aiguë, 100 mEq à 10 mEq/j** (*Epstein M. Nephron 1979*)
 - Temps de réponse prolongé chez sujets âgés, de 30,9 vs 17,6 h
 - Capacité de réabsorption idem
- **Charge sodée et diurétique**
Excretion sodium initiale est retardée



Luft FC. Cirulation 1979

CONCLUSIONS 1

- L'âge s'accompagne d'une diminution du DFG, du nombre de néphrons, proportionnellement plus important
- Le SNGFR reste stable avec le vieillissement jusqu'à un seuil. Au-delà, une hypertrophie glomérulaire et hyperfiltration apparaissent qui feront le lit de la progression de la MRC
- Les lésions histologiques du vieillissement sont indistinctes de celles de la néphroangiosclérose, liée à l'HTA
- Les fonctions tubulaires s'altèrent avec l'âge: la cinétique de la réponse mais non dans la capacité de dilution ou de concentration
- Un pourcentage de femme âgées indemnes de la maladie rénale vont développer physiologiquement une insuffisance rénale, possiblement par un capital néphronique inférieur

CONCLUSIONS 2

- La formule d'estimation du DFG, CKD-EPI-créat est celle qui a les meilleures performances dans le plus grands nombres de situations cliniques.
- L'HAS recommande la Cockcroft pour l'adaptation des posologies des médicaments, contrairement à la FDA et EMA qui proposent CKD-EPI d sajust e de la surface corporelle
- L'utilisation de la Cystatine C est utile dans des cas particuliers, mais son coût est élevé et une standardisation universelle reste à faire
- Des situations cliniques spécifiques nécessitent un DFG mesuré par une technique de référence (EDTA, Iohexol, inuline...)

Merci de votre attention

Table 2. Creatinine Equation (CKD-EPI 2009), Cystatin C Equation (CKD-EPI 2012), and Creatinine–Cystatin C Equation (CKD-EPI 2012) for Estimating GFR, Expressed for Specified Sex, Serum Creatinine Level, and Serum Cystatin C Level.*

| Basis of Equation and Sex | Serum Creatinine† | Serum Cystatin C | Equation for Estimating GFR |
|---|-------------------|------------------|---|
| | mg/dl | mg/liter | |
| CKD-EPI creatinine equation‡ | | | |
| Female | ≤0.7 | | $144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times 0.993^{\text{Age}} [\times 1.159 \text{ if black}]$ |
| Female | >0.7 | | $144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}} [\times 1.159 \text{ if black}]$ |
| Male | ≤0.9 | | $141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times 0.993^{\text{Age}} [\times 1.159 \text{ if black}]$ |
| Male | >0.9 | | $141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}} [\times 1.159 \text{ if black}]$ |
| CKD-EPI cystatin C equation§ | | | |
| Female or male | | ≤0.8 | $133 \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.499} \times 0.996^{\text{Age}} [\times 0.932 \text{ if female}]$ |
| Female or male | | >0.8 | $133 \times (\text{Scys}/0.8)^{-1.328} \times 0.996^{\text{Age}} [\times 0.932 \text{ if female}]$ |
| CKD-EPI creatinine–cystatin C equation¶ | | | |
| Female | ≤0.7 | ≤0.8 | $130 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.248} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ if black}]$ |
| | | >0.8 | $130 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.248} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ if black}]$ |
| Female | >0.7 | ≤0.8 | $130 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.601} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ if black}]$ |
| | | >0.8 | $130 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.601} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ if black}]$ |
| Male | ≤0.9 | ≤0.8 | $135 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.207} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ if black}]$ |
| | | >0.8 | $135 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.207} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ if black}]$ |
| Male | >0.9 | ≤0.8 | $135 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.601} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ if black}]$ |
| | | >0.8 | $135 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.601} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ if black}]$ |

