

AVIS

Cystatine C – Mesure quantitative par immunoturbidimétrie

(Référence - 2017.02.003)

Transmission au ministre : 10 janvier 2018

Publication officielle : 12 mars 2018

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

CYSTATINE C – MESURE QUANTITATIVE PAR IMMUNOTURBIDIMÉTRIE (RÉFÉRENCE - 2017.02.003)

Avis d'évaluation

1 INFORMATION GÉNÉRALE

1.1 Demandeur : CHU Sainte-Justine

1.2 Date de transmission de l'avis au ministre : 10 janvier 2018

1.3 Date de publication de l'avis : 12 mars 2018

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information fournie par les personnes en charge de l'analyse dans les laboratoires concernés ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

Conflit d'intérêts

Tous les membres du comité ont participé aux délibérations et aucun ne s'est retiré au moment de formuler la recommandation.

Lecture externe et accompagnement scientifique

La lecture externe et l'accompagnement scientifique sont des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes et les experts accompagnateurs valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise respectif.

Aux fins de validation du présent avis, les experts consultés sont :

- **D^r Simon Desmeules**, interniste et néphrologue, CHU de Québec - Hôtel-Dieu de Québec;
- **D^r Jean-Philippe Lafrance**, néphrologue, CIUSSS Est de l'île de Montréal - Hôpital Maisonneuve-Rosemont;
- **D^{re} Aïcha Merouani**, néphrologue, CHU Sainte-Justine;
- **D^{re} Louise Roy**, interniste et néphrologue, CHU de Montréal - Hôpital Saint-Luc.

2 RÉSUMÉ

La cystatine C serait utilisée comme marqueur complémentaire à la créatinine sérique pour l'évaluation de la fonction rénale et l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG). L'utilisation de la cystatine C aurait comme avantage d'augmenter la précision de la créatinine puisqu'elle est moins influencée par l'âge, le sexe, la taille et la masse musculaire des patients.

L'analyse des données probantes montre que la précision de l'estimation du DFG basée uniquement sur la cystatine C ($DFGe_{cystc}$) est similaire ou légèrement supérieure au DFG estimé par la créatinine seule ($DFGe_{créat}$). Cependant, le DFG estimé en combinant la cystatine C et la créatinine ($DFGe_{créat-cystc}$) est plus précis. L'utilisation de la cystatine C pour estimer le DFG a pour conséquence de changer la classification de certains patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC).

La valeur prédictive de la cystatine C pour l'insuffisance rénale aiguë (IRA) varie d'acceptable à bonne, selon les méta-analyses et les sujets inclus. Chez les adultes, la cystatine C n'a pas d'avantage prédictif pour l'IRA comparativement aux biomarqueurs conventionnels. Chez les enfants, la définition de l'IRA basée sur la cystatine C est validée chez les enfants ayant subi une chirurgie cardiaque, mais pas chez les enfants admis aux soins intensifs.

Des études de pharmacocinétiques suggèrent que la cystatine C est un bon marqueur de la fonction rénale pour prédire la dose de médicaments excrétés par les reins chez les adultes. De plus, une étude comparative a démontré qu'un plus grand nombre de patients ont atteint la concentration minimale sérique de vancomycine lorsque l'ajustement de la dose était basé sur le $DFGe_{créat-cystc}$ comparativement à l'ajustement basé sur la clairance de la créatinine. Notons toutefois que les comparateurs utilisés dans ces études n'étaient pas optimaux.

Bien que le dosage de la cystatine C soit standardisé avec un matériel de référence international (ERM-DA471/IFCC), une grande variabilité interlaboratoire est observée par les programmes de contrôle de qualité externe. Les coefficients de variation (CV) intra-essai obtenus par le laboratoire demandeur étaient inférieurs à 1 % pour différentes concentrations et les CV inter-essais étaient tous inférieurs à 5 %. Les formules d'estimation du DFG proposées par le demandeur sont parmi les plus utilisées et les plus performantes.

En considérant que la volumétrie du dosage de la cystatine C correspondra à 10 % de celle du dosage de la créatinine sérique, l'ajout de l'analyse pourrait générer des coûts supplémentaires d'environ 40 000 \$ pour le total des trois premières années uniquement au CHU Sainte-Justine.

Les enjeux principaux de l'introduction du dosage de la cystatine C sont la reclassification de certains patients atteints d'insuffisance rénale vers une IRC moins grave nécessitant une prise en charge moins lourde et la nécessité de restreindre la

procédure à des populations très spécifiques afin d'éviter une escalade de coûts non nécessaires compte tenu de l'efficacité de la créatinine chez la majorité des patients.

Le groupe de travail du KDIGO et le NICE recommandent l'utilisation de la cystatine C pour confirmer un $DFGe_{\text{créat}}$ entre 45 ml/min/1,73 m² et 59 ml/min/1,73 m² en absence de marqueurs de dommage rénal. Le NKF-KDOQI juge qu'il reste encore beaucoup de questions concernant la façon d'incorporer le $DFGe$ basées sur la cystatine C dans la pratique et la Société canadienne de néphrologie (SCN) s'est prononcée en défaveur de l'utilisation de la cystatine C dans la pratique de routine. Le KDIGO et la SCN recommandent l'utilisation de la cystatine C lorsque la précision de la dose d'un médicament est requise et/ou lorsque le $DFGe_{\text{créat}}$ n'est pas fiable, mais le NKF-KDOQI émet des réserves à ce sujet compte tenu de l'incertitude concernant les effets directs des médicaments sur la production de la cystatine C.

3 ANALYSE ET TECHNIQUE ÉVALUÉE

3.1 Nom et objectif de l'analyse

La détermination quantitative de la cystatine C a comme objectif d'évaluer la fonction rénale et d'estimer le débit de filtration glomérulaire. À cette fin, la cystatine C serait un biomarqueur complémentaire à la créatinine.

3.2 Description de la méthode

Le demandeur propose d'utiliser la trousse Multigent Cystatin C^{MC} de la compagnie Sentinel CH. SpA. Cette trousse permet de mesurer la concentration de cystatine C dans le sérum ou le plasma à l'aide des analyseurs Architect c^{MC} Systems de la compagnie Abbott.

La méthode consiste en un dosage immunoturbidimétrique optimisé par l'emploi de particules (PETIA, de l'anglais *particle-enhanced turbidimetric immunoassay*). Le réactif est un anticorps polyclonal de lapin anti-cystatine C humaine adsorbé sur des particules de latex. L'agglutination de la cystatine C provenant d'un échantillon sérique aux particules anti-cystatine C engendre la formation d'immunocomplexes insolubles qui modifient l'absorbance du mélange réactionnel de façon proportionnelle à la quantité de cystatine C présente (figure 1). La quantification se fait en comparant l'absorbance de l'échantillon à celle d'un étalon de référence dont la concentration d'antigène est connue. Le dosage est standardisé à l'aide du matériel de référence international (ERM-DA471/IFCC) [Sentinel CH. SpA, 2012; Grubb *et al.*, 2010]¹.

¹ EMD Millipore. Immunoturbidimetry [site Web]. Disponible à : http://www.emdmillipore.com/CA/en/20140516_171833 (consulté le 26 septembre 2017).

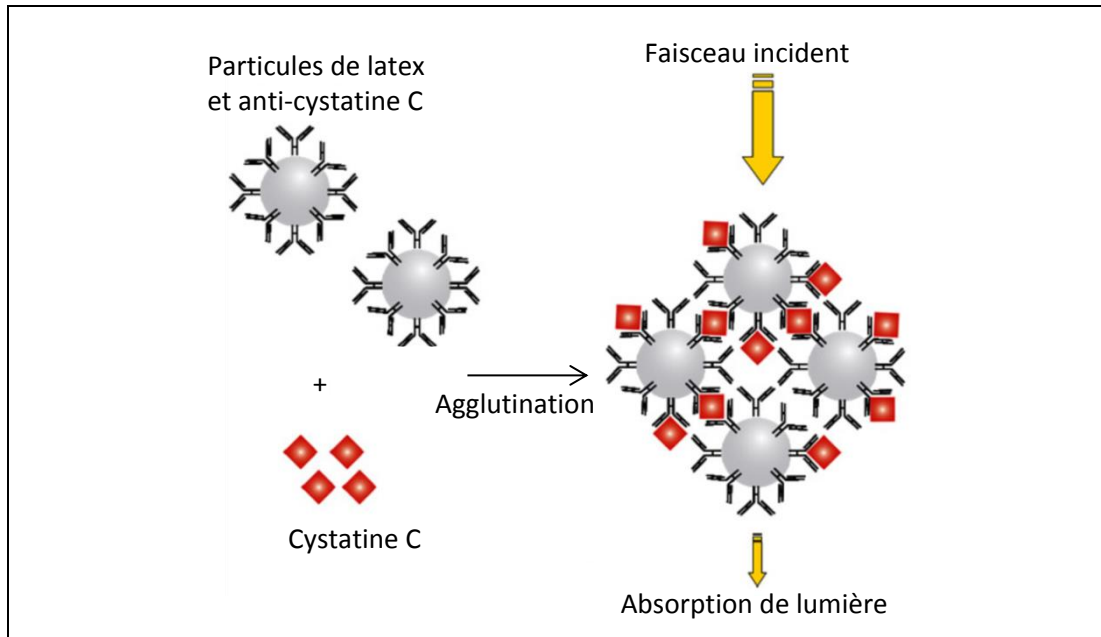


Figure 1 Immunoturbidimétrie optimisée par l'emploi de particules de latex

Source : modifiée à partir du site Web Immunoturbidimetry d'EMD Millipore, disponible à : http://www.emdmillipore.com/CA/en/20140516_171833.

3.3 Modalité d'administration du test selon le demandeur

Les prélèvements sanguins seront centrifugés, distribués en aliquotes et analysés sur un appareil de biochimie automatisé. Les échantillons provenant de l'extérieur devront être acheminés sur glace dans les sept jours. Le temps de réponse prévu est de 3 heures.

Estimation du débit de filtration glomérulaire

Plusieurs formules permettant d'estimer le débit de filtration glomérulaire (DFG estimé, DFG_e) sont rapportées dans la littérature. Le demandeur prévoit utiliser les formules issues des cohortes *Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) et *Chronic Kidney Disease in Children* (CKiD) (annexe A).

Le rapport émis par le demandeur contiendrait le DFG estimé suite à la mesure de la cystatine C (DFG_{e_{cysc}}) et le DFG estimé en combinant la mesure de la cystatine C à celle de la créatinine (DFG_{e_{créat-cysc}})². Selon les experts, il serait aussi important de fournir le DFG estimé seulement à partir de la créatinine sérique (DFG_{e_{créat}}) pour des fins de comparaison avec le DFG_{e_{créat-cysc}} et dans l'optique de ne pas demander le dosage de la cystatine C à chaque évaluation de la fonction rénale (ainsi les trois valeurs de DFG_e devraient être mentionnées sur le rapport)³.

² Anne-Sophie Bélanger, biochimiste clinique, CHU Sainte-Justine (1 septembre 2017).

³ D^r Simon Desmeules, interniste et néphrologue, CHUQ – Hôtel-Dieu de Québec (13 septembre et 16 novembre 2017).

3.4 Société ou concepteur

Sentinel CH. SpA

3.5 Homologation

La trousse Multigent Cystatin C^{MC} est homologuée au Canada (# 88560) depuis le 30 mars 2012⁴ et elle n'est pas homologuée aux États-Unis.

3.6 Valeur pondérée : 3,78

4 CONTEXTE

4.1 Patients ciblés

Les patients ciblés sont ceux pour lesquels une évaluation de la fonction rénale est requise afin de diagnostiquer une insuffisance rénale ou d'ajuster le dosage d'un médicament dont la fenêtre thérapeutique est très étroite ou qui est néphrotoxique.

Le demandeur cible principalement la population pédiatrique. De plus, il a ajouté que le test serait utile pour 30 % de la population ayant une maladie rénale chronique (incluant les adultes).

4.2 Description de la maladie visée

L'insuffisance rénale est caractérisée par une incapacité plus ou moins importante du rein à filtrer le sang, ce qui interfère avec l'élimination des déchets et provoque entre autres un déséquilibre en sels minéraux et en eau. L'insuffisance rénale est plus commune chez les personnes âgées ainsi que chez les patients ayant une autre maladie chronique et elle est associée à un risque élevé de maladie cardiovasculaire et de mortalité. De plus, l'insuffisance rénale peut affecter la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des médicaments. Le DFG est le meilleur marqueur de la fonction rénale et il permet d'établir la gravité de la maladie [Levey et Inker, 2017]. Il existe deux types d'insuffisance rénale : l'insuffisance rénale aiguë (IRA) et l'insuffisance rénale chronique (IRC).

L'IRA se définit par un des paramètres suivants : une augmentation de la créatinine sérique d'au moins 0,3 mg/dl en 48 heures, une augmentation de la créatinine sérique équivalente à au moins 1,5 fois la valeur basale connue ou présumée dans les 7 jours précédents ou un volume d'urine inférieur à 0,5 ml/kg/h pendant 6 heures [KDIGO, 2012]. Elle peut durer de quelques heures à quelques jours et elle est généralement réversible. L'IRA est secondaire à de nombreuses causes dont la néphropathie, l'obstruction du système urinaire et la baisse de la circulation sanguine filtrée par les reins. Elle survient le plus souvent après une chute brutale de la pression artérielle, lors d'une hémorragie, d'une septicémie ou d'une complication opératoire. De façon générale, 10 % à 20 % des patients hospitalisés

⁴ Santé Canada. Recherche d'homologations d'instrument médical en vigueur [site Web], disponible à : <https://produits-sante.canada.ca/mdall-limh/prepareSearch-preparerRecherche.do?type=active> (consulté le 26 septembre 2017).

développent une IRA et l'incidence augmente jusqu'à 50 % chez les patients admis aux soins intensifs [Koza, 2016; Eckardt *et al.*, 2013].

L'IRC se définit par une anomalie de la structure ou de la fonction des reins présente depuis plus de trois mois et ayant des implications au niveau de la santé. Sa classification est basée sur sa cause, le DFG et le degré d'albuminurie [KDIGO, 2013]. Généralement, l'IRC est due à une néphropathie, un diabète ou une hypertension. La prévalence de l'IRC était de 12,5 % en 2007-2009 au Canada (3 000 000 d'adultes) [Arora *et al.*, 2013] et elle augmente constamment dû à l'accroissement de l'incidence des comorbidités qui lui sont associées [Cabarkapa, 2015].

4.3 Nombre d'analyses prévues et de patients visés

En se basant sur les données du Children's Hospital of Eastern Ontario qui offre le dosage de la cystatine C depuis 2004, le demandeur estime qu'un test de cystatine C sera demandé pour dix tests de créatinine. Compte tenu qu'environ 69 000 tests de créatinine sériques sont faits par année au CHU Sainte-Justine⁵, le nombre de tests anticipé pour la cystatine C est de 7 000 par année lorsque son utilisation clinique sera bien établie. Notons que cette estimation correspond seulement à ce qui serait fait au CHU Sainte-Justine. Le nombre de tests estimé pour l'ensemble du Québec n'est pas quantifiable avec les données disponibles.

4.4 Situation actuelle

Dosage de la cystatine C

Huit envois hors Québec ont été faits relativement au dosage de la cystatine C dans les trois dernières années (voir la section 4.5).

Débit de filtration glomérulaire

Présentement, le DFG est estimé à l'aide de la concentration sérique de la créatinine. Les médecins connaissent bien ce biomarqueur et utilisent leur jugement dans les conditions où la concentration de créatinine est moins fiable. Lorsqu'une plus grande précision est requise, le DFG est mesuré à l'aide de la clairance de la créatinine, de composés marqués avec un radio-isotope ou de l'iohexol.

Pour l'année 2015-2016, la volumétrie des procédures de mesure de la créatinine était de 10 004 923 (VP de 0,7 ou 1 selon le code). Cette volumétrie englobe tant les mesures de créatinine sérique que celles de créatinine urinaire et il n'est pas possible de les départir compte tenu des différences de fonctionnement d'un laboratoire à l'autre. La volumétrie de la mesure de la clairance des composés marqués aux radio-isotopes ou à l'iohexol n'est pas comptabilisée.

Limites du dosage de la créatinine

La créatinine est issue du métabolisme musculaire de la créatine. Elle est fréquemment plus élevée chez les hommes, les personnes de race noire et celles qui mangent beaucoup de viande tandis qu'elle est généralement plus basse chez

⁵ Anne-Sophie Bélanger, biochimiste clinique, CHU Sainte-Justine (1 novembre 2017).

les femmes, les personnes âgées, les patients paralysés, amputés et dénutris ainsi que les végétariens [Legris et Desforges, 2017]. La fiabilité du dosage de créatinine pour estimer le DFG est donc limitée chez les sujets aux extrêmes de la masse musculaire, du poids et de l'âge, ainsi que chez les patients ayant des problèmes métaboliques⁶.

Méthodes d'analyses de la cystatine C

Différentes méthodes existent pour quantifier la cystatine C; les plus utilisées sont la néphélométrie et la turbidimétrie. Ces dernières sont basées sur des essais similaires impliquant des anticorps anti-cystatine C humaine. Lorsque ces anticorps sont couplés à des particules de latex, on parle de PETIA et de PENIA (de l'anglais, *particle-enhanced nephelometric immunoassay*). Toutefois, alors que la turbidimétrie mesure l'absorbance du faisceau incident (figures 1 et 2), la néphélométrie mesure la lumière diffusée dans une direction donnée (figure 2). Jusqu'à présent, aucune méthode n'a été désignée comme méthode de référence pour la mesure de la cystatine C entre autres à cause de la grande variation interlaboratoire observée dans les programmes de contrôles de qualité externes [Bagnoux *et al.*, 2016; Eckfeldt *et al.*, 2015; Delanaye *et al.*, 2014].

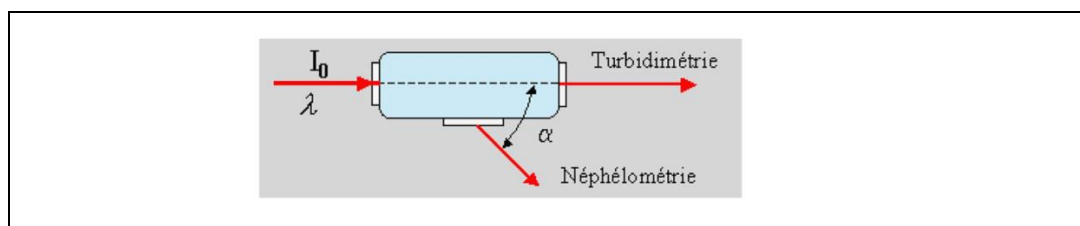


Figure 2 La turbidimétrie mesure l'absorbance du faisceau incident et la néphélométrie mesure la lumière diffusée à un angle précis

Source : UQAC, 2015.

4.5 Données médico-administratives

Le dosage de la cystatine C sérique n'est pas inclus au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*). L'analyse est rarement réalisée hors Québec compte tenu de la démarche à suivre et du délai d'obtention du résultat (plus d'un jour) (tableau 1)⁷.

⁶ D^r Simon Desmeules, interniste et néphrologue, CHUQ – Hôtel-Dieu de Québec (13 septembre et 16 novembre 2017).

⁷ D^{re} Caroline Quach, pédiatre, microbiologiste médical et infectiologue, CHU Sainte-Justine (19 septembre 2017); D^r Michael Zappitelli, néphrologue, CUSM – Hôpital de Montréal pour enfants (5 octobre 2017).

Tableau 1 Envois hors Québec de l'analyse de la cystatine C sérique pour les années 2013-2014, 2014-2015 et 2015-2016

ANNÉES	ÉCHANTILLONS		TOTAL	LABORATOIRE
	n	COÛT (\$)		
2013-2014	5	25	125	<i>Hospital In-common Laboratory</i>
2014-2015	1	25	25	<i>Hospital In-common Laboratory</i>
2015-2016	1	30	30	<i>Hospital In-common Laboratory</i>
	1	0	0	<i>Hospital for Sick Children</i>

Source : données du MSSS.

4.6 Brève description des avantages allégués de l'analyse proposée

Les avantages du dosage de la cystatine C allégués par le demandeur sont :

- la moins grande influence de l'âge, du sexe et de la taille de la personne sur la production de la cystatine C comparativement à celle de la créatinine;
- l'utilisation d'un analyseur de biochimie automatisé, ce qui confère des avantages au niveau du laboratoire, y compris un temps de réponse rapide, une haute capacité et un coût inférieur par rapport aux autres plateformes;
- la standardisation à l'aide d'un matériel de référence international (ERM-D471/IFCC).

4.7 Assurance qualité

Le laboratoire du demandeur prévoit utiliser deux des trois Liquichek^{MC} Immunology Control de Bio-Rad⁸ comme référence. Ces contrôles sont préparés à partir de plasma humain défibriné auquel des protéines sériques, des stabilisants et des agents conservateurs ont été ajoutés. Ils contiennent plus de 30 protéines sériques et analytes incluant la cystatine C. Des valeurs cibles pour chacun des analytes sont fournies et testées pour la plupart des plateformes intégrées majeures d'immunodosage. Deux contrôles Liquichek^{MC} (deux concentrations différentes⁹) seront mesurés à chaque quart de travail. L'utilisation de ces étalons de référence permettra d'effectuer des comparaisons interlaboratoires via l'Unity^{MC} Interlaboratory Program de Bio-Rad¹⁰.

⁸ Bio-Rad Laboratories Inc. Liquichek Immunology Control [site Web], disponible à : <http://www.bio-rad.com/en-ca/product/liquichek-immunology-control> (consulté le 11 octobre 2017).

⁹ La valeur cible de cystatine C dépend du lot du contrôle interne. Parmi les 3 lots utilisés dans la section des données fournies par le demandeur, la concentration cible du contrôle de niveau 1 variait de 0,38 mg/l à 0,56 mg/l et la concentration cible du contrôle de niveau 3 de 0,66 mg/l à 0,94 mg/l.

¹⁰ Bio-Rad Laboratories Inc. Unity Interlaboratory Program [site Web], disponible à : <http://www.bio-rad.com/en-ca/product/unity-interlaboratory-program> (consulté le 11 octobre 2017).

Puisque les concentrations des contrôles Liquichek^{MC} sont situées dans les valeurs basses de la courbe de linéarité (concentrations inférieures à 1 mg/l), le laboratoire demandeur utilisera également le niveau 2 du contrôle d'Abbott afin d'évaluer la précision des valeurs hautes (concentration supérieure à 3 mg/l).

Le demandeur prévoit aussi participer au contrôle de qualité externe « Cystatin C – CYS » du College of American Pathologists¹¹. Ce contrôle comprend l'envoi de deux spécimens à évaluer deux fois par année, pour un total de quatre échantillons¹².

5 DONNÉES PUBLIÉES

5.1 Valeur diagnostique de l'estimation du DFG basée sur la cystatine C

Suite à la recherche documentaire, six revues systématiques avec méta-analyses [Yang *et al.*, 2016; Wei *et al.*, 2015; Yuan *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2013; Roos *et al.*, 2007; Dharnidharka *et al.*, 2002] et une revue systématique sans méta-analyse [Legris et Desforges, 2017] ont été retenues pour évaluer la valeur diagnostique de l'estimation du DFG basée sur la cystatine C. De plus, deux études de cohortes ont été retenues pour illustrer les effets potentiels de l'utilisation du DFGe_{cysc} et du DFGe_{créat-cysc} dans la pratique [Shardlow *et al.*, 2017; Delanaye *et al.*, 2013].

5.1.1 Revues systématiques avec méta-analyses portant sur la précision de l'estimation du DFG basée sur la cystatine C

Les six revues systématiques avec méta-analyses retenues avaient comme objectif d'évaluer la précision du DFGe_{cysc} comparativement au DFG mesuré (DFGm)¹³ [Yang *et al.*, 2016; Wei *et al.*, 2015; Yuan *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2013; Roos *et al.*, 2007; Dharnidharka *et al.*, 2002]. Cinq d'entre elles ont aussi comparé la précision diagnostique du DFGe_{cysc} à celle du DFGe_{créat}. Les patients inclus avaient des conditions variées sauf pour une méta-analyse dédiée aux patients diabétiques [Yang *et al.*, 2016] et une méta-analyse restreinte aux patients ayant reçu une transplantation rénale [Yuan *et al.*, 2014]. De plus, les méta-analyses de Wei et ses collaborateurs [2015] et Zhang et ses collaborateurs [2013] incluaient seulement des patients ayant une IRC. Le descriptif de chacune des méta-analyses est présenté à l'annexe B.

Les principaux résultats des méta-analyses sont présentés au tableau 2 (annexes C et D pour les résultats complets). Les auteurs des cinq méta-analyses ayant comparé la précision du DFGe_{cysc} et du DFGe_{créat} en utilisant le DFG mesuré comme référence ont tous fait le même constat : la sensibilité de la cystatine C est légèrement supérieure à celle de la créatinine alors que sa spécificité est similaire.

¹¹ Anne-Sophie Bélanger, biochimiste clinique, CHU Sainte-Justine (29 septembre 2017).

¹² College of American Pathologists (CAP). Cystatin C – CYS, disponible à : https://estore.cap.org/OA_HTML/xxCAPibeCCtPltmDspRte.jsp?section=10377&item=501471&siteX=10020:22372:US (consulté le 10 octobre 2017).

¹³ Le DFGm était calculé à l'aide de la clairance de l'inuline, de l'iohexol, du 125I-iothalamate, du 99mTc-acide diéthylène triamine penta acétique (99mTc-DTPA), du 51Cr-acide éthylène diamine tétra acétique (51Cr-EDTA) ou de la clairance de la créatinine.

Roos et ses collaborateurs [2007] ont souligné que la précision diagnostique pour l'insuffisance rénale était en faveur de la cystatine C, mais que le chevauchement des rapports de cotes diagnostiques (RCD) ne permettait pas de dire quel biomarqueur était le meilleur. De leur côté, Wei et ses collaborateurs [2015] ont noté que la précision du $DFGe_{cystC}$ était plus élevée chez les diabétiques que chez les patients ayant des conditions variées et elle était moins bonne chez les patients ayant subi une transplantation rénale. Notons toutefois que les intervalles de confiance à 95 % (IC95 %) calculés sur les RCD du $DFGe_{cystC}$ pour chacune des trois populations se chevauchent (tableau 2).

Tableau 2 Principaux résultats des méta-analyses portant sur la précision de l'estimation du DFG basée sur la cystatine C et de celle basée sur la créatinine en utilisant le DFG mesuré comme référence

POPULATION	BIOMARQUEUR POUR LE DFGe	DFGm ml/min/1,73 m ²	MÉTA-ANALYSE	ÉTUDES*	PATIENTS	SENSIBILITÉ (IC95 %)	SPÉCIFICITÉ (IC95 %)	RCD (IC95 %)	I ² (%)
Enfants et adultes Conditions variées	Cystatine C	60 à 90	Roos, 2007	27	2 007	0,81 (0,76 à 0,85)	0,88 (0,84 à 0,91)	54,0 (30,18 à 96,64)	n.d.
		80 à 90	Zhang, 2013	17	3 567	0,803	0,821	32,54 (25,68 à 41,23)	48
		50 à 90	Wei, 2015 [†]	21	3 226	0,85 (0,81 à 0,89)	0,87 (0,84 à 0,90)	40 (26 à 61)	91
	Créatinine	60 à 90	Roos 2007	27	2 007	0,69 (0,61 à 0,76)	0,88 (0,83 à 0,92)	16,3 (8,35 à 31,79)	n.d.
		80 à 90	Zhang, 2013	13	2 890	0,697	0,787	20,86 (16,32 à 26,66)	0
Adolescents et adultes Diabète	Cystatine C	60 à 90	Wei, 2015 [†]	7	1 475	0,89 (0,81 à 0,94)	0,87 (0,83 à 0,90)	51 (22 à 122)	52
		60 à 90	Yang, 2016	17	2 173	0,88 (0,83 à 0,91)	0,87 (0,82 à 0,91)	46,57 (27,76 à 78,13)	88,78
	Créatinine	60 à 90	Yang, 2016	12	1 309	0,72 (0,66 à 0,78)	0,87 (0,77 à 0,92)	16,71 (10,02 à 27,88)	95,50
Adultes Transplantation rénale	Cystatine C	50 à 90	Wei, 2015 [†]	4	509	0,86 (0,79 à 0,91)	0,84 (0,78 à 0,89)	31 (16 à 60)	0
		60 à 90	Yuan, 2014	10	692	0,86 (0,82 à 0,90)	0,70 (0,65 à 0,75)	14,3 [‡]	73,7 (Se) 90,2 (Sp)
	Créatinine	60 à 90	Yuan, 2014	10	692	0,78 (0,73 à 0,82)	0,73 (0,68 à 0,78)	9,59 [‡]	41 (Se) 70,4 (Sp)

Sources : Yang *et al.*, 2016; Wei *et al.*, 2015; Yuan *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2013; Roos *et al.*, 2007.

Abréviations : DFG : débit de filtration glomérulaire; DFGe : DFG estimé; DFGm : DFG mesuré; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; n.d. : non disponible; RCD : rapport des cotes diagnostiques; RVN : rapport de vraisemblance négatif; RVP rapport de vraisemblance positif; Se : sensibilité; Sp : spécificité.

* Études ou ensembles de données.

[†] Seulement sujets adultes.

[‡] Valeur calculée par les professionnels scientifiques de l'INESSS (RCD = RVP/RVN; RVP = Se/[1-Sp]; RVN = [1-Se]/Sp).

5.1.2 Revue systématique portant sur l'utilisation de la cystatine C comme marqueur de la fonction rénale

Un des objectifs de la revue systématique de Legris et Desforges [2017] était de résumer les données de la littérature scientifique et les avis d'experts portant sur l'utilisation des formules basées sur la créatinine pour estimer le DFG. La recherche documentaire a été faite de 1999 à 2016.

Les auteurs ont consacré une section à la cystatine C comme marqueur de la fonction rénale. Il y est mentionné que la cystatine C est un marqueur très sensible qui augmente même lorsque la fonction rénale diminue légèrement et que son intérêt provient de sa plus grande indépendance face au genre, à l'âge et à la masse musculaire comparativement à la créatinine. Toutefois, la concentration de la cystatine C est influencée par divers facteurs; elle est augmentée entre autres lors de maladie rénale, d'hyperthyroïdie, d'inflammation, de diabète, d'obésité, d'athérosclérose et de prise de corticostéroïdes et elle est diminuée notamment lors d'hypothyroïdie, de cancer, de désordres inflammatoires neurologiques et en présence de cyclosporine. L'ajout de la cystatine C à la créatinine comme variable dans la formule CKD-EPI en a amélioré l'efficacité. Les auteurs ont souligné que des études supplémentaires étaient nécessaires avant l'élargissement de l'utilisation de la cystatine C pour l'estimation du DFG.

5.1.3 Impact de l'estimation du DFG basée sur la cystatine seule ou en combinaison à la créatinine sur la classification de l'IRC

La recherche documentaire a identifié deux études de cohorte prospectives illustrant l'effet du DFG_{cysc} et du $DFG_{créat-cysc}$ sur la classification des patients atteints d'IRC [Shardlow *et al.*, 2017; Delanaye *et al.*, 2013].

L'estimation du DFG basée sur la cystatine C seule ou en combinaison à la créatinine diminue la prévalence de l'IRC de stade G3 ou plus

L'objectif de Delanaye et ses collaborateurs [2013] était d'étudier la différence de prévalence d'IRC de stade G3 ou plus ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) suite à l'estimation du DFG par différentes équations basées sur la créatinine et la cystatine C seules et en combinaison. Le DFG a été estimé chez 4 189 adultes volontaires ayant plus de 50 ans.

La prévalence des différents stades d'IRC est présentée au tableau 3. La prévalence d'IRC de stade G3 ou plus était plus élevée pour les formules basées sur la créatinine seule ($MDRD_{créat}$ [13,1 %] et $CKD-EPI_{créat}$ [9,8 %]) que pour les formules basées sur la cystatine C seule ($CKD-EPI_{cysc}$ [4,7 %]) ou en combinaison à la créatinine ($CKD-EPI_{créat-cysc}$ [5 %]). Alors que la différence de prévalence d'IRC de stade G3 ou plus n'était pas significative entre les formules basées sur la cystatine C seule et combinée, la différence de ces dernières avec la prévalence basée sur la formule $CKD-EPI_{créat}$ l'était ($p < 0,0001$). Les auteurs ont conclu que la prévalence d'IRC de stade G3 ou plus changeait en fonction du ou des biomarqueurs utilisés. Ils ont souligné que l'utilisation des formules basées sur la cystatine C seule ou combinée à la créatinine diminuait de moitié cette prévalence.

Tableau 3 Prévalence des différents stades d'IRC selon la formule* d'estimation du débit de filtration glomérulaire utilisée

DFGe ml/min/1,73 m ²	STADE D'IRC CORRESPONDANT [†]	PRÉVALENCE, %			
		MDRD _{créat}	CKD-EPI _{créat}	CKD-EPI _{cysc}	CKD-EPI _{créat-cysc}
> 90	G1	22,1	33	63,2	48,9
60 à 89	G2	64,8	57,2	32	46,1
30 à 59	G3	12,9	9,6	4,5	4,8
< 30	G4/G5	0,2	0,3	0,2	0,2
< 60	G3/G4/G5	13,1	9,8	4,7	5,0

Source : Delanaye *et al.*, 2013.

Abréviations : CKD-EPI : *chronic kidney disease-epidemiology collaboration*; créat : créatinine; cysc : cystatine C; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; MDRD : *modified diet in renal disease*.

* Les équations des formules proposées par le demandeur ainsi que de celles dont il est question dans l'avis sont présentées à l'annexe A.

[†] Les stades d'IRC ne sont pas mentionnés dans la publication. La seule information qui est donnée est que l'IRC de stade 3 est définie par un DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73 m². Toutefois pour faciliter la compréhension du lecteur et assurer la cohérence entre les études, les stades d'IRC correspondants aux DFGe rapportés sont présentés.

L'estimation du DFG basée sur la cystatine C augmente le nombre d'IRC de stade avancé dans un cadre clinique de soins primaires

Un des objectifs de Shardlow et ses collaborateurs [2017] était de comparer l'impact de l'utilisation des formules basées sur la cystatine C seule ou en combinaison à la créatinine pour estimer le DFG à l'utilisation du DFGe_{créat} chez des patients suivis dans un cadre de soins primaires ayant une IRC de stade G3 (définie par deux DFGe_{créat} séparés par plus de 90 jours). Cette étude prospective incluait 1 741 patients ayant un âge moyen de 72,9 ± 9 ans. Les formules utilisées pour estimer le DFG étaient celles de CKD-EPI. Notons toutefois que ces dernières n'ont pas été validées pour les patients de plus de 70 ans.

Les auteurs ont constaté que le DFGe_{cysc} reclassifiait 57 (7,3 %) patients ayant une IRC de stade G3a selon le DFGe_{créat} comme ayant une IRC de stade G1/G2 et 488 (62,2 %) patients comme ayant une IRC de stade G3b/G4/G5 (section gris pâle du tableau 4). De la même façon, le DFGe_{créat-cysc} reclassifiait 37 (4,7 %) patients comme ayant une IRC de stade G1/G2 et 311 (39,7 %) patients comme ayant une IRC de stade G3b/G4 (tableau 4).

Les auteurs ont identifié plusieurs facteurs indépendants, autres que le DFG, influençant le DFGe_{cysc} en utilisant une régression linéaire corrigée pour le DFGe_{créat} basal. Parmi les facteurs autres que le DFG influençant le DFGe_{cysc}, il y avait l'âge (-3,21 [IC95 % : -3,84 à -2,58]), le statut de fumeur (-7,80 [IC95 % : -11,14 à -4,46]), l'indice de masse corporelle (-1,50 [IC95 % : -2,11 à -0,90]), des marqueurs d'inflammation et des facteurs de risque cardiovasculaire non traditionnel tels le ratio albumine créatinine (-0,81 [IC95 % : -1,41 à -0,22]).

Sur la base de leurs résultats, les auteurs ont suggéré que l'utilisation du DFGe_{cysc} et du DFGe_{créat-cysc} dans un cadre clinique de soins primaires aurait pour effet de

reclassifier un grand nombre de patients comme ayant une IRC de stade avancé contrairement à ce qui était attendu suite aux recommandations du NICE et de KDIGO. Les auteurs ont conclu que leurs données ne supportaient pas l'introduction de la cystatine C dans un cadre clinique de soins primaires. Ils ont ajouté que d'autres études sont nécessaires pour définir l'application clinique appropriée pour le $DFGe_{cysc}$ et le $DFGe_{créat-cysc}$.

Tableau 4 Reclassification des stades d'IRC suite à l'estimation du DFG par la cystatine C seule ou combinée à la créatinine

CLASSIFICATION DE L'IRC SELON LE $DFGe$, n (%)										
$DFGe_{créat}$	$DFGe_{cysc}$ *					$DFGe_{créat-cysc}$ †				
	G1/G2‡	G3a§	G3b	G4¶	G5**	G1/G2‡	G3a§	G3b	G4¶	G5**
G1/G2‡ 533 (30,8)	182 (34,1)	251 (47,1)	96 (18,0)	4 (0,8)	0	249 (46,7)	274 (51,4)	10 (1,9)	0	0
G3a§ 784 (45,2)	57 (7,3)	239 (30,5)	446 (56,9)	41 (5,2)	1 (0,1)	37 (4,7)	436 (55,6)	309 (39,4)	2 (0,3)	0
G3b 381 (22,0)	10 (2,6)	12 (3,1)	183 (48,0)	174 (45,7)	2 (0,5)	3 (0,8)	13 (3,4)	270 (70,9)	95 (24,9)	0
G4¶ 34 (2,0)	0	2 (5,9)	2 (5,9)	28 (82,4)	2 (5,9)	0	0	2 (5,9)	31 (91,2)	1 (2,9)
Total 1732	249 (14,4)	504 (29,1)	727 (42,0)	247 (14,3)	5 (2,9)	289 (16,7)	723 (41,7)	591 (34,1)	128 (7,4)	1 (0,6)

Source : Shardlow *et al.*, 2017.

Abréviations : créat : créatinine; cysc : cystatine C; $DFGe$: débit de filtration glomérulaire estimé; IRC : insuffisance rénale chronique.

Zones gris pâle : reclassification de l'IRC_{créat} G3a par l'utilisation du $DFGe_{cysc}$ ou du $DFGe_{créat-cysc}$.

Zones gris foncé : concordance des classifications.

* Le coefficient de concordance Kappa de Cohen entre le $DFGe_{créat}$ et le $DFGe_{cysc}$ était de 0,13.

† Le coefficient de concordance Kappa de Cohen entre le $DFGe_{créat}$ et le $DFGe_{créat-cysc}$ était de 0,37.

‡ $DFG \geq 60$ ml/min/1,73 m²

§ $DFG = 45$ ml/min/1,73 m² à 59 ml/min/1,73 m²

|| $DFG = 30$ ml/min/1,73 m² à 44 ml/min/1,73 m²

¶ $DFG = 15$ ml/min/1,73 m² à 29 ml/min/1,73 m²

** $DFG < 15$ ml/min/1,73 m²

5.2 Valeur prédictive de la cystatine C pour l'insuffisance rénale aigüe

La recherche documentaire a identifié quatre revues systématiques avec méta-analyses portant sur la valeur prédictive de la cystatine C pour l'IRA [Nakhjavan-Shahraki *et al.*, 2017; Yong *et al.*, 2017; Ho *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2011]. De plus, trois études de cohortes ont été retenues afin de comparer la valeur prédictive de la cystatine C pour l'IRA aux biomarqueurs conventionnels [Bongiovanni *et al.*, 2015] et de comparer la validité de l'utilisation de la cystatine C pour définir l'IRA à celle de la créatinine [Lagos-Arevalo *et al.*, 2015; Zappitelli *et al.*, 2015].

5.2.1 Revues systématiques avec méta-analyses concernant la valeur de la cystatine C à prédire l'insuffisance rénale aigüe

L'objectif des quatre revues systématiques avec méta-analyses retenues était d'évaluer la valeur prédictive de la cystatine C pour l'IRA [Nakhjavan-Shahraki *et al.*, 2017; Yong *et al.*, 2017; Ho *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2011]. Deux méta-analyses comportaient exclusivement des patients adultes [Ho *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2011] et une seulement des enfants [Nakhjavan-Shahraki *et al.*, 2017]. Les conditions cliniques des patients étaient variées sauf pour la méta-analyse de Ho et ses collaborateurs [2015] qui n'incluait que des patients ayant subi une chirurgie cardiaque. Le descriptif de chacune des méta-analyses est présenté à l'annexe B et les résultats complets sont présentés à l'annexe E.

De façon générale, l'aire sous la courbe ROC (ASC-ROC) était similaire pour toutes les populations et se situait entre 0,83 et 0,90¹⁴ (tableau 5). Seule la méta-analyse n'incluant que des adultes ayant subi une chirurgie cardiaque avait une ASC-ROC inférieure et les auteurs ont suggéré que c'était dû aux restrictions concernant la population étudiée [Ho *et al.*, 2015]. Le RCD était de 21 pour les adultes ayant des conditions variées ou ayant subi une chirurgie et de 61 lorsque seul le sous-groupe de patients prédisposés à une néphropathie induite par les produits de contraste iodés (CIN) était pris en compte.

¹⁴ Une discrimination parfaite entre les patients IRA et non-IRA donnerait une ASC-ROC de 1.

Tableau 5 Principaux résultats des méta-analyses portant sur la valeur prédictive de la cystatine C relativement à l'insuffisance rénale aiguë

POPULATION	MÉTA-ANALYSE	ÉTUDES	PATIENTS		SENSIBILITÉ (IC95 %)	SPÉCIFICITÉ (IC95 %)	RCD (IC95 %)	ASC ROC (IC95 %)	I ² (%)	RVP (IC95 %)	RVN (IC95 %)
			n	IRA							
Enfants Conditions variées	Nakhjavan, 2017	24	2 296	543	n.d.	n.d.	n.d.	0,83 (0,80 à 0,86)	80,0	n.d.	n.d.
Adultes Conditions variées	Yong, 2017	30	4 247	982	0,82 (0,75 à 0,87)	0,82 (0,78 à 0,86)	21 (12 à 35)	0,89 (0,86 à 0,91)	96	4,6 (3,6 à 5,9)	0,22 (0,16 à 0,31)
	Zhang, 2011	14	1 641	267	0,82 (0,75 à 0,88)	0,82 (0,76 à 0,87)	21,5 (12,6 à 36,6)	0,86 [†] (0,85 à 0,87)	93	4,60 (3,39 à 6,25)	0,21 (0,15 à 0,31)
Adultes Chirurgie cardiaque	Ho, 2015	5	594	176	n.d.	n.d.	n.d.	0,69 (0,63 à 0,74)	0	n.d.	n.d.
	Yong, 2017	8	586	189	0,81 (0,71 à 0,89)	0,82 (0,72 à 0,89)	20 (7 à 57)	0,89 (0,86 à 0,91)	0	4,5 (2,7 à 7,8)	0,23 (0,13 à 0,39)
Adultes CIN	Yong, 2017	7	1 253	173	0,90 (0,61 à 0,98)	0,87 (0,82 à 0,90)	61 (10 à 388)	0,90 (0,88 à 0,93)	95	6,7 (4,7 à 9,7)	0,11 (0,02 à 0,57)

Sources : Nakhjavan-Shahraki *et al.*, 2017; Yong *et al.*, 2017; Ho *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2011.

Abréviations: ASC-ROC : aire sous la courbe ROC (de l'anglais, *receiver operating characteristic*); CIN : néphropathie induite par les produits de contraste iodés (de l'anglais, *contrast-induced nephropathy*); IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; IRA : insuffisance rénale aiguë; n.d. : non disponible; RCD : rapport des cotes diagnostiques; RVN : rapport de vraisemblance négatif; RVP rapport de vraisemblance positif.

^{*} Études ou ensembles de données.

[†] Exclusions d'un article dont l'ASC-ROC était très élevé et l'IC95 % très étroit, ce qui influençait d'environ 0,1 % la valeur.

Différentes analyses de sous-groupes ont été faites chez les patients adultes et ont révélé que la valeur prédictive de la cystatine C était plus élevée lorsque la :

- définition de l'IRA reposait sur les critères de KDIGO¹⁵ comparativement à ceux de RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease*)¹⁶ et de AKIN (Acute Kidney Injury Network)¹⁷ (tableau 6);
- mesure de la cystatine C était prise 24 h suivant l'admission à l'hôpital ou la chirurgie chez les adultes ayant des conditions variées ou 12 h à 24 h suivant la chirurgie cardiaque (tableau 6).

Chez les enfants, l'analyse de sous-groupe effectuée a démontré que la valeur prédictive de la cystatine C variait légèrement selon sa concentration sérique (tableau 6) [Nakhjavan-Shahraki *et al.*, 2017].

Nakhjavan-Shahraki et ses collaborateurs [2017] ont aussi comparé la concentration moyenne ou médiane de la cystatine C entre les enfants développant une IRA et ceux ne la développant pas. De façon générale, la concentration sérique de la cystatine C était plus élevée chez les sujets développant une IRA (différence des moyennes normalisées [DMN] = 0,96 [IC95 % : 0,68 à 1,24]; $p < 0,0001$), cependant une analyse multivariée a démontré que cette différence était observable seulement chez les enfants ayant subi une chirurgie cardiaque (DMN = 1,50 [IC95 % : 1,02 à 1,99]; $p < 0,001$) et ceux admis à l'unité de soins intensifs pédiatriques (DMN = 0,71 [IC95 % : 0,41 à 1,02]; $p < 0,001$). Ainsi, chez les enfants ayant une septicémie, un faible poids à la naissance et une CIN avec ou sans asphyxie, il n'y avait pas de différence de concentration de cystatine C entre les sujets développant une IRA et ceux ne la développant pas (DMN = 1,09 [IC95 % : -1,15 à 3,33]; $p < 0,34$). De plus, une analyse multivariée a démontré que le moment auquel la mesure de cystatine C était prise, le moment auquel l'IRA était diagnostiqué et les critères de définition de l'IRA n'influençaient pas la différence de concentration sérique observée chez les enfants développant une IRA et ceux ne la développant pas.

¹⁵ L'IRA est définie par la présence d'au moins un des critères suivants : augmentation de la créatinine sérique par au moins 0,3 mg/dl en 48 h; augmentation de la créatinine sérique d'au moins 1,5 fois comparativement à la valeur basale prise dans les 7 jours précédents; volume d'urine inférieur à 0,5 ml/kg/h pour 6 h [KDIGO, 2012].

¹⁶ L'IRA est définie par la présence minimale du critère R: augmentation de la créatinine sérique d'au moins 1,5 fois ou diminution du DFG supérieure à 25 % et/ou volume d'urine inférieur à 0,5 ml/kg/h pour 6 h [Bellomo *et al.*, 2004].

¹⁷ L'IRA est définie par une réduction marquée de la fonction rénale en 48 h et par la présence d'au moins un des critères suivants : augmentation absolue de la créatinine sérique d'au moins 0,3 mg/dl; augmentation de la créatinine sérique d'au moins 50 % (1,5 fois la valeur de base); volume d'urine inférieur à 0,5 ml/kg/h pour plus de 6 h [Mehta *et al.*, 2007].

Tableau 6 Valeur prédictive de la cystatine C pour l'insuffisance rénale aigüe selon différents sous-groupes

POPULATION	SOUS-GROUPE		MÉTA-ANALYSE	ÉTUDES [*]	PATIENTS		SENSIBILITÉ (IC95 %)	SPÉCIFICITÉ (IC95 %)	RCD (IC95 %)	F [†] (%)	RVP (IC95 %)	RVN (IC95 %)
	GROUPE	PARAMÈTRES			N	IRA						
Adultes Conditions variées	Critères définissant l'IRA	KDIGO [†]	Yong, 2017	6	866	206	0,78 (0,49 à 0,93)	0,90 (0,81 à 0,95)	31 (6 à 174)	77	7,7 (2,4 à 17,7)	0,25 (0,09 à 0,70)
		AKIN ≥ 1 [‡]	Yong, 2017	8	812	238	0,81 (0,74 à 0,86)	0,81 (0,74 à 0,87)	18 (9 à 35)	0	4,3 (3,0 à 6,4)	0,24 (0,17 à 0,34)
		RIFLE ≥ R [§]	Yong, 2017	11	1 241	284	0,75 (0,67 à 0,82)	0,76 (0,67 à 0,82)	10 (5 à 18)	64	2,1 (2,2 à 4,4)	0,32 (0,23 à 0,46)
Adultes Conditions variées	Moment de la mesure, heures	0	Zhang, 2011	4	1 087	169	0,81 (0,70 à 0,89)	0,74 (0,62 à 0,82)	11,9 (7,65 à 18,6)	n.d.	3,11	0,26
			Yong, 2017	12	n.d.	n.d.	0,79 (0,70 à 0,86)	0,82 (0,74 à 0,88)	17 (9 à 35)	92	4,39	0,26
		1 à 12	Yong, 2017	9	n.d.	n.d.	0,75 (0,70 à 0,80)	0,72 (0,68 à 0,76)	8 (5 à 12)	0	2,68	0,35
		24	Yong, 2017	16	n.d.	n.d.	0,82 (0,69 à 0,90)	0,83 (0,76 à 0,89)	23 (9 à 57)	95	4,82	0,22
		48	Yong, 2017	7	n.d.	n.d.	0,76 (0,60 à 0,88)	0,87 (0,76 à 0,93)	21 (5 à 58)	94	5,85	0,28
Adultes Chirurgie cardiaque	Moment de la mesure, heures	1 à 6	Yong, 2017	5	n.d.	n.d.	0,73 (0,65 à 0,80)	0,68 (0,62 à 0,74)	6 (4 à 9)	100	2,28	0,40
		12 à 24	Yong, 2017	6	n.d.	n.d.	0,85 (0,72 à 0,92)	0,80 (0,68 à 0,89)	23 (7 à 77)	7	4,25	0,19
Enfants Conditions variées	Concentration de cystatine C, mg/l	0,4 à 1	N.-S. [¶] , 2017	n.d.	1 114	314	0,85 (0,78 à 0,90)	0,61 (0,48 à 0,73)	9,08	60,3 à 94,6 ^{**}	2,18 (1,66 à 2,88)	0,24 (0,18 à 0,34)
		1,01 à 2,5	N.-S. [¶] , 2017	n.d.	1 182	229	0,65 (0,49 à 0,77)	0,88 (0,79 à 0,94)	13,9	64,5 à 87,8 ^{††}	5,56 (3,62 à 8,53)	0,40 (0,28 à 0,56)

Sources : Nakhjavan-Shahraki *et al.*, 2017; Yong *et al.*, 2017; Ho *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2011.

Abréviations: AKIN : Acute Kidney Injury Network; ASC-ROC : aire sous la courbe ROC (de l'anglais, *receiver operating characteristic*); IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; IRA : insuffisance rénale aigüe; KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcome; n.d. : non disponible; RCD : rapport des cotes diagnostiques; RIFLE : *Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease*; RVN : rapport de vraisemblance négatif; RVP rapport de vraisemblance positif; Se : sensibilité; Sp : spécificité.

* Études ou ensembles de données.

† Augmentation de la créatinine sérique par au moins 0,3 mg/dl en 48 h et/ou augmentation de la créatinine sérique d'au moins 1,5 fois comparativement à la valeur basale prise dans les 7 jours précédents et/ou volume d'urine inférieur à 0,5 ml/kg/h pour 6 h [KDIGO, 2012].

‡ Réduction marquée de la fonction rénale en 48 h : augmentation absolue de la créatinine sérique d'au moins 0,3 mg/dl et/ou augmentation de la créatinine sérique d'au moins 50 % (1,5 fois la valeur de base) et/ou volume d'urine inférieur à 0,5 ml/kg/h pour plus de 6 h [Mehta *et al.*, 2007].

§ Augmentation de la créatinine sérique d'au moins 1,5 fois ou diminution du DFG supérieure à 25 % et/ou volume d'urine inférieur à 0,5 ml/kg/h pour 6 h [Bellomo *et al.*, 2004].

|| Valeur calculée par les professionnels scientifiques de l'INESSS (RCD = RVP/RVN; RVP = Se/[1-Sp]; RVN = [1-Se]/Sp).

¶ Nakhjavan-Shahraki

** Les valeurs de F[†] sont les suivantes : 77,6 % (Se), 94,6 % (Sp), 92,8 % (RVP) et 60,3 % (RVN).

†† Les valeurs de F[†] sont les suivantes : 87,1 % (Se), 87,8 % (Sp), 64,5 % (RVP) et 85,5 % (RVN).

Les auteurs des cinq méta-analyses en sont venus à des conclusions différentes. Ainsi, Nakhajavan-Shahraki et ses collaborateurs [2017] ont qualifié la valeur prédictive de la cystatine C, mesurée dans les 24 heures suivant l'admission aux soins intensifs ou la chirurgie, d'acceptable pour la population pédiatrique. Pour leur part, Ho et ses collaborateurs [2015] l'ont qualifiée de modeste chez les adultes ayant subi une chirurgie cardiaque. Les deux autres groupes ont conclu que la valeur prédictive de la cystatine C pour l'IRA était bonne [Yong *et al.*, 2017; Zhang *et al.*, 2011]. Toutefois, ils ont souligné que des études additionnelles contrôlées et randomisées devaient être entreprises pour évaluer l'utilité clinique de la cystatine C pour l'IRA et pour continuer d'évaluer sa précision. Notons qu'aucune méta-analyse n'a comparé directement la valeur prédictive de la cystatine C à celle de la créatinine sérique dans un contexte d'IRA.

5.2.2 Comparaison de la valeur prédictive de la cystatine C pour l'IRA à celle des biomarqueurs conventionnels

Une seule étude comparant la valeur prédictive de la cystatine C pour l'IRA aux biomarqueurs conventionnels a été repérée lors de la recherche documentaire [Bongiovanni *et al.*, 2015].

La cystatine C n'offre pas d'avantage prédictif pour l'IRA chez les patients adultes admis à l'urgence

L'objectif de Bongiovanni et ses collaborateurs [2015] était d'évaluer l'utilisation de la cystatine C pour le diagnostic précoce et précis de l'IRA chez les patients hospitalisés admis à l'urgence. L'étude de cohorte prospective incluait 198 patients¹⁸ âgés de $74 \pm 13,6$ ans et ayant un indice de masse corporelle de $26,5 \pm 5,1$ kg/m². L'IRA était définie par l'augmentation d'au moins 1,5 fois de la concentration de créatinine sérique par rapport à la valeur de base ou une diminution du DFG_{créat} supérieure à 25 % (critère de RIFLE).

Les concentrations sériques de cystatine C et de créatinine étaient significativement différentes entre les patients ayant développé une IRA (n = 33) et les patients non-IRA (n = 165) jusqu'à 48 heures suivant l'admission à l'urgence, alors que le DFG_{créat} (formule MDRD, annexe A) était différent seulement dans les 24 premières heures (figure 3). Toutefois, tant pour les patients IRA que les non-IRA, la variation de chacun des biomarqueurs n'était pas significativement différente entre les mesures.

¹⁸ Les patients exclus étaient ceux ayant une IRC (créatinine sérique ≥ 3 mg/dl) ou une tumeur maligne urothéliale, les patients suivant un traitement de dialyse ou de remplacement rénal et ceux ayant un besoin imminent lors de l'inscription à l'étude et les patients ayant subi une intervention clinique dans les 30 jours précédant l'inscription.

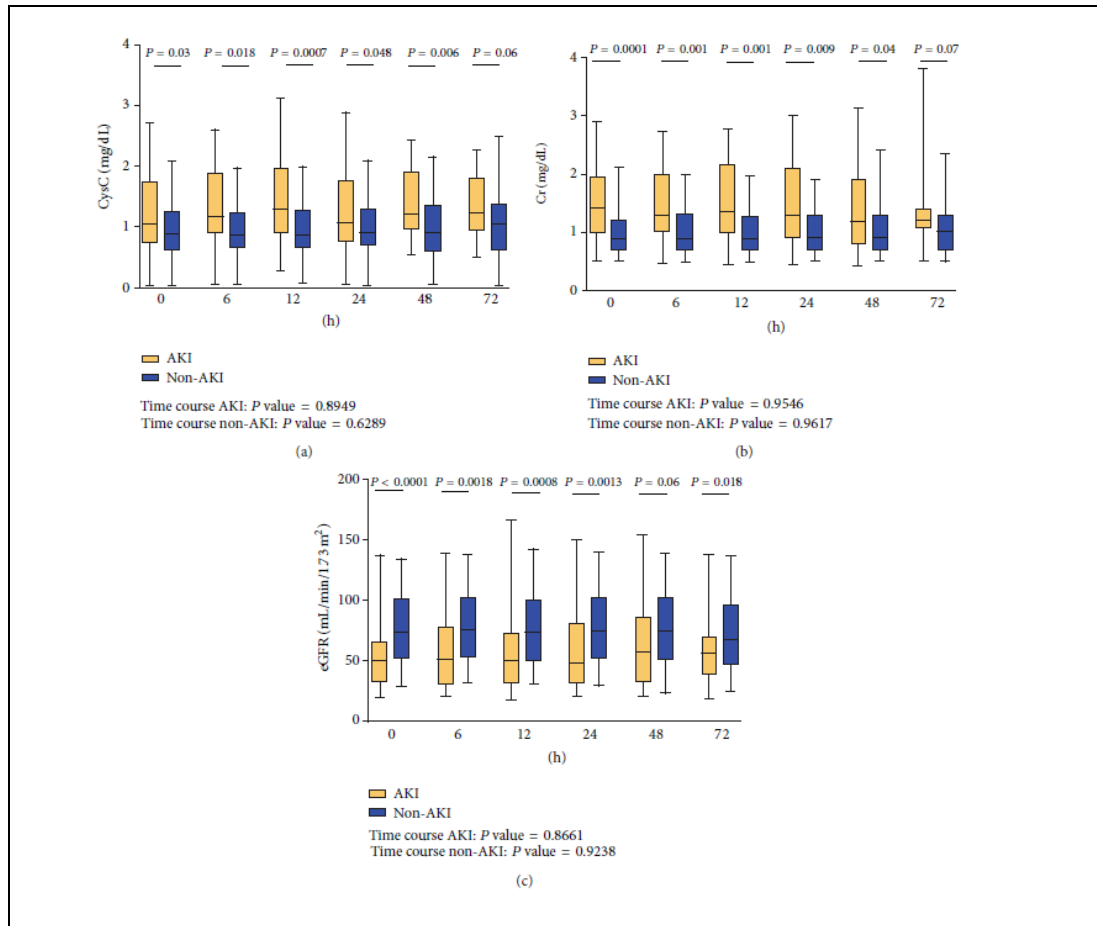


Figure 3 Comparaison des concentrations sériques de cystatine C et de créatinine ainsi que du $DFGe_{créat}$ entre les patients ayant développé une IRA* et ceux n'en ayant pas développé

Source : Bongiovanni *et al.*, 2015.

Abréviations : AKI : *acute kidney injury*; cr: créatinine; cysc: cystatine C; eGFR: *estimated glomerular filtration rate*; IRA: insuffisance rénale aigüe.

* L'IRA était définie par l'augmentation d'au moins 1,5 fois de la concentration de créatinine sérique par rapport à la valeur de base ou une diminution du $DFGe$ supérieure à 25 % (critère de RIFLE).

La valeur prédictive de la cystatine C pour l'IRA était supérieure à celle de la créatinine et du $DFGe_{créat}$ (paramètres mesurés lors de l'admission), la meilleure valeur prédictive était celle de la combinaison des trois paramètres (tableau 7). Notons toutefois le chevauchement des valeurs d'IC95 %. Les auteurs ont conclu que la cystatine C n'avait pas d'avantage prédictif pour l'IRA en comparaison à la créatinine et au $DFGe$ chez les patients adultes admis à l'urgence.

Tableau 7 Analyse univariée de la cystatine C et de la créatinine sérique ainsi que du DFGe_{créat} au moment de l'admission pour le risque de développement de l'IRA

PARAMÈTRES	RCD (IC95 %)	p	ASC-ROC	p
Cystatine C > 1,44 mg/l	5,04 (2,20 à 11,52)	0,0002	0,72	< 0,02
Créatinine > 1,5 mg/l	2,84 (1,26 à 6,37)	0,01	0,70	< 0,01
DFGe _{créat} < 60 ml/min/1,73 m ²	3,33 (1,50 à 7,38)	0,003	0,71	< 0,01
Cystatine C > 1,44 mg/l Créatinine > 1,5 mg/l	3,48 (1,70 à 7,01)	0,01	0,70	< 0,0004
Cystatine C > 1,44 mg/l DFGe _{créat} < 60 ml/min/1,73 m ²	4,35 (1,68 à 8,12)	0,002	0,70	< 0,0003
Cystatine C > 1,44 mg/l Créatinine > 1,5 mg/l DFGe _{créat} < 60 ml/min/1,73 m ²	5,71 (1,86 à 17,55)	0,002	n.d.	n.d.

Source : Bongiovanni *et al.*, 2015.

Abréviations : ASC-ROC : aire sous la courbe ROC (de l'anglais, *receiver operating characteristic*); créat : créatinine; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; IRA : insuffisance rénale aiguë; RCD : rapport des cotes diagnostiques.

5.2.3 Validité de l'utilisation de la cystatine C pour définir l'IRA chez les enfants

Deux articles ont été retenus afin de comparer la validité de l'utilisation de la cystatine C pour définir l'IRA à celle de la créatinine [Lagos-Arevalo *et al.*, 2015; Zappitelli *et al.*, 2015].

La définition de l'IRA basée sur l'augmentation de la cystatine C est valide chez les enfants ayant subi une chirurgie cardiaque

Un des objectifs de Zappitelli et ses collaborateurs [2015] était de déterminer si la définition clinique de l'IRA (selon les critères de KDIGO) basée sur l'augmentation de la cystatine C (IRA_{cysc}) altère l'issue clinique des enfants ayant subi une chirurgie cardiaque comparativement à la définition de l'IRA basée sur l'augmentation de la créatinine (IRA_{créat}) (n = 287).

L'incidence d'IRA_{créat} (n = 125; 43,6 %) correspondait à plus du double de l'incidence d'IRA_{cysc} (n = 59, 20,6 %). Le pourcentage d'accord entre l'IRA_{créat} et l'IRA_{cysc} était de 71 % et la plus grande différence entre les deux définitions d'IRA était au niveau de l'IRA de stade 1 (accord de 95 % pour les stades ≥ 2). En effet, des 81 enfants ayant une IRA_{créat} de stade 1, 65 enfants étaient classifiés non-IRA sur la base de la concentration de cystatine C (tableau 8).

Tableau 8 Comparaison de la classification de l'IRA basée sur la cystatine C ou la créatinine chez les enfants ayant subi une chirurgie cardiaque

PATIENT* (n)				
IRA _{créat}	IRA _{cysc}			
	NON-IRA	STADE 1 [†]	STADE 2 [‡]	STADE 3 [§]
non-IRA 162	154	7	1	0
stade 1 [†] 81	65	14	2	0
stade 2 [‡] 11	8	1	2	0
stade 3 [§] 33	1	2	0	30
Total 287	228	24	5	30

Source : Zappitelli *et al.*, 2015.

Abréviations : IRA : insuffisance rénale aigüe; IRA_{créat} : définition de l'IRA basée sur KDIGO en utilisant les valeurs de créatinine sérique; IRA_{cysc} : définition de l'IRA basée sur KDIGO en utilisant les valeurs de cystatine C; KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes.

Zones gris pâle : reclassification de l'IRA_{créat} de stade 1 par l'utilisation de la cystatine C.

Zones gris foncé : concordance des classifications.

* Valeur κ pour la classification de l'IRA = 0,611 (erreur standard : 0,045; $p < 0,001$).

[†] Augmentation du marqueur de 1,5 à 1,9 fois par rapport à la valeur de base ou augmentation d'au moins 0,3 mg/dl et moins de 0,5 ml/kg/h d'excrétion d'urine pendant 6 à 12 heures.

[‡] Augmentation du marqueur de 2,0 à 2,9 fois par rapport à la valeur de base et moins de 0,5 ml/kg/h d'excrétion d'urine pendant au moins 12 heures.

[§] Augmentation du marqueur de 3,0 fois par rapport à la valeur de base ou augmentation d'au moins 4,0 mg/dl ou initiation de la thérapie de remplacement rénale ou débit de filtration glomérulaire inférieur à 35 ml/min/1,73 m² chez les moins de 18 ans et moins de 0,3 ml/kg/h d'excrétion d'urine pendant au moins 24 heures ou anurie pendant au moins 12 heures.

L'IRA_{créat} et l'IRA_{cysc} étaient associées aux mêmes biomarqueurs urinaires (IL-18, KIM-1, NGAL, L-FABP)¹⁹, mais l'association était plus forte pour l'IRA_{cysc} pour deux d'entre eux (IL-18 et KIM-1). De plus, les concentrations des biomarqueurs étaient plus élevées dans le groupe de patients positifs pour les deux définitions d'IRA (IRA_{créat} et IRA_{cysc}). Les auteurs ont donc suggéré que l'information fournie par les deux biomarqueurs pourrait être utile lorsque la spécificité du diagnostic d'IRA est requise (ex. détermination des risques préopératoires et décision d'arrêter un traitement à l'aide d'antibiotiques néphrotoxiques).

L'IRA_{cysc} avait une tendance à être détectée plus tardivement après la chirurgie que l'IRA_{créat} (moyenne de 2,02 ± 1,38 jours c. 1,54 ± 0,86 jour) et l'association de l'IRA_{créat} et de l'IRA_{cysc} avec l'issue clinique de la maladie était similaire. En effet, dans les deux cas, les durées du séjour à l'hôpital et du recours à la ventilation mécanique étaient plus longues chez les patients ayant développés une IRA suite à l'ajustement pour les covariables (tableau 9). Les auteurs ont conclu que la définition de l'IRA basée sur la cystatine C est valide et que des recherches additionnelles

¹⁹ IL-18 : interleukin 18; KIM-1 : kidney injury molecule 1; NGAL : neutrophil gelatinase-associated lipocalin; L-FABP : liver fatty acid-binding protein.

sont nécessaires pour déterminer si l'incorporation de la cystatine C dans les soins cliniques peut mener à un changement de prise en charge des patients.

Tableau 9 Association de l'IRA définie par la créatinine ou la cystatine C et l'issue clinique des patients pédiatriques ayant subi une chirurgie cardiaque

ISSUE CLINIQUE	IRA _{créat}			IRA _{cysc}		
	OUI	NON	p [*]	OUI	NON	p [*]
Séjour aux soins intensifs, médiane (EIQ), jours	3 (2 à 5)	2 (1 à 3)	< 0,001	4 (3 à 5)	2 (1 à 3)	< 0,001
Séjour à l'hôpital, médiane (EIQ), jours	7 (5 à 13)	4 (3 à 6)	< 0,001	7 (5 à 15)	5 (3 à 7)	< 0,001
Ventilation mécanique, médiane (EIQ), jours	2 (1 à 3)	1 (0 à 2)	< 0,001	2 (1 à 3)	1 (0 à 2)	0,008

Source : Zappitelli *et al.*, 2015.

Abréviations : EIQ : écart interquartile; IRA : insuffisance rénale aigüe; IRA_{créat} : définition de l'IRA basée sur KDIGO en utilisant les valeurs de créatinine sérique; IRA_{cysc} : définition de l'IRA basée sur KDIGO en utilisant les valeurs de cystatine C; KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes.

* Valeur de p ajustée pour l'âge (en année), le genre, le site, la race blanche, le DFG estimé avant l'opération, la sous-circulation extracorporelle excédant 120 minutes et une catégorie égale ou supérieure à 2 sur l'échelle *Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery* 1. Les valeurs de p non ajustées étaient toutes inférieures à 0,001.

La cystatine C ne peut pas remplacer la créatinine dans la définition de l'IRA chez les enfants admis aux soins intensifs

Un des objectifs de Lagos-Arevalo et ses collaborateurs [2015] était d'évaluer la cystatine C comme alternative à la créatinine pour définir l'IRA. L'étude prospective incluait 160 enfants non cardiaques admis aux soins intensifs. L'IRA_{cysc} et l'IRA_{créat} étaient définies à l'aide des critères du KDIGO comme l'étude précédente (même groupe de recherche).

Alors que 77 (44 %) enfants ont développé une IRA_{créat}, 51 (32 %) ont développé une IRA_{cysc}. Il y avait 44 % d'accord pour la classification de l'IRA ($\kappa = 0,29$; $p < 0,001$) et 52 % d'accord entre la présence et l'absence d'IRA ($\kappa = 0,33$; $p < 0,001$). Le désaccord entre les deux définitions d'IRA était dû en grande partie au fait que la créatinine classifiait les sujets comme ayant une IRA plus grave (tableau 10).

Tableau 10 Comparaison de la gravité de l'IRA selon les classifications basées sur la cystatine C ou la créatinine chez les enfants admis aux soins intensifs

PATIENT* (n)				
IRA _{créat}	IRA _{cysc}			
	NON-IRA	STADE 1 [†]	STADE 2 [‡]	STADE 3 [§]
Non-IRA 90	74	11	5	0
Stade 1 [†] 35	22	11	2	0
Stade 2 [‡] 22	12	3	7	0
Stade 3 [§] 13	1	2	6	4
Total 160	109	27	20	4

Source : Lagos-Arevalo *et al.*, 2015.

Abréviations : IRA : insuffisance rénale aiguë; IRA_{créat} : définition de l'IRA basée sur KDIGO en utilisant les valeurs de créatinine sérique; IRA_{cysc} : définition de l'IRA basée sur KDIGO en utilisant les valeurs de cystatine C; KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes.

Zones gris pâle : reclassification de l'IRA_{créat} de stade 3 par l'utilisation de la cystatine C.

Zones gris foncé : concordance des classifications.

* Valeur κ pour la classification de l'IRA = 0,29 ($p < 0,001$).

[†] Augmentation du marqueur de 1,5 à 1,9 fois par rapport à la valeur de base ou augmentation d'au moins 0,3 mg/dl et moins de 0,5 ml/kg/h d'excrétion d'urine pendant 6 à 12 heures.

[‡] Augmentation du marqueur de 2,0 à 2,9 fois par rapport à la valeur de base et moins de 0,5 ml/kg/h d'excrétion d'urine pendant au moins 12 heures.

[§] Augmentation du marqueur de 3,0 fois par rapport à la valeur de base ou augmentation d'au moins 4,0 mg/dl ou initiation de la thérapie de remplacement rénale ou débit de filtration glomérulaire inférieur à 35 ml/min/1,73 m² chez les moins de 18 ans et moins de 0,3 ml/kg/h d'excrétion d'urine pendant au moins 24 heures ou anurie pendant au moins 12 heures.

L'IRA_{cysc} et l'IRA_{créat} étaient associées de façon similaire à la concentration du biomarqueur urinaire NGAL. Cependant, seule l'IRA_{créat} prédisait une augmentation significative des durées de séjour aux soins intensifs pédiatriques et de recours à la ventilation mécanique après ajustement pour d'autres variables²⁰ (tableau 11). Compte tenu que les biomarqueurs urinaires et les issues cliniques de la maladie n'étaient pas associés plus fortement avec l'IRA_{cysc} qu'avec l'IRA_{créat}, les auteurs ont conclu que leurs données ne supportaient pas l'utilisation de la cystatine C en remplacement de la créatinine pour définir l'IRA chez les enfants gravement malades.

²⁰ Les autres variables étaient l'âge, le genre, un diagnostic primaire neurologique ou de traumatisme, la présence/absence d'infection (respiratoire ou non) et la nécessité d'administrer un vasopresseur.

Tableau 11 Association de l'IRA définie par la créatinine ou la cystatine C et l'issue clinique chez les enfants admis aux soins intensifs

ISSUE CLINIQUE	RAPPORT DES RISQUES INSTANTANÉS (IC95 %)	
	IRA _{créat}	IRA _{cysc}
Durée du séjour aux soins intensifs	0,56 (0,39 à 0,79)	0,91 (0,64 à 1,29)
Durée d'un recours à la ventilation mécanique	0,49 (0,33 à 0,72)	1,11 (0,74 à 1,65)

Source : Lagos-Arevalo *et al.*, 2015.

Abréviations : IRA : insuffisance rénale aigüe; IRA_{créat} : définition de l'IRA était basée sur KDIGO en utilisant les valeurs de créatinine sérique; IRA_{cysc} : définition de l'IRA était basée sur KDIGO en utilisant les valeurs de cystatine C; KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes.

5.3 Valeur pronostique

Une bonne proportion de la littérature portant sur la cystatine C concerne sa valeur pronostique pour les maladies cardiovasculaires, l'insuffisance rénale terminale et la mortalité. Toutefois, compte tenu que la valeur pronostique est directement en lien avec le DFG estimé et que le centre demandeur n'a pas pour objectif de prévoir l'évolution de la maladie ou d'anticiper un changement futur de l'état de santé, aucune étude n'a été retenue pour cette section.

5.4 Valeur thérapeutique

Une revue systématique [Brou *et al.*, 2015] et deux études prospectives [Frazee *et al.*, 2017; Dodgshun *et al.*, 2016] portant sur la valeur thérapeutique de la cystatine C ont été retenues suite à la recherche documentaire.

5.4.1 Revue systématique portant sur l'utilité de la cystatine C pour prédire la dose des médicaments excrétés par les reins

La revue systématique de Brou et ses collaborateurs [2015] avait comme objectif de réviser les évidences pharmacocinétiques portant sur l'utilité de la cystatine C comme marqueur de la fonction rénale afin de prédire la dose des médicaments qui sont excrétés par les reins. La recherche documentaire a été effectuée dans les bases de données PubMed et Embase de leur origine à janvier 2014 et a retenu 16 publications pharmacocinétiques dont une seule a été menée chez des enfants.

Les médicaments étudiés appartenaient à trois classes : les antimicrobiens (n = 11), les cardiotoniques (n = 3) et les antinéoplasiques (n = 3). En tout, 13 des 16 études ont démontré que la cystatine C était mieux corrélée que la créatinine avec la clairance ou la concentration sérique minimale des médicaments évalués (tableau 12). Les auteurs ont conclu que la cystatine C est un bon marqueur de la fonction rénale pour prédire la dose des médicaments excrétés par les reins chez les adultes et les personnes âgées. Notons toutefois qu'aucune étude n'a utilisé les équations CKD-EPI recommandées par le KDIGO et le NICE. De plus, certaines études avaient comme comparateur la concentration sérique de créatinine qui n'est

plus utilisée²¹. Finalement, les auteurs ont souligné que des efforts devaient être faits pour évaluer l'impact de la cystatine C chez les populations spéciales (ex. les enfants et les patients gravement malades) afin de définir la valeur clinique de la cystatine C pour l'optimisation du dosage.

²¹ D^r Jean-Philippe Lafrance, néphrologue, CIUSSS Est Mtl - Hôpital Maisonneuve-Rosemont (7 novembre 2017).

Tableau 12 Résumé des études pharmacocinétiques incluses dans la revue systématique de Brou et ses collaborateurs

MÉDICAMENT		PATIENTS		FONCTION RÉNALE		FONCTION RÉNALE - PHARMACOCINÉTIQUE		
CLASSE	NOM	N	ÂGE (ANNÉE)	CRÉATININE	CYSTATINE C	CORRÉLATION SIGNIFICATIVE		CYSC EST MIEUX CORRÉLÉE AVEC LA PHARMACOCINÉTIQUE QUE CRÉATININE? (r ²)
						CYSC c. CL _{MÉD} (r ²)	CYSC c. C _{OMÉD} (r ²)	
Antimicrobiens	Vancomycine	65	19 à 78	Clairance	Flodin [*]	Oui (0,85)	-	Oui (0,64)
		60	16 à 64	CG [*]	Hoek [*]	-	Oui (0,78)	Oui (0,54)
		105	66 à 95	CG [*]	Hoek [*]	-	Oui (0,79)	Oui (0,18)
		25	31 à 82	CG [*]	Hoek [*]	Oui (0,70)	-	Oui (0,37)
		18	n.d.	CG/MDRD [*]	Règles/Hoek [*]	-	Oui (0,42/0,49)	Oui (0,13/0,19)
		164	17 à 95	n.d.	Hoek [*]	Oui (0,84)	-	-
		24	66 à 87	CG [*]	Larsson [*]	Oui (0,78)	-	Oui (0,47)
		678	18 à 96	CG [*]	Conc.	Oui	-	Oui
	Amikacine	71	4 à 28	CG/CKiD _{créat} [*]	Grubb/Larsson [*]	Oui	-	Oui
	Céfuroxime	97	24 à 95	Conc.	Conc.	-	Oui	Oui
Arbekacin	95	73 à 16	CG [*]	Sjöström [*]	-	Oui (0,89)	Oui (0,64)	
Cardiotoniques	Digoxine	149	55 à 106	Conc.	Conc.	-	Oui (0,20)	Oui (0,14)
		61	24 à 92	CG [*]	Larsson [*]	Oui (0,25)	Oui	Oui (0,16)
		18	67 à 86	Conc.	Conc.	-	Non (0,09)	Non (0,16)
Antinéoplasiques	Carboplatine	45	21 à 79	CG [*]	Conc.	Oui	-	Oui
		357	21 à 87	Conc.	Conc.	Oui	-	-
	Topotécan	59	18 à 76	Conc.	Conc.	Oui (0,43)	-	Oui (0,23)

Source : Brou *et al.*, 2015.

Abréviations : c. : comparativement; C_{oméd} : concentration minimale sérique du médicament; CG : formule Cockcroft-Gault; CL_{méd} : clairance du médicament; conc. : concentration; créat : créatinine; cysc : cystatine C.

* Formule utilisée pour calculer le débit de filtration glomérulaire. Les équations des formules proposées par le demandeur ainsi que de celles dont il est question dans l'avis sont présentées à l'annexe A.

5.4.2 Le $DFGe_{\text{créat-cysc}}$ calculé à l'aide de la formule $nCKiD$ est plus précis que le $DFGe_{\text{créat}}$ chez les patients suivis en oncologie pédiatrique

L'objectif de Dodgshun et ses collaborateurs [2016] était d'évaluer la précision du DFG estimé à l'aide de la cystatine C chez des enfants recevant une chimiothérapie néphrotoxique. Les concentrations de cystatine C et de créatinine étaient prises à chaque mesure du DFG à l'aide de $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ ($DFGm_{\text{DTPA}}$). Les DFG ont été estimés à l'aide de quatre formules : $CKiD_{\text{créat-cysc}}$, $nCKiD_{\text{créat-cysc}}$, $Filler_{\text{cysc}}$ et $CKiD_{\text{créat}}$ (annexe A).

La majorité des $DFGm_{\text{DTPA}}$ était normale (84 % ≥ 90 ml/min/1,73 m²). Les $DFGe$ calculés à l'aide de la formule $nCKiD_{\text{créat-cysc}}$ étaient les plus près des valeurs mesurées (tableau 13). Pour les $DFGm_{\text{DTPA}}$ inférieurs à 70 ml/min/1,73 m², l'estimation la plus élevée obtenue avec la formule $nCKiD_{\text{créat-cysc}}$ était de 85 ml/min/1,73 m². De plus, tous les $DFGe_{\text{créat-cysc}}$ supérieurs à 100 ml/min/1,73 m² correspondaient à des $DFGm_{\text{DTPA}}$ supérieurs à 90 ml/min/1,73 m² (66 % de l'ensemble des paires de données). Le biais de la formule $nCKiD_{\text{créat-cysc}}$ était bas et non significatif (-4,6 ml/min/1,73 m² [IC95 % : -10 à 0,7]).

Les auteurs ont conclu que le $DFGe$ calculé avec la formule $nCKiD_{\text{créat-cysc}}$ prédit le $DFGm_{\text{DTPA}}$ plus précisément que le $DFGe_{\text{créat}}$ chez les patients suivis en oncologie pédiatrique. Ils ont ajouté que la mesure du DFG à l'aide de radio-isotopes pouvait être omise chez les sujets présentant un $DFGe_{\text{créat-cysc}}$ supérieur à 100 ml/min/1,73 m².

Tableau 13 Précision du DFG estimé à l'aide de différentes formules dans une cohorte d'enfants recevant une chimiothérapie néphrotoxique

MARQUEUR POUR LE DFG _e	FORMULE*	PRÉCISION DU DFG _e , %	
		± 30 % DU DFG _m	± 10 % DU DFG _m
Cystatine C et Créatinine	nCKiD _{créat-cysc} [†]	86	45
	CKiD _{créat-cysc}	70	29
Cystatine	Filler	61	25
Créatinine	CKiD _{créat}	5	2

Source : Dodgshun *et al.*, 2016.

Abréviations : CKiD : *chronic kidney disease in children*; créat: créatinine; cysc: cystatine C; DFG : débit de filtration glomérulaire; DFG_e : DFG estimé; DFG_m : DFG mesuré.

* Formule utilisée pour calculer le débit de filtration glomérulaire. Les équations des formules proposées par le demandeur ainsi que de celles dont il est question dans l'avis sont présentées à l'annexe A.

† Le n sert à différencier la formule de 2012 de celle publiée en 2009 qui était dérivée à partir des données de la même cohorte.

5.4.3 L'algorithme de dosage de la vancomycine basé sur le DFG_e^{créat-cysc} double le nombre de patients atteignant la concentration minimale sérique de la vancomycine sans affecter l'efficacité clinique et l'innocuité du médicament

L'objectif de l'étude prospective de Frazee et ses collaborateurs [2017] était de déterminer si un algorithme de dosage de la vancomycine²² basé sur le DFG_e^{créat-cysc} améliore l'atteinte des concentrations minimales cibles chez les patients septiques adultes gravement malades (n = 135, formule CKD-EPI [annexe A]), par rapport à un algorithme basé sur la clairance de la créatinine (Cl_{Cr}) combinée au jugement clinique (n = 264, formule Cockcroft-Gault [annexe A]).

En tout, 67 (50 %) des 135 patients du groupe d'intervention ont atteint la concentration minimale thérapeutique de vancomycine par rapport à 74 (28 %) des 264 patients du groupe témoin (RC = 2,53 [IC95 % : 1,65 à 3,90]; p < 0,001). Suite à l'ajustement pour certaines variables²³, l'algorithme basé sur la cystatine C était associé à une augmentation de 2,8 fois des chances d'atteindre la concentration minimale cible de vancomycine comparativement à la prise en charge standard (RC = 2,79 [IC 95 % : 1,76 à 4,44]; p < 0,001).

De façon générale, les concentrations de vancomycine atteintes chez les patients du groupe d'intervention variaient moins que chez les patients du groupe contrôle et elles étaient plus près de la valeur cible (tableau 14). De plus, les patients du groupe

²² La vancomycine présente une fenêtre thérapeutique étroite et les concentrations sous-thérapeutiques sont associées à l'échec clinique et à la résistance antimicrobienne élevée, tandis que les concentrations supratherapeutiques sont associées à l'ototoxicité et la néphrotoxicité.

²³ L'analyse multivariée incluait l'âge, le sexe, le score III APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*), l'équilibre hydro-électrolytique du jour 1, la Cl_{Cr} inférieure à 60 ml/min au début de l'étude, le diagnostic à l'admission, l'état septique et la concentration sérique minimale de la vancomycine.

d'intervention avaient moins de concentrations au-dessus (14 % c. 20 %) et en dessous (36 % c. 52 %) des valeurs cibles ($p < 0,001$). Par ailleurs, l'efficacité clinique était similaire entre les deux groupes au point de vue du nombre de patients avec lésions rénales aiguës ou décédés, de l'absence de réponse à la thérapie après 7 jours de traitement, du nombre de patients infectés par *Staphylococcus aureus* résistant à la pénicilline, de la durée d'hospitalisation et du séjour à l'unité de soins intensifs et de la mortalité à 28 jours toutes causes confondues.

Les auteurs ont conclu que l'algorithme de dosage de la vancomycine basé sur le $DFGe_{\text{créat-cysc}}$ calculé avec la formule CKD-EPI double le nombre de patients atteignant la concentration minimale sérique de la vancomycine et diminue la variabilité des concentrations mesurées chez les patients gravement malades comparativement à l'algorithme utilisant la Cl_{Cr} combinée au jugement clinique. Notons toutefois que la méthode de référence habituellement utilisée est l'estimation du DFG basée sur la créatinine seule et calculée à l'aide de l'équation CKD-EPI²⁴. Les auteurs ont aussi souligné qu'aucune différence d'efficacité clinique et d'innocuité n'a été observée entre les groupes.

Tableau 14 Concentrations de vancomycine atteintes en fonction de la concentration cible lorsque la dose est ajustée selon le $DFGe_{\text{créat-cysc}}$ ou la clairance de la créatinine

CONCENTRATION DE VANCOMYCINE			
CIBLE, mg/l	ATTEINTE c. CIBLE	ATTEINTE MÉDIANE (EIQ), mg/l	
		$DFGe_{\text{créat-cysc}}$	Cl_{Cr}
10 à 15 (n = 113)	< cible	8,6 (6,8 à 9,3)	7,9 (6,9 à 8,7)
	= cible	12,4 (11,0 à 13,4)	12,7 (11,8 à 13,8)
	> cible	16,3 (16,2 à 22,6)	18,1 (16,7 à 23,5)
15 à 20 (n = 286)	< cible	13,8 (12,9 à 14,5)	11,1 (8,9 à 12,6)
	= cible	17,4 (16,0 à 18,9)	17,4 (14,9 à 18,5)
	> cible	21,4 (20,2 à 23,4)	23,9 (22,4 à 26,1)

Source : Frazee *et al.*, 2017.

Abréviations : c. : comparativement; Cl_{Cr} : clairance de la créatinine estimée; EIQ : écart interquartile; $DFGe_{\text{créat-cysc}}$: débit de filtration glomérulaire estimé à partir des concentrations de créatinine et de cystatine.

²⁴ D^r Jean-Philippe Lafrance, néphrologue, CIUSSS Est Mtl - Hôpital Maisonneuve-Rosemont (7 novembre 2017).

5.5 Validité analytique

Trois aspects différents seront abordés dans cette section : la performance de la méthode par turbidimétrie comparativement à la méthode par néphélométrie, la validité analytique de la trousse Multigent Cystatine C^{MC} de Sentinel CH. SpA et la performance des formules d'estimation du DFG proposées par le demandeur.

5.5.1 Comparaison des méthodes par turbidimétrie aux méthodes par néphélométrie

Il n'existe présentement pas de méthode de référence pour le dosage de la cystatine C [Delanaye *et al.*, 2014]. Des programmes de contrôle de qualité externe ont démontré une grande variabilité interlaboratoire pour différents essais par néphélométrie et turbidimétrie, mais celui spécifiquement proposé par le demandeur n'en faisait pas partie [Bargnoux *et al.*, 2016; Eckfeldt *et al.*, 2015]. De plus, les quatre méta-analyses présentées dans les sections précédentes ayant fait des analyses de sous-groupe en fonction de la méthode de quantification de la cystatine C n'ont pas démontré de différence marquée entre les méthodes puisque les IC95 % des rapports des cotes diagnostiques se chevauchaient en grande partie (tableau 15) [Yong *et al.*, 2017; Wei *et al.*, 2015; Yuan *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2013]. Zhang et ses collaborateurs [2013] ont souligné la grande hétérogénéité associée à chacune des méthodes. De plus, alors que Wei et ses collaborateurs [2015] ont conclu que la néphélométrie était plus performante, Yong et ses collaborateurs [2017] ont conclu à la supériorité de la turbidimétrie et de l'ELISA.

Tableau 15 Résultats des analyses de sous-groupe des méta-analyses en fonction de la méthode de quantification de la cystatine C

MÉTA-ANALYSE	POPULATION	MÉTHODE	DFGm ml/min/1,73 m ²	ÉTUDES*	PATIENTS	SENSIBILITÉ (IC95 %)	SPÉCIFICITÉ (IC95 %)	RCD (IC95 %)	I ² (%)
Zhang, 2013	Enfants et adultes Conditions variées	PENIA	80 à 90	13	3 139	0,882	0,712	33,4 (22,6 à 48,9)	38,6
		PETIA	80 à 90	4	428	0,845	0,832	25,8 (12,6 à 55,1)	30,3
Wei, 2015	Adultes Conditions variées	PENIA	50 à 90	13	1 840	0,85 (0,79 à 0,90)	0,87 (0,83 à 0,91)	40 (23 à 70)	89
		PETIA	60 à 90	5	1 129	0,83 (0,75 à 0,89)	0,86 (0,76 à 0,92)	31 (14 à 66)	65
Yuan, 2014	Adultes Transplantation rénale	PENIA	60 à 90	6	n.d.	0,87 (n.d.)	0,67 (n.d.)	23,56 (12,93 à n.d.)	17,2
		PETIA	60 à 90	4	n.d.	0,83 (n.d.)	0,91 (n.d.)	37,63 (11,68 à 121,26)	0,0
Yong, 2017	Adultes Conditions variées	PETIA	s.o. [†]	5	546 IRA : 129	0,76 (0,51 à 0,91)	0,87 (0,74 à 0,94)	21 (4 à 103)	88
		PENIA	s.o. [†]	14	2 043 IRA : 484	0,82 (0,31 à 0,81)	0,78 (0,72 à 0,83)	16 (8 à 31)	62
		ELISA	s.o. [†]	8	1 121 IRA : 282	0,77 (0,66 à 0,85)	0,86 (0,77 à 0,92)	21 (8 à 55)	72

Sources : Yong *et al.*, 2017; Wei *et al.*, 2015; Yuan *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2013.

Abréviations : DFGm : débit de filtration glomérulaire mesuré; ELISA : *enzyme-linked immunosorbent assay*; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; IRA : insuffisance rénale aigüe; n.d. : non disponible; PENIA : *particle-enhanced nephelometric immunoassay*; PETIA : *particle-enhanced turbidimetric immunoassay*; RCD : rapport des cotes diagnostiques; s.o. : sans objet.

* Études ou ensembles de données.

† La méta-analyse de Yong et ses collaborateurs [2017] portait sur la valeur prédictive de la cystatine C pour l'IRA et n'impliquait pas de DFGm.

5.5.2 Validité analytique de la trousse Multigent Cystatine C^{MC} de Sentinel CH. SpA

La monographie de la trousse Multigent Cystatine C^{MC} de Sentinel CH. SpA ainsi que deux articles ont été retenus pour documenter la validité analytique du dosage de la cystatine C sur le système Architect c^{MC} d'Abbott [Bagnoux *et al.*, 2017; Sentinel CH. SpA, 2012; Flodin et Larsson, 2009].

Données de la trousse

Le demandeur prévoit utiliser la trousse Multigent Cystatine C^{MC} de Sentinel CH. SpA [Sentinel CH. SpA, 2012]. La plage de référence de la concentration sérique de cystatine C se situe entre 0,31 mg/l et 0,99 mg/l (population saine) et la plage de mesure analytique de l'essai est comprise entre 0,05 mg/l et la concentration la plus élevée de l'étalon de calibration. La limite de détection du test (0,05 mg/l) a été établie à partir de 20 répliques de solutions salines normales et correspond à la valeur zéro moyenne \pm 3 écarts-types.

Des études d'interférence ont été validées sur la base d'un critère de \pm 10 % ou \pm 0,11 mg/l de déviation (en fonction de la valeur la plus élevée) de la valeur cible. Le test n'est pas affecté par :

- la bilirubine conjuguée à une concentration de 66 mg/dl (1 128,6 μ mol/l);
- la bilirubine non conjuguée à une concentration de 60 mg/dl (1 026 μ mol/l);
- l'hémoglobine à une concentration de 1 000 mg/dl;
- l'IntraLipid^{MC} (émulsion lipidique) à une concentration de 1 000 mg/dl;
- le facteur rhumatoïde à une concentration de 500 unités internationales/ml.

Le coefficient de variation (CV) total est inférieur à 5 % pour les concentrations inférieures ou égales à 1 mg/l et il est inférieur à 4 % pour les concentrations supérieures à 1 mg/l (tableau 16).

Les résultats du dosage Multigent Cystatine C^{MC} sur un analyseur Architect c^{MC} ont été comparés aux résultats d'un dosage disponible commercialement, utilisant la méthode par néphélométrie. Le coefficient de corrélation entre la méthode par turbidimétrie et la méthode par néphélométrie était de 0,998.

Tableau 16 Répétabilité et reproductibilité de la trousse Multigent Cystatine C^{MC}

RÉFÉRENCE mg/l	INTRA-ESSAI (n = 40)		INTER-ESSAI (n = 40)		TOTAL (n = 40)	
	É.T.	CV, %	É.T.	CV, %	É.T.	CV, %
0,58	0,010	1,7	0	0	0,012	2,1
0,84	0,007	0,8	0,007	0,9	0,005	0,4
1,12	0,006	0,5	0,005	0,4	0,022	1,9

Source : Sentinel CH. SpA, 2012.

Abréviations : CV : coefficient de variation; É.T. : écart-type.

Les coefficients de variation intra-essais et inter-essais sont inférieurs à 1,25 %

La publication de Flodin et Larsson [2009] avait comme objectif d'évaluer le réactif de Sentinel CH. SpA sur le système Architect c^{MC} d'Abbott. Le CV intra-essais (10 mesures répétées) était de 0,75 % pour un échantillon de 0,84 mg/l et de 0,57 % pour un échantillon de 3,08 mg/l. Les CV inter-essais (2 échantillons mesurés 5 fois à 5 jours différents) étaient de 1,09 % pour un échantillon de 0,85 mg/l et de 1,03 % pour un échantillon de 3,06 mg/l. Le coefficient de régression linéaire de l'essai lorsqu'un échantillon de patient était dilué avec une quantité incrémentale de NaCl 0,9 % était de 0,999 9. La déviation maximale entre la concentration estimée et celle mesurée était de 4,3 % et les autres échantillons démontraient une déviation inférieure à 1,5 %. Les auteurs ont conclu que le réactif de Sentinel CH. SpA était une alternative intéressante aux essais de mesures de la cystatine C disponibles sur le marché.

Le test de Sentinel CH. SpA démontre les meilleurs résultats pour la précision intralaboratoire et les moins bons pour l'exactitude

L'objectif de Bargnoux et ses collaborateurs [2017] était d'évaluer la performance analytique des tests disponibles pour mesurer la concentration sérique de la cystatine C. Sept laboratoires cliniques ont été inclus dans l'analyse. Les quatre échantillons analysés consistaient en des groupes de sérum résiduel provenant d'au moins 15 patients non médicamenteux et qui n'étaient pas lipémiques, ictériques ou hémolysés. La cystatine C a été mesurée en utilisant huit tests automatisés (dont celui proposé par le demandeur) et une procédure de référence (spectrométrie de masse à dilution isotopique). Chaque test automatisé a été évalué selon les instructions du fabricant, par deux laboratoires de façon indépendante. Selon les critères de performance de Westgard QC²⁵, le biais maximal d'un dosage de cystatine C devait être inférieur à 5,22 % alors que l'imprécision devait être inférieure à 3,75 %.

L'imprécision totale n'a pas dépassé la limite maximale de 3,75 % admise pour 3 des 4 groupes de sérum lorsque le réactif de Sentinel CH. SpA était mesuré sur le système Architect c^{MC} d'Abbott. L'imprécision de la répétabilité intralaboratoire était inférieure à 1,25 % pour toutes les concentrations. Cependant, l'imprécision sur la reproductibilité interlaboratoire était deux fois plus élevée que celle sur la reproductibilité intralaboratoire (tableau 17). De plus, le pourcentage de biais (exactitude) de l'essai était plus élevé que le critère admis (limite maximale de 5,22 %) pour toutes les concentrations (biais de 16,3 % à 20,1 %). Selon les auteurs, le manque d'exactitude de l'essai serait lié à d'importants problèmes au niveau du protocole d'assignation des données provenant des échantillons de référence lors de la calibration.

²⁵ Westgard QC. Quality Requirements [site Web], disponible à : <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm> (consulté le 1^{er} novembre 2017).

Notons qu'en comparaison aux autres tests analysés, le test de Sentinel CH. SpA utilisé sur le système Architect c^{MC} d'Abbott a démontré les meilleurs résultats pour la précision intralaboratoire et les moins bons résultats pour l'exactitude. Les auteurs ont conclu que même si certains manufacturiers avaient amélioré leur protocole depuis la disponibilité du matériel de référence standard (ERM-DA471/IFCC), la plupart d'entre eux n'ont pas atteint les critères d'acceptabilité pour la mesure de la cystatine C. À leur avis, ceci s'expliquerait par une mauvaise mise en place de la traçabilité au matériel de référence standard dans certains cas et par des protocoles de dilution du matériel de référence sous-optimaux (le ERM-DA471/IFCC a une concentration de 5,48 mg/l, ce qui est plus élevé que les concentrations observées en pratique [Delanaye *et al.*, 2014]).

Tableau 17 Exactitude et imprécision de la mesure de la cystatine C à l'aide du réactif de Sentinel CH. SpA sur le système Architect c^{MC} d'Abbott

ÉCHANTILLON TESTÉ (CONC. CYSC)	CONC. CYSC MESURÉE MOYENNE, mg/l	EXACTITUDE DE % DE BIAIS	IMPRÉCISION, %		
			INTRALABORATOIRE		INTERLABORATOIRE
			RÉPÉTABILITÉ	REPRODUCTIBILITÉ	REPRODUCTIBILITÉ
1 (0,957 ± 0,036 mg/l)	1,15	20,1	1,1	1,2	4,0
2 (1 118 ± 0,041 mg/l)	1,34	19,7	1,0	1,3	2,9
3 (1,45 ± 0,027 mg/l)	1,70	17,0	0,7	0,8	2,8
4 (1 962 ± 0,056 mg/l)	2,28	16,3	0,5	1,2	3,1

Source : Bargnoux *et al.*, 2017.

Abréviations : conc. : concentration; cysc : cystatine C.

5.5.3 Performance des formules qui seraient utilisées par le demandeur pour estimer le DFG à partir des mesures de cystatine C

Cette section inclut les articles présentant le développement et la validation des formules d'estimation du DFG qui seraient utilisées par le demandeur [Inker *et al.*, 2012; Schwartz *et al.*, 2012] ainsi qu'un résumé des conclusions de différents articles ayant comparé la performance de plusieurs formules pour estimer le DFG. Les équations des formules proposées par le demandeur sont présentées à l'annexe A (zones ombragées).

Formules CKD-EPI_{cysc} et CKD-EPI_{créat-cysc} pour la population adulte

Inker et ses collaborateurs [2012] ont développé et validé les formules CKD-EPI_{cysc} et CKD-EPI_{créat-cysc} sur une cohorte de 5 352 sujets dont le DFGm moyen était de 68 ± 39 ml/min/1,73 m² (5 ml/min/1,73 m² à 198 ml/min/1,73 m²). Les formules ont ensuite été validées sur une cohorte de 1 119 sujets, dont le DFGm moyen était de 70 ± 41 ml/min/1,73 m² et qui étaient plus âgés, présentaient des indices de masse corporelle plus bas, avaient une plus grande prévalence de diabète et présentaient moins de patients de race noire.

La performance analytique des formules CKD-EPI_{créat} et CKD-EPI_{cysc} étaient similaires (tableau 18). Toutefois, bien que l'exactitude de la formule CKD-EPI_{créat-cysc} était similaire aux formules basées sur un seul biomarqueur, sa précision était meilleure. Les auteurs ont souligné que leurs données suggéraient que la cystatine C ne devait pas remplacer la créatinine dans la pratique générale. Toutefois, ils ont ajouté que la combinaison de la créatinine et de la cystatine C permet une meilleure estimation du DFG qui peut être utile dans des conditions spécifiques (ex. confirmation d'un diagnostic d'IRC basé sur le DFG_{créat}).

Tableau 18 Validité analytique des formules CKD-EPI sur la cohorte de 1 119 sujets

DFGe ml/min/1,73 m ²	MARQUEUR	EXACTITUDE DIFF. MÉDIANE (DFGm – DFGe) ml/min/1,73 m ² (IC95 %)	IMPRÉCISION % (IC95 %)	
			1-P ₃₀	1-P ₂₀
Général	Créatinine	3,7 [*] (2,8 à 4,6)	12,8 [†] (10,9 à 14,7)	32,9 [†] (30,1 à 35,7)
	Cystatine	3,4 [‡] (2,3 à 4,4)	14,1 [†] (12,2 à 16,2)	33,0 [†] (30,3 à 35,7)
	Créatinine Cystatine	3,9 (3,2 à 4,5)	8,5 (7,0 à 10,2)	22,8 (20,4 à 25,2)
	Moyenne [†]	3,5 (2,8 à 4,1)	8,2 (6,7 à 9,9)	23,7 (21,3 à 26,1)
< 60	Créatinine	1,8 (1,1 à 2,5)	16,6 (13,6 à 19,7)	37,2 (33,1 à 41,2)
	Cystatine	0,4 (-0,5 à 1,4)	21,4 (18,2 à 24,9)	42,1 (38,2 à 46,1)
	Créatinine Cystatine	1,3 (0,5 à 1,8)	13,3 (10,7 à 16,1)	28,6 (25,1 à 32,4)
	Moyenne [†]	0,4 (-0,3 à 0,8)	12,1 (9,5 à 14,8)	29,1 (25,7 à 32,8)
60 à 89	Créatinine	6,6 (3,5 à 9,2)	10,2 (6,4 à 14,2)	31,1 (25,1 à 37,4)
	Cystatine	6,0 (4,6 à 8,5)	12,7 (8,5 à 17,4)	29,3 (23,6 à 35,4)
	Créatinine Cystatine	6,9 (5,0 à 8,9)	5,3 (2,7 à 8,2)	17,8 (13,3 à 22,9)
	Moyenne [†]	6,5 (4,6 à 8,4)	6,4 (3,6 à 9,7)	17,6 (13,2 à 22,4)
≥ 90	Créatinine	11,1 (8,0 à 12,5)	7,8 (5,1 à 11,0)	26,5 (21,7 à 31,4)
	Cystatine	8,5 (6,5 à 11,2)	2,2 (0,6 à 3,9)	19,4 (15,4 à 23,7)
	Créatinine Cystatine	10,6 (9,5 à 12,7)	2,3 (0,9 à 4,2)	16,2 (12,4 à 20,5)
	Moyenne [†]	11,9 (9,9 à 13,9)	2,9 (1,3 à 4,9)	18,8 (14,6 à 23,2)

Source : Inker *et al.*, 2012.

Abréviations : DFG : débit de filtration glomérulaire; DFGe : DFG estimé; DFGm : DFG mesuré; diff : différence; EI_{QDIFF} : écart interquartile de la différence; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; 1-P₂₀ : pourcentage des DFGe qui diffèrent du DFGm par plus de 20 %; 1-P₃₀ : pourcentage des DFGe qui diffèrent du DFGm par plus de 30 %.

* p = 0,07 comparativement à CKD-EPI_{créat-cystc}.

† p < 0,001 comparativement à CKD-EPI_{créat-cystc}.

‡ p = 0,05 comparativement à CKD-EPI_{créat-cystc}.

Formules CKiD_{cysc} et nCKiD_{créat-cysc} pour la population pédiatrique

Un des objectifs de Schwartz et ses collaborateurs [2012] était de développer de nouvelles formules pour estimer le DFG chez les enfants. L'étude a porté sur les sujets de la cohorte *Chronic Kidney Disease in Children* (CKiD). Les données de 643 sujets-visites ont été utilisées pour développer les formules et celles de 322 ont servi à la validation. Le DFG a été mesuré avec l'iohexol.

La formule basée sur la cystatine C seule avait une performance similaire à celle basée sur la créatinine (tableau 19). Bien que la formule combinant les deux marqueurs était meilleure que les formules en utilisant un seul, c'est la formule qui tenait compte de l'azote uréique sanguin, du genre et de la taille qui a performé le mieux (formule nCKiD_{créat-cysc}); la corrélation était de 0,92 avec le DFGm, 91 % des mesures étaient à ± 30 % du DFGm et 45 % des mesures étaient à ± 10 % du DFGm.

Les auteurs ont conclu que la formule nCKiD_{créat-cysc} est précise, exacte et a un biais minimal chez la cohorte CKiD. Ils ont toutefois souligné que son utilité doit être évaluée dans les autres populations pédiatriques. Ils ont ajouté que l'utilisation des formules basées sur un seul biomarqueur est une alternative raisonnable lorsqu'il y a une inquiétude relative à la taille et à la concentration de créatinine ou de cystatine C. Finalement, ils ont mentionné que la formule basée sur la créatinine permet une estimation rapide et précise du DFG chez la majorité des enfants.

Tableau 19 Validité analytique des formules CKiD pour un débit de filtration glomérulaire mesuré à l'iohexol de $44,4 \pm 17,2$ ml/min/1,73 m²

MARQUEUR	DFGe MOYEN ± É.T. (n = 322) ml/min/1,73 m ²	EXACTITUDE DIFF. MOYENNE (DFGe-DFGm) ml/min/1,73 m ²	LIMITE DE L'ACCORD À 95 %*	CORRÉLATION	PRÉCISION %	
					P ₃₀	P ₁₀
Créatinine (CKiD _{créat})	43,4 ± 13,5	-1,0	-19,2 à 17,1	0,84	80,4	36,0
Cystatine C (CKiD _{cysc})	44,7 ± 15,2	0,3	-17,5 à 18,1	0,85	82,6	37,6
AUS	43,0 ± 11,5	-1,4	-25,3 à 22,5	0,71	65,5	27,3
Créatinine Cystatine C	44,1 ± 14,6	-0,3	-15,4 à 14,7	0,90	88,8	38,2
Créatinine AUS	43,4 ± 13,7	-1,0	-17,5 à 15,5	0,87	83,9	35,1
Cystatine C AUS	44,6 ± 15,3	0,1	-16,7 à 17,0	0,87	82,3	35,4
Créatinine Cystatine C AUS	44,1 ± 14,7	-0,4	-14,9 à 14,2	0,90	89,1	41,9
Créatinine Cystatine C AUS (nCKiD _{créat-cysc})	44,2 ± 14,9	-0,2	-13,4 à 13,0	0,92	91,0	45,0

Source : Schwartz *et al.*, 2012.

Abréviations : AUS : azote uréique sanguin; créat : créatinine; cysc : cystatine C; CKiD : *Chronic Kidney Disease in Children*; nCKiD : nouvelle formule basée sur la cohorte CKiD; P₁₀ : DFGe qui ne diffère pas de DFGm par plus de 10 %; P₃₀ : DFGe qui ne diffère pas de DFGm par plus de 30 %; DFG : débit de filtration glomérulaire; DFGe : DFG estimé; DFGm : DFG mesuré; É.T. : écart-type.

* Limite de l'accord à 95 % = biais (exactitude) ± 1,96 écart-type de (DFGe-DFGm).

Performance des formules choisies suite à leur validation

Il existe plusieurs formules pour estimer le DFG et plusieurs articles traitant de la performance analytique des formules dans diverses populations ont été identifiés lors de la recherche documentaire. Les résultats de ces articles ne seront pas présentés en détail, mais les conclusions générales sont les suivantes :

- la performance des formules dépend des caractéristiques des patients (ex. donneurs de rein sains et greffés rénaux) [Deng *et al.*, 2015; Meeusen *et al.*, 2015; Nehus *et al.*, 2013];
- la performance analytique des formules basées sur la créatinine et la cystatine C est meilleure que celle des formules basées sur l'un ou l'autre des biomarqueurs [Haddadin *et al.*, 2017; Deng *et al.*, 2015; Meeusen *et al.*, 2015; Lopes *et al.*, 2013];
- les formules CKiD sont parmi celles qui ont la meilleure performance analytique et qui sont les plus utilisées dans la population pédiatrique [Deng *et al.*, 2015; Nehus *et al.*, 2013];
- les formules CKD-EPI sont parmi celles qui ont la meilleure performance analytique et qui sont les plus utilisées dans la population adulte [Haddadin *et al.*, 2017; Lopes *et al.*, 2013].

5.6 Données fournies par le demandeur

Le demandeur a fourni un rapport détaillé de validation de la trousse Multigent Cystatine C^{MC} dans son laboratoire.

La précision a été calculée en mesurant les mêmes échantillons de référence pendant plusieurs jours. Le CV intra-essai était inférieur à 1 % aux deux concentrations testées et les CV inter-essais étaient tous inférieurs à 5 % (tableau 20). Des valeurs similaires ont aussi été obtenues lors d'une analyse de la précision à long terme.

La linéarité de l'analyse a été évaluée en utilisant des regroupements de sérums de patients ayant des valeurs élevées et basses de cystatine C. Des dilutions ont permis d'obtenir neuf points à des concentrations réparties sur l'ensemble de la plage analytique. L'analyse était linéaire sur la gamme de mesure effectuée (0,38 mg/l à 8,01 mg/l) (figure 4).

La limite des blancs a été évaluée en effectuant 20 mesures d'un échantillon de saline. La valeur la plus élevée observée était de 0,0 mg/l (absorbance maximale = -0,000 1). Le signal moyen observé était de -0,000 19 et la limite des blancs calculée était de 0,00 mg/l.

La limite de détection a été évaluée en diluant le sérum de quatre patients à une concentration de 0,05 mg/l (limite de détection spécifiée par le manufacturier). Cinq mesures ont été faites par échantillon et aucune des 20 mesures n'était égale à 0,00 mg/l. Comme 100 % des résultats étaient au-dessus de la limite des blancs, le demandeur a conclu que la limite de détection de 0,05 mg/l était confirmée.

Tableau 20 Reproductibilité de la trousse Multigent Cystatine C^{MC} chez le laboratoire demandeur

REPRODUCTIBILITÉ	RÉFÉRENCE		n	CONC. MOYENNE mg/l	É.T.	CV %
	CIE	CONC. CIBLE mg/l				
Intra-essai	Abbott	0,71 à 0,97	10	0,90	± 0,007	0,75
		3,40 à 4,60	10	3 987	± 0,022	0,55
Inter-essai	Abbott	0,71 à 0,97	18	0,91	± 0,03	3,14
		3,40 à 4,60	18	4,11	± 0,22	3,76
	Bio-Rad	0,34 à 0,51	4	0,44	± 0,02	4,28
		0,62 à 0,93	4	0,77	± 0,02	2,67
Inter-essai à long terme	Bio-Rad Lot : 66 330 (15 juil. 2016)	0,39 à 0,55	26	0,49	n.d.	4,79
		0,72 à 0,86	26	0,80	n.d.	2,16
	Bio-Rad Lot : 66 340 (6 juin 2017)	0,40 à 0,56	19	0,50	n.d.	4,28
		0,74 à 0,94	19	0,86	n.d.	2,51
	Bio-Rad Lot : 66 360 (12 juin 2017 et 21 sept. 2017)	0,38 à 0,46	18	0,43	n.d.	3,96
		0,66 à 0,78	18	0,73	n.d.	2,21

Source : Données fournies par Anne-Sophie Bélanger, biochimiste clinique, CHU Sainte-Justine (29 septembre 2017).
Abréviations : Conc. : concentration; CV : coefficient de variation; É.T. : écart-type; juil. : juillet; sept. : septembre.

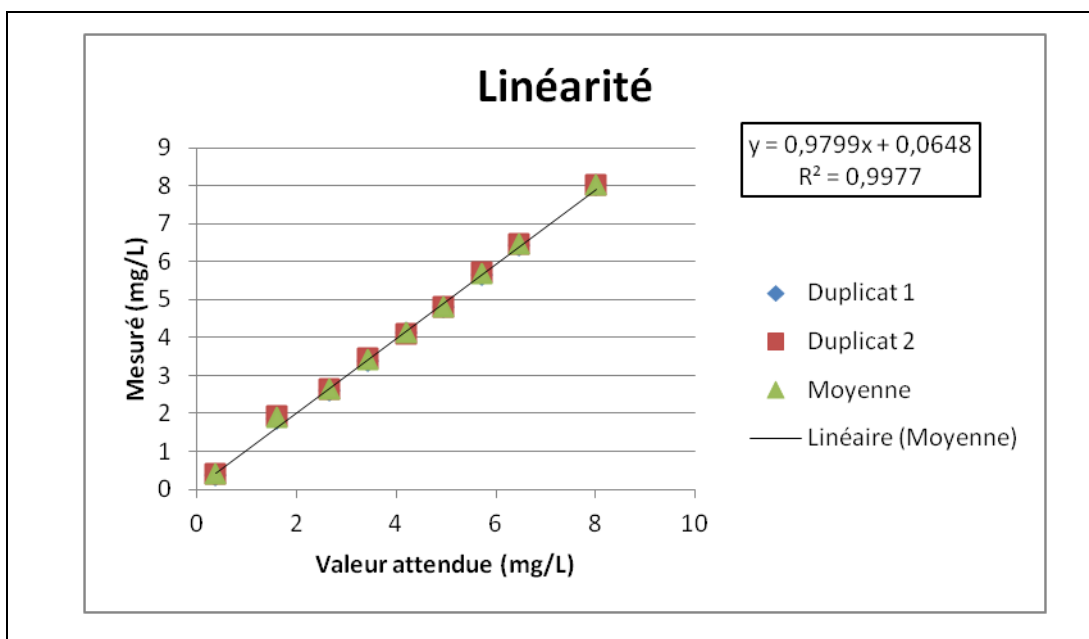


Figure 4 Linéarité de la trousse Multigent Cystatine C^{MC} chez le laboratoire demandeur

Source : Données fournies par Anne-Sophie Bélanger, biochimiste clinique, CHU Sainte-Justine (29 septembre 2017).

6 IMPACTS BUDGÉTAIRES

L'analyse d'impact budgétaire considère les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* de l'analyse permettant la mesure quantitative de la cystatine C par immunoturbidimétrie. Les coûts sont projetés sur un horizon temporel de 3 ans selon la perspective du CHU Sainte-Justine. L'analyse repose sur des données épidémiologiques ainsi que sur des hypothèses appuyées par des études cliniques et l'opinion d'experts. L'évaluation des coûts est présentée au tableau 21. Les principales hypothèses émises pour les fins de l'analyse sont les suivantes :

- L'analyse serait utilisée comme marqueur complémentaire à la créatinine (code 30132) pour l'évaluation de la fonction rénale et l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG)
- L'analyse proposée a fait l'objet de deux envois hors Québec au cours de l'année 2015-2016 pour un coût de 30 \$. Le rapatriement des éventuels envois hors Québec est prévu dès la première année suivant l'ajout de l'analyse au *Répertoire*.
- Ainsi, il est anticipé que 500, 3 000 et 7 000 analyses seraient réalisées au cours des trois prochaines années, respectivement. Au terme de l'horizon temporel, cela correspond à 10 % des cas où une analyse de la créatinine sérique serait réalisée.
- La valeur pondérée proposée par le demandeur est de 3,78.
- Les coûts liés à une modification de la prise en charge des patients à la suite de cette analyse n'ont pas été considérés par manque de données probantes.

Tableau 21 Coûts liés à l'introduction au *Répertoire* de l'analyse permettant la mesure quantitative de la cystatine C par immunoturbidimétrie

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Analyses cystatine C	500	3 000	7 000	10 500
Impact net	1 890 \$	11 340 \$	26 460 \$	39 690 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			19 845 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés			45 360 \$

Ainsi, l'ajout de l'analyse permettant la mesure quantitative de la cystatine C par immunoturbidimétrie pourrait générer des coûts supplémentaires d'environ 39 690 \$ pour le total des trois premières années. Considérant les limites liées à l'utilité de cette analyse, il est difficile d'extrapoler ces estimations à l'ensemble de la population québécoise.

7 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

Théoriquement, l'utilisation de la cystatine C pour estimer le DFG permettrait de reclassifier une proportion significative de patients ayant une IRC de stade G3 vers une IRC moins grave. Cette reclassification réduirait le nombre de visites médicales, l'inquiétude des patients et la charge globale de l'IRC dans la population. L'addition du test pourrait engendrer des coûts supplémentaires, mais il y aurait des bénéfices suite à la diminution du nombre d'IRC diagnostiqué et, ce faisant, des coûts de prise en charge [NICE, 2014]. Notons toutefois que Shardlow et ses collaborateurs [2017] (section 5.1.3) sont en désaccord avec le NICE puisqu'ils ont démontré que plus de 60 % des patients ayant une IRC de stade G3a inclus dans leur étude ont été reclassés à une IRC de stade plus grave suite à l'utilisation de la cystatine C (environ 5 % ont été reclassés à une IRC de stade G1/G2). La reclassification vers un stade plus sévère influencerait les coûts de prise en charge d'une part par les examens de suivi et les visites plus fréquentes et d'autre part en permettant d'éviter certaines investigations liées à des conditions pouvant être expliquées par un stade d'IRC grave (ex. anémie)²⁶.

Au sujet de l'implantation du test, le NICE a aussi souligné que les équipes de soins primaires pourraient ne pas être au courant des situations pour lesquelles le dosage de la cystatine C est indiqué. Ils ont mentionné que l'utilisation de la cystatine C comme test additionnel aurait un impact financier et que selon la demande estimée, des décisions devraient être prises pour déterminer si tous les laboratoires ou seulement des laboratoires désignés devraient offrir le test [NICE, 2014].

Selon les experts consultés, si le dosage de la cystatine C est inclus au *Répertoire*, il devrait être restreint à des populations très spécifiques tant chez les enfants que chez les adultes afin d'éviter une escalade de coûts non nécessaires compte tenu, entre autres, de la faible valeur ajoutée du test par rapport au dosage de la créatinine sérique pour la majorité des patients²⁷. De plus, une limite du nombre de tests par période de temps devrait aussi être considérée chez les populations ciblées (ex. une à deux fois par année chez les adultes ayant une IRC)²⁸.

²⁶ D^r Simon Desmeules, interniste et néphrologue, CHUQ – Hôtel-Dieu de Québec (16 novembre 2017).

²⁷ D^r Simon Desmeules, interniste et néphrologue, CHUQ – Hôtel-Dieu de Québec (13 septembre 2017); D^{re} Louise Roy, interniste et néphrologue, CHUM - Hôpital Saint-Luc (28 septembre 2017); D^r Jean-Philippe Lafrance, néphrologue, CIUSSS Est Mtl - Hôpital Maisonneuve-Rosemont (27 septembre 2017); Dre Aïcha Merouani, néphrologue, CHU Sainte-Justine (25 octobre 2017).

²⁸ D^r Simon Desmeules, interniste et néphrologue, CHUQ – Hôtel-Dieu de Québec (13 septembre et 16 novembre 2017); D^r Jean-Philippe Lafrance, néphrologue, CIUSSS Est Mtl - Hôpital Maisonneuve-Rosemont (7 novembre 2017).

Selon les experts consultés, seuls certains spécialistes tels les néphrologues et les oncologues devraient avoir accès au test compte tenu des populations spécifiques ciblées et des particularités reliées à l'interprétation des résultats²⁹.

Selon les experts consultés, le $DFG_{\text{créat-cysc}}$ pourrait éventuellement remplacer la mesure isotopique du DFG chez la population pédiatrique. Cependant, une étude comparant la formule d'estimation basée sur la cystatine C et la créatinine à la mesure isotopique est nécessaire pour valider la formule. Si les résultats sont probants, il pourrait y avoir un impact clinique majeur en éliminant l'injection de radio-isotopes et en diminuant le temps passé à l'hôpital. De plus, le remplacement de la mesure du DFG isotopique par l'estimation du DFG à l'aide d'une simple prise de sang amènera une économie des coûts de santé³⁰.

8 POSITIONS OU ORIENTATIONS D'ORGANISATIONS D'INTÉRÊT CONCERNANT L'ANALYSE ÉVALUÉE

8.1 Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)

Insuffisance rénale aigüe

Le groupe de travail du KDIGO a publié des lignes directrices sur la définition, la prévention et le traitement de l'IRA en 2012 [KDIGO, 2012]. La définition de l'IRA est basée sur la créatinine sérique et l'oligurie. Le document ne fait aucune mention de la cystatine C dans les recommandations.

Insuffisance rénale chronique

Le groupe de travail du KDIGO a publié des lignes directrices concernant l'évaluation et la prise en charge de l'IRC en 2013 [KDIGO, 2013].

Le KDIGO recommande d'utiliser la créatinine sérique pour estimer le DFG lors de l'évaluation initiale du patient et suggère l'utilisation d'un test additionnel (tel que celui de la cystatine C ou de la clairance) pour confirmer le DFG dans les circonstances spécifiques où la créatinine sérique est moins précise. Il est aussi suggéré de mesurer la cystatine C chez les adultes ayant un $DFG_{\text{créat}}$ entre $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ et $59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ qui n'ont pas de marqueurs de dommage rénal si la confirmation de l'IRC est requise.

Concernant la méthode d'analyse, il est recommandé que le laboratoire clinique utilise un essai calibré à l'aide de l'étalon de référence international et que l'estimation du DFG chez les adultes soit calculée en utilisant les formules $CKD-EPI_{\text{cysc}}$ et $CKD-EPI_{\text{créat-cysc}}$ (ou des formules alternatives si leur précision est meilleure). De plus, il est recommandé que les DFG_{cysc} et $DFG_{\text{créat-cysc}}$ inférieurs à $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ soient rapportés comme « diminués ».

²⁹ D^r Jean-Philippe Lafrance, néphrologue, CIUSSS Est Mtl - Hôpital Maisonneuve-Rosemont (7 novembre 2017); Dre Aïcha Merouani, néphrologue, CHU Sainte-Justine (25 octobre 2017).

³⁰ D^{re} Aïcha Merouani, néphrologue, CHU Sainte-Justine (8 novembre 2017).

Concernant la prise en charge thérapeutique des patients ayant une IRC, le KDIGO recommande l'utilisation de la cystatine C ou la mesure directe du DFG lorsque la précision de la dose est requise (due à une fenêtre thérapeutique étroite ou à la toxicité) et/ou lorsque l'estimation du DFG n'est pas fiable (due à une faible masse musculaire par exemple).

8.2 Société Canadienne de Néphrologie (SCN)

Insuffisance rénale aigüe

La SCN a publié ses commentaires relativement aux lignes directrices du KDIGO à propos de l'IRA [James *et al.*, 2013]. Malgré certaines réserves sur la définition de l'IRA, le document ne fait aucune mention de la cystatine C dans les commentaires.

Insuffisance rénale chronique

La SCN a publié ses commentaires relativement aux lignes directrices du KDIGO à propos de l'évaluation et de la prise en charge de l'IRC [Akbari *et al.*, 2015]. Les commentaires étaient basés sur un consensus d'experts et les désaccords ont été documentés.

La SCN est en accord avec l'utilisation de la créatinine sérique pour l'estimation du DFG lors de l'évaluation initiale des patients, mais contrairement au KDIGO, elle ne recommande pas l'utilisation généralisée de la cystatine C dans la pratique clinique comme test de confirmation. Le groupe d'experts reconnaît que la majorité des études comparant la précision de la cystatine C et de la créatinine à la mesure du DFG à l'aide d'un étalon de référence ont conclu que l'estimation du DFG basée sur les mesures de cystatine C avait une précision similaire ou meilleure que l'estimation basée sur la créatinine. Toutefois, ils ont noté que certaines études avaient des faiblesses méthodologiques telles qu'un manque de standardisation de l'essai, une taille d'échantillon inadéquate, l'utilisation d'un étalon de référence inapproprié pour le DFG, des valeurs seuils de DFG variées pour distinguer un patient normal d'un patient ayant une insuffisance rénale et un manque de standardisation du DFG avec la surface corporelle. Ils ont souligné qu'il manquait des données de validation sur la performance de la cystatine C pour estimer le DFG chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et les jeunes adultes ayant une IRC. Finalement, ils ont souligné que l'enjeu principal était le manque de preuves relativement à l'utilité (est-ce que l'issue clinique est améliorée par une stratification plus précise des risques ?) et au coût-efficacité.

Conséquemment avec son désaccord à mesurer la cystatine C dans la pratique clinique de routine, la SCN est en désaccord avec les lignes directrices du KDIGO relatives à l'utilisation de la cystatine C pour estimer le DFG chez les adultes ayant un $DFG_{\text{créat}}$ entre 45 ml/min/1,73 m² et 59 ml/min/1,73 m² qui n'ont pas de marqueurs de dommage rénal lorsque la confirmation de l'IRC est requise. Ils ne sont pas non plus en accord avec les recommandations relatives à la méthode de mesure, aux formules à utiliser et à la façon de rapporter les résultats. Ils sont toutefois d'accord avec la suggestion du KDIGO de mesurer le DFG en utilisant un

marqueur de filtration exogène lorsqu'une évaluation plus précise du DFG peut avoir un impact sur les décisions de traitement.

Concernant la prise en charge thérapeutique des patients ayant une IRC, la SCN est en accord avec la recommandation du KDIGO pour l'utilisation de la cystatine C ou la mesure directe du DFG lorsque la précision de la dose est requise et/ou lorsque l'estimation du DFG n'est pas fiable. Toutefois, ils font une mise en garde concernant les formules et suggèrent plutôt de calculer une clairance absolue chez les patients dont la surface corporelle est clairement plus grande ou plus petite que la moyenne (1,73 m²).

8.3 National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI)

Insuffisance rénale aigüe

Le NKF-KDOQI a publié ses commentaires relativement aux lignes directrices du KDIGO à propos de l'IRA [Palevsky *et al.*, 2013]. Malgré certaines réserves sur la définition de l'IRA, le document ne fait aucune mention de la cystatine C dans les commentaires.

Insuffisance rénale chronique

Le NKF-KDOQI a publié ses commentaires relativement aux lignes directrices du KDIGO à propos de l'évaluation et de la prise en charge de l'IRC [Inker *et al.*, 2014]. Les commentaires étaient basés sur un consensus d'experts et les désaccords ont été documentés.

Le NKF-KDOQI est en accord avec l'utilisation de la cystatine C seule ou en combinaison pour estimer le DFG afin de confirmer le DFG basé sur la créatinine et améliorer la stratification des risques. Cependant, les experts du NKF-KDOQI jugent qu'il reste encore beaucoup de questions concernant la façon d'incorporer le DFGe basé sur la cystatine C dans la pratique. Toutefois, ils sont d'accord que le DFGe_{cysc} et le DFGe_{créat-cysc} doivent être rapportés lorsque les mesures sont disponibles. Ils sont aussi d'accord avec la nécessité d'utiliser un essai calibré à l'aide de l'étalon de référence international pour le dosage.

Concernant la prise en charge thérapeutique des patients ayant une IRC, le panel d'experts du NKF-KDOQI était préoccupé par la recommandation d'utiliser le DFGe basé sur la cystatine C pour le dosage des médicaments compte tenu de l'incertitude concernant les effets directs de ces derniers sur la génération de cystatine C.

8.4 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Insuffisance rénale aigüe

Le NICE a émis des lignes directrices pour la prévention, la détection et la prise en charge de l'IRA en 2013 [NICE, 2013]. Il y est recommandé d'utiliser la mesure de la créatinine sérique pour surveiller l'apparition de l'IRA. Le document ne fait aucune mention de la cystatine C.

Insuffisance rénale chronique

Le NICE a publié des lignes directrices pour l'évaluation et la prise en charge de l'IRC en 2014 [NICE, 2014]. Parmi les recommandations prioritaires, il est mentionné de considérer l'utilisation de DFG_{cysc} au moment du diagnostic initial pour confirmer ou pour exclure une IRC chez les patients ayant un $DFG_{créat}$ entre $45 \text{ ml/min/1,73m}^2$ et $59 \text{ ml/min/1,73m}^2$ persistant pendant au moins 90 jours et n'ayant pas de protéinurie (ratio albumine : créatine inférieure à 3 mg/mmol) ou d'autres marqueurs de maladie rénale.

Il est recommandé d'utiliser la formule $CKD-EPI_{cysc}$ pour estimer le DFG. De plus, les laboratoires cliniques doivent utiliser des essais calibrés avec l'étalon de référence international pour l'analyse et il est suggéré d'interpréter le DFG_{cysc} avec précautions chez les patients ayant une déficience de la thyroïde non contrôlée.

9 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Cystatine C – mesure quantitative par immunoturbidimétrie

La recommandation de l'INESSS

- Introduction de l'analyse dans le *Répertoire*
- Refus d'introduction de l'analyse dans le *Répertoire*

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Technologie plus dispendieuse que son comparateur (dosage de la créatinine).
- ✓ Cette analyse est utilisée dans un contexte de recherche.
- ✓ Les données qui appuient l'introduction de cette analyse sont jugées insuffisantes.
- ✓ Aucun consensus concernant l'utilisation de cette analyse n'a été repéré.
- ✓ Les risques de mauvaise utilisation sont élevés.
- ✓ Toutefois, pour ne pas pénaliser les patients qui auraient besoin de cette analyse dans certaines situations très précises, le comité recommande au MSSS de maintenir l'accès à ce test via les analyses hors Québec.

ANNEXE A : Formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire proposées par le demandeur et mentionnées dans l'avis

BIOMARQUEUR	FORMULE (RÉFÉRENCE)	PARTICULARITÉ	ÉGALITÉ
Cystatine C	CKD-EPI _{cysc} (Inker, 2012)	Scys ≤ 0,8	DFGe = 133 x (Scys/0,8) ^{-0,499} x 0,996 ^{age} [x 0,932 si femme]
		Scys > 0,8	DFGe = 133 x (Scys/0,8) ^{-1,328} x 0,996 ^{age} [x 0,932 si femme]
	CKID _{cysc} (Schwartz, 2012)	Enfant	DFGe = 70,69 x Scys ^{-0,931}
	Filler (2003)	Enfant	log (DFGe) = 1 962 + [1 123 x log (1/Scys)]
	Zappitelli (2006)	Enfant	DFGe = 75,94 x Scys ^{-1,170} [x 1,2 si transplantation rénale]
	Hoek (2003)	Aucune	DFGe = -4,32 + (80,35/Scys)
	Flodin (2007)	Aucune	DFGe = 79 901 x Scys ^{-14 389}
	Larsson (2004)	Calibrateur : DakoCytomation	DFGe = 99,43 x Scys ^{-15 837}
		Calibrateur : Dade Behring	DFGe = 77,24 x Scys ^{-12 623}
Grubb (2005)	Aucune	DFGe = 84,69 x Scys ^{-1,68} [x 1,384 si moins de 14 ans]	
Sjöström (2005)	Aucune	DFGe = (124/Scys) – 22,3	
Créatinine et cystatine C	CKD-EPI _{créat-cysc} (Inker, 2012)	Femme; Scys ≤ 0,7; Scr ≤ 0,8	DFGe = 130 x (Scr/0,7) ^{-0,248} x (Scys/0,8) ^{-0,375} x 0,995 ^{age} [x 1,08 si race Noire]
		Femme; Scys ≤ 0,7; Scr > 0,8	DFGe = 130 x (Scr/0,7) ^{-0,248} x (Scys/0,8) ^{-0,711} x 0,995 ^{age} [x 1,08 si race Noire]
		Femme; Scys > 0,7; Scr ≤ 0,8	DFGe = 130 x (Scr/0,7) ^{-0,601} x (Scys/0,8) ^{-0,375} x 0,995 ^{age} [x 1,08 si race Noire]
		Femme; Scys > 0,7; Scr > 0,8	DFGe = 130 x (Scr/0,7) ^{-0,601} x (Scys/0,8) ^{-0,711} x 0,995 ^{age} [x 1,08 si race Noire]
		Homme; Scys ≤ 0,9; Scr ≤ 0,8	DFGe = 135 x (Scr/0,9) ^{-0,207} x (Scys/0,8) ^{-0,375} x 0,995 ^{age} [x 1,08 si race Noire]
		Homme; Scys ≤ 0,9; Scr > 0,8	DFGe = 135 x (Scr/0,9) ^{-0,207} x (Scys/0,8) ^{-0,711} x 0,995 ^{age} [x 1,08 si race Noire]
		Homme; Scys > 0,9; Scr ≤ 0,8	DFGe = 135 x (Scr/0,9) ^{-0,601} x (Scys/0,8) ^{-0,375} x 0,995 ^{age} [x 1,08 si race Noire]
		Homme; Scys > 0,9; Scr > 0,8	DFGe = 135 x (Scr/0,9) ^{-0,601} x (Scys/0,8) ^{-0,711} x 0,995 ^{age} [x 1,08 si race Noire]
	nCKID _{créat-cysc} (Schwartz, 2012)	Enfant	DFGe = 39,8 x (grandeur/Scr) ^{0,456} x (1,8/Scys) ^{0,418} x (30/AUS) ^{0,079} x (grandeur/1,4) ^{0,179} [x 1,076 si garçon]
	CKiD _{créat-cysc} (Schwartz, 2009)	Enfant	DFGe = 39,1 x (grandeur/Scr) ^{0,516} x (1,8/Scys) ^{0,294} x (30/AUS) ^{0,169} x (grandeur/1,4) ^{0,188} [x 1,099 si garçon]

BIOMARQUEUR	FORMULE (RÉFÉRENCE)	PARTICULARITÉ	ÉGALITÉ
Créatinine	CKD-EPI _{créat} (Levey, 2009)	Femme; Scr ≤ 0,7	DFGe = 144 x (Scr/0,7) ^{-0,329} x 0,993 ^{âge} [x 1,159 si race Noire]
		Femme; Scr > 0,7	DFGe = 144 x (Scr/0,7) ^{-1,209} x 0,993 ^{âge} [x 1,159 si race Noire]
		Homme; Scr ≤ 0,9	DFGe = 141 x (Scr/0,9) ^{-0,411} x 0,993 ^{âge} [x 1,159 si race Noire]
		Homme; Scr > 0,9	DFGe = 141 x (Scr/0,9) ^{-1,209} x 0,993 ^{âge} [x 1,159 si race Noire]
	CKiD _{créat} (Schwartz, 2009)	Enfant	DFGe = 36,5 x (grandeur/Scr)
	Cockcroft-Gault (1976)	Femme	Cl _{créat} = 1,04 x poids x (140 – âge)/Scr
		Homme	Cl _{créat} = 1,23 x poids x (140 – âge)/Scr
MDRD _{créat} (Levey, 2006)	Aucune	DFGe = 175 x Scr ^{-1,154} x âge ^{-0,203} [x 0,742 si femme]	

Sources : Inker *et al.*, 2012; Schwartz *et al.*, 2012; Levey *et al.*, 2009; Schwartz *et al.*, 2009; Flodin *et al.*, 2007; Levey *et al.*, 2006; Zappitelli *et al.*, 2006; Grubb *et al.*, 2005; Sjöström *et al.*, 2005; Larsson *et al.*, 2004; Filler et Lepage, 2003; Hoek *et al.*, 2003; Cockcroft et Gault, 1976.

Abréviations : AUS : azote uréique sanguin; CKD-EPI : *chronic kidney disease-Epidemiology Collaboration*; CKiD : *Chronic Kidney Disease in Children*; Cl : clairance; créat : créatinine; cysc : cystatine C; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; Scr : créatinine sérique; Scys : cystatine C sérique.

Les formules des zones ombragées sont celles proposées par le demandeur.

ANNEXE B : Descriptif des méta-analyses retenues

MÉTA-ANALYSE (COTE AMSTAR-R [*])	BUT ET CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES	RECHERCHE DOCUMENTAIRE, ÉTUDES ET SUJETS INCLUS	CONCLUSIONS
Dharnidharka, 2002 (17/44)	<p>But Comparer la précision de la cystatine C et de la créatinine pour l'estimation du DFG et la comparer à la mesure du DFG faite à l'aide d'un étalon de référence.</p> <p>Critères d'inclusion 1) Utilisation des niveaux sériques ou plasmatiques de la cystatine C comme marqueur de la fonction rénale ou pour estimer le DFG et comparaison avec une méthode de référence pour la mesure du DFG. 2) Articles, revues présentant des données originales non publiées et résumés de congrès. 3) Études portant sur les adultes, les enfants, les volontaires sains et des patients ayant une variété d'insuffisances rénales causées par différentes conditions.</p> <p>Critères d'exclusion 1) Aucun mentionné.</p>	<p>Recherche documentaire Jusqu'à décembre 2001</p> <p>Études incluses 54 ensembles de données</p> <p>Sujets inclus 4 492 sujets Adultes, enfants, volontaires sains et patients ayant une variété d'insuffisances rénales causées par différentes conditions</p>	1) La mesure du niveau de cystatine C sérique est meilleure que la mesure de la créatinine sérique pour estimer la valeur du DFG mesuré.
Ho, 2015 (37/44)	<p>But Évaluer la performance diagnostique de biomarqueurs urinaires, plasmatiques et sériques précoces de l'IRA associée à la chirurgie cardiaque.</p> <p>Critères d'inclusion 1) Études prospectives. 2) Définition claire de l'IRA (RIFLE : risque [R] ou plus grand; AKIN : stade 1 ou plus grand; KDIGO : critère de la créatinine). 3) Minimum de 10 IRA observées. 4) Rapporter le moment de l'évaluation du biomarqueur (pendant l'opération ou moins de 24 h après).</p> <p>Critères d'exclusion 1) Aucun mentionné.</p>	<p>Recherche documentaire Embase, CINAHL, Cochrane library, Scopus, PubMed, janvier 1990 à janvier 2015.</p> <p>Études incluses 28 études Études prospectives observationnelles sauf un ECR.</p> <p>Sujets inclus 5 122 sujets dont 956 ont développé une IRA. Adultes ayant subi une chirurgie cardiaque.</p>	1) Chez les adultes, les biomarqueurs urinaires, plasmatiques et sériques identifient l'IRA de façon modérée tout au plus lorsqu'ils sont mesurés dans les premiers 24 h suivants la chirurgie.

MÉTA-ANALYSE (COTE AMSTAR-R*)	BUT ET CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES	RECHERCHE DOCUMENTAIRE, ÉTUDES ET SUJETS INCLUS	CONCLUSIONS
Nakhjavan-Shahraki, 2017 (34/44)	<p>But Fournir des évidences pour la valeur pronostique de la cystatine C pour l'IRA chez les enfants.</p> <p>Critères d'inclusion 1) Études de cohorte et transversales prospectives et rétrospectives. 2) Évaluation de la valeur pronostique de la cystatine C pour détecter l'IRA chez les enfants de moins de 18 ans.</p> <p>Critères d'exclusion 1) Mesure de la cystatine C suite au diagnostic final d'IRA. 2) Études portant sur des animaux. 3) Études utilisant un test de référence incompatible avec les critères standards.</p>	<p>Recherche documentaire Medline, Embase, ISI Web of Science, Cochrane library, Scopus, jusqu'à la fin de 2015.</p> <p>Études incluses 24 articles Études de cohortes</p> <p>Sujets inclus 1 948 enfants (1 302 non-IRA et 645 IRA) Cadres cliniques variés</p>	<p>1) La cystatine C a une valeur pronostique acceptable pour la prédiction de l'IRA chez les enfants.</p> <p>2) Compte-tenu que le niveau sérique de la cystatine C augmente dans les 24 h suivant l'admission des patients ayant une IRA, ce biomarqueur peut être une alternative fiable aux mesures diagnostiques traditionnelles.</p>
Roos, 2007 (30/44)	<p>But Comparer la précision diagnostique de la cystatine C et de la créatinine sérique.</p> <p>Critères d'inclusion 1) Comparaison directe de la cystatine C et de la créatinine sérique à un étalon de référence acceptable (inuline, ⁵¹Cr-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA, iohexol ou ¹²⁵I-lothalamate) 2) Les données devaient pouvoir être extraites dans un tableau de contingence 2 x 2. 3) Mesures de cystatine C faites par PETIA ou PENIA 4) Mesures de créatinine sérique faites par la méthode de Jaffe modifiée ou non ou la méthode enzymatique. 5) Études transversales, de cohortes et cas-contrôle.</p> <p>Critères d'exclusion 1) Aucun mentionné.</p>	<p>Recherche documentaire Medline et Embase, janvier 1984 à février 2006</p> <p>Études incluses 23 publications (27 groupes de sujets) Études de cohortes</p> <p>Sujets inclus 2 007 sujets Sujets de tous les groupes d'âge et de tous les cadres cliniques</p>	<p>1) La précision diagnostique pour l'insuffisance rénale est en faveur de la cystatine C, mais les RCD se chevauchent donc ce n'est pas clair quelle mesure est la meilleure.</p> <p>2) La cystatine C (valeur seuil entre 0,9 mg/l et 1,4 mg/l) a une grande habileté à diagnostiquer une insuffisance rénale chez les personnes chez qui elle est soupçonnée, alors que la créatinine sérique a une habileté modérée.</p>

MÉTA-ANALYSE (COTE AMSTAR-R*)	BUT ET CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES	RECHERCHE DOCUMENTAIRE, ÉTUDES ET SUJETS INCLUS	CONCLUSION
Wei, 2015 (32/44)	<p>But Évaluer la précision diagnostique de la cystatine C sérique chez les patients ayant une IRC provenant de différents cadres cliniques ainsi que chez les diabétiques.</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Population adulte. 2) Évaluation de la précision diagnostique de la cystatine C sérique. 3) Inclusion de données statistiques telles la sensibilité, la spécificité, l'ASC-ROC et des caractéristiques de la population incluse. 4) Présence d'un essai précis pour la comparaison du DFG. 5) Utilisation du DFGm < 60 ml/min/1,73 m² ou DFGm < 50 ml/min/1,73 m² comme définition de l'IRC. <p>Critères d'exclusion</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Aucun mentionné. 	<p>Recherche documentaire PubMed, Cochrane clinical trial database et Current Contents, de l'origine jusqu'à juin 2014.</p> <p>Études incluses 19 études incluses Études de cohortes</p> <p>Sujets inclus 3 226 sujets adultes Cadres cliniques variés d'IRC incluant des patients diabétiques et des patients ayant subi une transplantation rénale.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) La cystatine C sérique est un bon biomarqueur de l'insuffisance rénale chronique. 2) La performance de la cystatine C est différente dans les sous-groupes restreints par le cadre clinique, la race et la méthode d'analyse de la quantité de cystatine C.
Yang, 2016 (33/44)	<p>But Évaluer la valeur de la cystatine C sérique pour le diagnostic de l'insuffisance rénale chez les patients diabétiques.</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Évaluer la valeur diagnostique de la cystatine C pour l'insuffisance rénale chez les patients diabétiques. 2) Données disponibles pour construire un tableau de contingence 2 x 2. 3) Comparaison avec DFG_{créat.} <p>Critères d'exclusion</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Études portant sur des sujets non diabétiques. 2) Actes de conférences, lettres, rapports de cas, revues narratives et études ne permettant pas de reconstruire le tableau de contingence 2 x 2. 3) Études portant sur des sujets ayant une infection active, une maladie immune ou un cancer. 	<p>Recherche documentaire Medline, embase, scopus, Cochrane databases, CBMD, CNKI, jusqu'à avril 2016.</p> <p>Études incluses 17 études cas-contrôle rétrospectifs</p> <p>Sujets inclus 2173 sujets Sujets diabétiques</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) La cystatine C sérique est plus précise que la créatinine pour le diagnostic de l'insuffisance rénale chez les diabétiques.

MÉTA-ANALYSE (COTE AMSTAR-R*)	BUT ET CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES	RECHERCHE DOCUMENTAIRE, ÉTUDES ET SUJETS INCLUS	CONCLUSION
Yong, 2017 (33/44)	<p>But Examiner la précision diagnostique de la cystatine C sérique pour l'IRA chez les adultes et identifier les facteurs affectant sa performance.</p> <p>Critères d'inclusion 1) Études de cohorte prospective. 2) Population adulte. 3) n ≥ 30. 4) Données originales de sensibilité et de spécificité. 5) Critères diagnostiques de l'IRA.</p> <p>Critères d'exclusion 1) Aucun mentionné.</p>	<p>Recherche documentaire PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane library, jusqu'à septembre 2016</p> <p>Études incluses 30 études Études de cohorte prospectives</p> <p>Sujets inclus 4 247 adultes (982 IRA) Cadre clinique varié</p>	1) La cystatine C a une bonne performance diagnostique pour prédire l'IRA indépendamment de la cause.
Yuan, 2014 (31/44)	<p>But Comparer la valeur diagnostique de la cystatine C et de la créatinine pour estimer le DFG chez les patients ayant subi une transplantation rénale.</p> <p>Critères d'inclusion 1) Études transversales, études de cohortes et études de cas-contrôle.</p> <p>Critères d'exclusion 1) La littérature ne permettant pas d'extraire un tableau de contingence 2 x 2. 2) Revues, commentaires personnels et littérature secondaire.</p>	<p>Recherche documentaire PubMed, 1985 à décembre 2012; Cochrane library, jusqu'à 2012; CBLD, 1985 à janvier 2013; Google scholar et autres sites internet non spécifiés.</p> <p>Études incluses 10 études Études de cohortes et cas-contrôle</p> <p>Sujets inclus 692 cas de transplantation rénale</p>	<p>1) Corrélation significative entre la cystatine C, la créatinine et le DFG.</p> <p>2) La cystatine C est plus sensible, mais moins spécifique que la créatinine pour évaluer le DFG.</p> <p>3) La cystatine C a une forte habileté à diagnostiquer la fonction rénale suite à une transplantation rénale.</p>

MÉTA-ANALYSE (COTE AMSTAR-R*)	BUT ET CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES	RECHERCHE DOCUMENTAIRE, ÉTUDES ET SUJETS INCLUS	CONCLUSION
Zhang, 2011 (34/44)	<p>But Étudier la précision diagnostique des niveaux de cystatine C pour l'IRA.</p> <p>Critères d'inclusion 1) Études portant sur la précision diagnostique des valeurs de cystatine C sériques et urinaires pour prédire l'IRA.</p> <p>Critères d'exclusion 1) Aucun mentionné.</p>	<p>Recherche documentaire PubMed, Current contents, CINAHL, Embase, jusqu'à novembre 2010.</p> <p>Études incluses 19 études Études prospectives sur des patients consécutifs et 3 études rétrospectives.</p> <p>Sujets inclus 3 336 sujets Cadres cliniques variés d'IRA incluant des patients ayant subi une chirurgie cardiaque, des patients pédiatriques et des patients gravement malades.</p>	<p>1) La cystatine C sérique semble être un bon biomarqueur pour prédire l'IRA alors que l'excrétion de cystatine C dans l'urine a une valeur diagnostique modérée.</p> <p>2) Des ECR additionnels sont nécessaires pour évaluer la valeur préventive et thérapeutique de la cystatine C pour l'IRA.</p>
Zhang, 2013 (30/44)	<p>But Évaluer la valeur diagnostique de la cystatine C sérique et de la créatinine sérique pour estimer le DFG chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique.</p> <p>Critères d'inclusion 1) Évaluer l'utilisation de la cystatine C et de la créatinine sérique pour estimer le DFG chez les patients ayant une IRC. 2) Fournir assez de données calculées incluant la sensibilité et la spécificité. 3) Essais contrôlés randomisés.</p> <p>Critères d'exclusion 1) Études ne portant pas sur des êtres humains. 2) Études transversales.</p>	<p>Recherche documentaire Google Scholar, PubMed, Cochrane Library et CNKI, février 1990 à octobre 2012</p> <p>Études incluses 17 publications ECR</p> <p>Sujets inclus 2 521 sujets ayant une insuffisance rénale chronique et 1 046 sujets contrôles</p>	<p>1) Corrélation significative entre la cystatine C, la créatinine sérique et le DFG.</p> <p>2) La cystatine C est plus sensible, mais moins spécifique que la créatinine sérique pour estimer le DFG.</p>

Sources : Nakhjavan-Shahraki *et al.*, 2017; Yong *et al.*, 2017; Yang *et al.*, 2016; Ho *et al.*, 2015; Wei *et al.*, 2015; Yuan *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2011; Roos *et al.*, 2007; Dharnidharka *et al.*, 2002.

Abréviations : AKIN: *Acute Kidney Injury Network*; ASC-ROC : aire sous la courbe ROC (de l'anglais, *receiver operating characteristic*); CBLD : *Chinese Biomedical Literature database*; CBMD : *China Biology Medicine database*; CINAHL : *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*; CNKI: *China National Knowledge Infrastructure*; ⁵¹Cr-EDTA : ⁵¹Cr- acide éthylène diamine tétra acétique; créat : créatinine; cysc : cystatine C; DFG : débit de filtration glomérulaire; DFGe : DFG estimé; DFgm : DFG mesuré; ECR : essai contrôlé randomisé; IRA : insuffisance rénale aiguë; IRC : insuffisance rénale chronique; KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*; PENIA : *particle-enhanced nephelometric immunoassay*; PETIA : *particle-enhanced turbidimetric immunoassay*; RCD : rapport des cotes diagnostiques; RIFLE: *risk, injury, failure, loss, and end-stage renal disease*; ^{99m}Tc-DTPA : ^{99m}Tc- acide diéthylène triamine penta acétique.

* AMSTAR révisé [Kung *et al.*, 2010].

ANNEXE C : Résultats des méta-analyses concernant la valeur diagnostique du DFGe_{cysc} comparativement au DF_{Gm}

POPULATION	DFGm ml/min/1,73 m ²	MÉTHO.	MÉTA-ANALYSE	ÉTUDE ¹	SUJET	SENSIBILITÉ (IC95 %)	SPÉCIFICITÉ (IC95 %)	RCD (IC95 %)	ASC ROC (IC95 %)	I ² (%)	RVP (IC95 %)	RVN (IC95 %)
Enfants et adultes Conditions variées	n.d.	Diverse	Dharnidharka, 2001	11	997	n.d.	n.d.	n.d.	0,93 (0,89 à 0,96)	n.d.	n.d.	n.d.
	60 à 90	PENIA ou PETIA	Roos, 2007	27	2 007	0,81 (0,76 à 0,85)	0,88 (0,84 à 0,91)	54,0 (30,18 à 96,64)	n.d.	n.d.	6,75 [†]	0,22 [†]
	80 à 90	PENIA ou PETIA	Zhang, 2013	17	3 567	0,803	0,821	32,54 (25,68 à 41,23)	0,93 (n.d.)	48	4,49 [†]	0,24 [†]
	60 à 79 (inuline)	PENIA ou PETIA	Roos, 2007	3	154	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. [‡]	10,11 (4,12 à 24,81)	0,23 (0,16 à 0,34)
	80 à 90	PENIA	Zhang, 2013	13	3 139	0,882	0,712	33,4 (22,6 à 48,9)	0,94 (n.d.)	38,6	3,06 [†]	0,17 [†]
	80 à 90	PETIA	Zhang, 2013	4	428	0,845	0,832	25,8 (12,6 à 55,1)	0,91 (n.d.)	30,3	5,03 [†]	0,19 [†]
	60 à 90 (classification)	PENIA ou PETIA	Zhang, 2013	8	1 851	0,854	0,636	8,14 (5,59 à 13,21)	0,83 (n.d.)	0,04	2,35 [†]	0,23 [†]
Adultes Conditions variées	50 à 90	PENIA ou PETIA	Wei, 2015	21	3 226	0,85 (0,81 à 0,89)	0,87 (0,84 à 0,90)	40 (26 à 61)	0,92 (0,90 à 0,94)	91	6,6 (5,3 à 8,3)	0,17 (0,12 à 0,22)
	50 à 90	PENIA	Wei, 2015	13	1 840	0,85 (0,79 à 0,90)	0,87 (0,83 à 0,91)	40 (23 à 70)	0,92 (0,90 à 0,94)	89	6,6 (4,8 à 9,1)	0,17 (0,11 à 0,25)
	60 à 90	PETIA	Wei, 2015	5	1 129	0,83 (0,75 à 0,89)	0,86 (0,76 à 0,92)	31 (14 à 66)	0,91 (0,88 à 0,93)	65	6,0 (3,4 à 10,6)	0,19 (0,13 à 0,30)
Adultes occidentaux Conditions variées	50 à 90	PENIA ou PETIA	Wei, 2015	13	1 951	0,87 (0,81 à 0,91)	0,91 (0,86 à 0,94)	63 (40 à 101)	0,95 (0,93 à 0,97)	95	9,3 (6,1 à 14,0)	0,15 (0,10 à 0,21)
Adultes orientaux Conditions variées	60 à 90	PENIA ou PETIA	Wei, 2015	8	1 275	0,82 (0,75 à 0,88)	0,85 (0,80 à 0,88)	26 (13 à 52)	0,90 (0,87 à 0,93)	0	5,4 (3,9 à 7,5)	0,21 (0,14 à 0,31)
Adultes Diabète	60 à 90	PENIA ou PETIA	Wei, 2015	7	1 475	0,89 (0,81 à 0,94)	0,87 (0,83 à 0,90)	51 (22 à 122)	0,93 (0,90 à 0,95)	52	6,7 (4,9 à 9,2)	0,13 (0,07 à 0,24)
Adolescents et adultes Diabète	60 à 90	PENIA ou PETIA	Yang, 2016	17	2 173	0,88 (0,83 à 0,91)	0,87 (0,82 à 0,91)	46,57 (27,76 à 78,13)	n.d.	88,78	6,77 [†]	0,14 [†]

POPULATION	DFGm ml/min/1,73 m ²	MÉTHO.	MÉTA- ANALYSE	ÉTUDE [*]	SUJET	SENSIBILITÉ (IC95 %)	SPÉCIFI CITÉ (IC95 %)	RCD (IC95 %)	ASC ROC (IC95 %)	I ² (%)	RVP (IC95 %)	RVN (IC95 %)
Adultes Transplantation rénale	50 à 90	PENIA ou PETIA	Wei, 2015	4	509	0,86 (0,79 à 0,91)	0,84 (0,78 à 0,89)	31 (16 à 60)	0,86 (0,83 à 0,89)	0	5,3 (3,7 à 7,5)	0,17 (0,11 à 0,26)
	60 à 90	PENIA ou PETIA	Yuan, 2014	10	692	0,86 (0,82 à 0,90)	0,70 (0,65 à 0,75)	14,3 [†]	0,90	73,7 (Se) 90,2 (Sp)	2,87 [†]	0,2 [†]
	60 à 90	PENIA	Yuan, 2014	6	n.d.	0,87 (n.d.)	0,67 (n.d.)	23,56 (12,93 à n.d.)	n.d.	17,2	2,64 [†]	0,19 [†]
	60 à 90	PETIA	Yuan, 2014	4	n.d.	0,83 (n.d.)	0,91 (n.d.)	37,63 (11,68 à 121,26)	n.d.	0,0	9,22 [†]	0,19 [†]
	80 (DTPA)	PENIA ou PETIA	Yuan, 2014	3	123	n.d.	n.d.	51,08 [†]	n.d.	n.d. [§]	6,13 (2,38 à 15,79)	0,12 (0,07 à 0,21)

Sources : Yang *et al.*, 2016; Wei *et al.*, 2015; Yuan *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2013; Roos *et al.*, 2007; Dhamidharka *et al.*, 2002.

Abréviations : ASC-ROC : aire sous la courbe ROC (de l'anglais, *receiver operating characteristic*); cysc : cystatine C; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; métho. : méthode; n.d. : non disponible; RCD : rapport des cotes diagnostiques; RVN : rapport de vraisemblance négatif; RVP rapport de vraisemblance positif; Se : sensibilité; Sp : spécificité; DFG : débit de filtration glomérulaire; DFGm : DFG mesuré.

Études ou ensembles de données.

[†] Valeur calculée par les professionnels scientifiques de l'INESSS (RCD = RVP/RVN; RVP = Se/[1-Sp]; RVN = [1-Se]/Sp).

[‡] Valeur de p pour l'hétérogénéité : 0,87 pour RVP et 0,82 pour RVN.

[§] Valeur de p pour l'hétérogénéité : 0,14 pour RVP et 0,02 pour RVN.

ANNEXE D : Résultats des méta-analyses concernant la valeur diagnostique du DFG_{créat} comparativement au DFG_m

POPULATION	DFG _m ml/min/1,73 m ²	MÉTA-ANALYSE	ÉTUDE [*]	SUJET	SENSIBILITÉ (IC95 %)	SPÉCIFICITÉ (IC95 %)	RCD (IC95 %)	ASC ROC (IC95 %)	I ² (%)	RVP (IC95 %)	RVN (IC95 %)
Enfants et adultes Conditions variées	n.d.	Dhamidharka, a, 2001	11	997	n.d.	n.d.	n.d.	0,837 (0,80 à 0,88)	n.d.	n.d.	n.d.
	60 à 90	Roos, 2007	27	2 007	0,69 (0,61 à 0,76)	0,88 (0,83 à 0,92)	16,3 (8,35 à 31,79)	n.d.	n.d.	5,75 [†]	0,35 [†]
	60 à 79 (inuline)	Roos, 2007	3	154	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. [‡]	8,57 (3,02 à 24,36)	0,34 (0,23 à 0,48)
	80 à 90	Zhang, 2013	13	2 890	0,697	0,787	20,86 (16,32 à 26,66)	0,8435 (n.d.)	0	3,27 [†]	0,39 [†]
	60 à 90 (classification)	Zhang, 2013	8		0,696	0,883	10,13 (7,72 à 17,32)	0,836 5 (n.d.)	0,03	5,95 [†]	0,34 [†]
Adolescents et adultes Diabète	60 à 90	Yang, 2016	12	1 309	0,72 (0,66 à 0,78)	0,87 (0,77 à 0,92)	16,71 (10,02 à 27,88)	0,81 (0,78 à 0,85)	95,50	5,36 (3,19 à 8,97)	0,32 (0,27 à 0,38)
Adultes Transplantation rénale	60 à 90	Yuan, 2014	10	692	0,78 (0,73 à 0,82)	0,73 (0,68 à 0,78)	9,59 [†]	0,828 5	41 (Se) 70,4 (Sp)	2,89 [†]	0,30 [†]
	80	Yuan, 2014	3	123	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. [§]	3,72 (1,14 à 12,17)	0,32 (0,20 à 0,50)

Sources : Yang *et al.*, 2016; Yuan *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2013; Roos *et al.*, 2007; Dhamidharka *et al.*, 2002.

Abréviations : ASC-ROC : aire sous la courbe ROC (de l'anglais, *receiver operating characteristic*); créat : créatinine; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; n.d. : non disponible; RCD : rapport des cotes diagnostiques; RVN : rapport de vraisemblance négatif; RVP rapport de vraisemblance positif; Se : sensibilité; Sp : spécificité; DFG : débit de filtration glomérulaire; DFG_m : DFG mesuré.

^{*} Études ou ensembles de données.

[†] Valeur calculée par les professionnels scientifiques de l'INESSS (RCD = RVP/RVN; RVP = Se/[1-Sp]; RVN = [1-Se]/Sp).

[‡] Valeur de p pour l'hétérogénéité : 0,35 pour RVP et RVN.

[§] Valeur de p pour l'hétérogénéité : 0,02 pour RVP et 0,94 pour RVN.

ANNEXE E : Résultats des méta-analyses concernant la valeur prédictive de la cystatine C pour l'insuffisance rénale aiguë

POPULATION	CYSTATINE C		MÉTHO.	MÉTA-ANALYSE	ÉTUDE [†]	PATIENT		CRITÈRE D'IRA	SENSIBILITÉ (IC95 %)	SPÉCIFICITÉ (IC95 %)	RCD (IC95 %)	ASC ROC (IC95 %)	f ² (%)	RVP (IC95 %)	RVN (IC95 %)
	TEMPS [*] h	CONC. mg/l				n	IRA								
Adultes Conditions variées	0 à 168	n.d.	divers	Yong, 2017	30	4 247	982	Divers	0,82 (0,75 à 0,87)	0,82 (0,78 à 0,86)	21 (12 à 35)	0,89 (0,86 à 0,91)	96	4,6 (3,6 à 5,9)	0,22 (0,16 à 0,31)
	0 à 48	0,8 à 1,57	divers	Zhang, 2011	14	1 641	267	Divers	0,82 (0,75 à 0,88)	0,82 (0,76 à 0,87)	21,5 (12,6 à 36,6)	0,86 [‡] (0,85 à 0,87)	93	4,60 (3,39 à 6,25)	0,21 (0,15 à 0,31)
	0	0,8 à 1,23	divers	Zhang, 2011	4	1 087	169	Divers	0,81 (0,70 à 0,89)	0,74 (0,62 à 0,82)	11,9 (7,65 à 18,6)	0,84 (0,82 à 0,86)	n.d.	3,11 [§]	0,26 [§]
	0	n.d.	divers	Yong, 2017	12	n.d.	n.d.	Divers	0,79 (0,70 à 0,86)	0,82 (0,74 à 0,88)	17 (9 à 35)	0,88 (0,84 à 0,90)	92	4,39 [§]	0,26 [§]
	1 à 12	n.d.	divers	Yong, 2017	9	n.d.	n.d.	Divers	0,75 (0,70 à 0,80)	0,72 (0,68 à 0,76)	8 (5 à 12)	0,80 (0,76 à 0,83)	0	2,68 [§]	0,35 [§]
	24	n.d.	divers	Yong, 2017	16	n.d.	n.d.	Divers	0,82 (0,69 à 0,90)	0,83 (0,76 à 0,89)	23 (9 à 57)	0,89 (0,86 à 0,92)	95	4,82 [§]	0,22 [§]
	48	n.d.	divers	Yong, 2017	7	n.d.	n.d.	Divers	0,76 (0,60 à 0,88)	0,87 (0,76 à 0,93)	21 (5 à 58)	0,89 (0,86 à 0,92)	94	5,85 [§]	0,28 [§]
	0 à 48	n.d.	PETIA	Yong, 2017	5	546	129	Divers	0,76 (0,51 à 0,91)	0,87 (0,74 à 0,94)	21 (4 à 103)	0,90 (0,87 à 0,92)	88	5,8 (2,5 à 13,5)	0,27 (0,11 à 0,67)
	n.d.	n.d.	PENIA	Yong, 2017	14	2 043	484	Divers	0,82 (0,31 à 0,81)	0,78 (0,72 à 0,83)	16 (8 à 31)	0,86 (0,83 à 0,89)	62	3,8 (2,8 à 5,0)	0,24 (0,15 à 0,37)
	0 à 48	n.d.	ELISA	Yong, 2017	8	1 121	282	Divers	0,77 (0,66 à 0,85)	0,86 (0,77 à 0,92)	21 (8 à 55)	0,88 (0,85 à 0,90)	72	5,6 (3,0 à 10,3)	0,27 (0,17 à 0,42)
Adultes Conditions variées	0 à 48	n.d.	divers	Yong, 2017	6	866	206	KDIGO	0,78 (0,49 à 0,93)	0,90 (0,81 à 0,95)	31 (6 à 174)	0,92 (0,90 à 0,94)	77	7,7 (2,4 à 17,7)	0,25 (0,09 à 0,70)
Adultes Conditions variées	0 à 336	n.d.	divers	Yong, 2017	8	812	238	AKIN ≥ 1	0,81 (0,74 à 0,86)	0,81 (0,74 à 0,87)	18 (9 à 35)	0,86 (0,83 à 0,89)	0	4,3 (3,0 à 6,4)	0,24 (0,17 à 0,34)
Adultes Conditions variées	0 à 48	n.d.	divers	Yong, 2017	11	1 241	284	RIFLE ≥ R	0,75 (0,67 à 0,82)	0,76 (0,67 à 0,82)	10 (5 à 18)	0,82 (0,72 à 0,85)	64	2,1 (2,2 à 4,4)	0,32 (0,23 à 0,46)
POPULATION	CYSTATINE C		MÉTHO.	MÉTA-ANALYSE	ÉTUDE [†]	PATIENT		CRITÈRE D'IRA	SENSIBILITÉ (IC95 %)	SPÉCIFICITÉ (IC95 %)	RCD (IC95 %)	ASC ROC (IC95 %)	f ² (%)	RVP (IC95 %)	RVN (IC95 %)
	TEMPS [*] h	CONC. mg/l				n	IRA								
Adultes et enfants Conditions variées	0 à 48	0,8 à 1,57	divers	Zhang, 2011	17	2 015	378	Divers	0,84 (0,75 à 0,90)	0,82 (0,74 à 0,88)	23,5 (14,2 à 38,9)	0,86 [‡] (0,85 à 0,97)	94	4,69 (3,22 à 6,82)	0,20 (0,13 à 0,30)
	0 à 24	0,8 à 1,31	divers	Zhang, 2011	12	1 575	333	Divers	0,84 (0,74 à 0,91)	0,78 (0,67 à 0,87)	18,7 (11,2 à 31,2)	0,84 (0,82 à 0,86)	92	3,87 (2,60 à 5,75)	0,21 (0,13 à 0,32)
Enfants Conditions	0 à 240	n.d.	n.d.	Nakhajavan	24	2 296	543	Divers	n.d.	n.d.	n.d.	0,83 (0,80 à 0,86)	80,0	n.d.	n.d.

variées	0 à 24	0,4 à 1	n.d.	Nakhajava n, 2017	n.d.	1 11 4	314	Divers	0,85 (0,78 à 0,90)	0,61 (0,48 à 0,73)	9,08 [§]	0,83 (0,80 à 0,86)	60,3 à 94,6 ¶	2,18 (1,66 à 2,88)	0,24 (0,18 à 0,34)
		1,01 à 2,5	n.d.	Nakhajava n, 2017	n.d.	1 18 2	229	Divers	0,65 (0,49 à 0,77)	0,88 (0,79 à 0,94)	13,9 [§]	0,85 (0,82 à 0,88)	64,5 à 87,8 *§	5,56 (3,62 à 8,53)	0,40 (0,28 à 0,56)
Adultes et enfants Chirurgie cardiaque	0 à 24	1,1 à 1,31	divers	Zhang, 2011	5	503	87	Divers	0,82 (0,58 à 0,94)	0,79 (0,50 à 0,93)	17,6 (7,1 à 34,1)	0,78 [‡] (0,77 à 0,79)	91	3,93 (1,59 à 9,74)	0,22 (0,10 à 0,50)
Adultes Chirurgie cardiaque	0 à 24	n.d.	n.d.	Ho, 2015	5	594	176	Divers	n.d.	n.d.	n.d.	0,69 (0,63 à 0,74)	0	n.d.	n.d.
			divers	Yong, 2017	8	586	189	Divers	0,81 (0,71 à 0,89)	0,82 (0,72 à 0,89)	20 (7 à 57)	0,89 (0,86 à 0,91)	0	4,5 (2,7 à 7,8)	0,23 (0,13 à 0,39)
	0	n.d.	n.d.	Ho, 2015	4	484	114	Divers	n.d.	n.d.	n.d.	0,65 (0,51 à 0,79)	n.d.	n.d.	n.d.
		n.d.	n.d.	Ho, 2015	3	303	110	RIFLE	n.d.	n.d.	n.d.	0,73 (0,67 à 0,80)	n.d.	n.d.	n.d.
	1 à 6	n.d.	divers	Yong, 2017	5	n.d.	n.d.	Divers	0,73 (0,65 à 0,80)	0,68 (0,62 à 0,74)	6 (4 à 9)	0,77 (0,73 à 0,80)	100	2,28 [§]	0,40 [§]
	12 à 24	n.d.	divers	Yong, 2017	6	n.d.	n.d.	Divers	0,85 (0,72 à 0,92)	0,80 (0,68 à 0,89)	23 (7 à 77)	0,90 (0,87 à 0,92)	7	4,25 [§]	0,19 [§]

POPULATION	CYSTATINE C		MÉTHO.	MÉTA-ANALYSE	ÉTUDE [†]	PATIENT		CRITÈRE D'IRA	SENSIBILITÉ (IC95 %)	SPÉCIFICITÉ (IC95 %)	RCD (IC95 %)	ASC ROC (IC95 %)	f (%)	RVP (IC95 %)	RVN (IC95 %)
	TEMPS [*] h	CONC. mg/l				n	IRA								
Adultes CIN	n.d.	n.d.	divers	Yong, 2017	7	1 253	173	Divers	0,90 (0,61 à 0,98)	0,87 (0,82 à 0,90)	61 (10 à 388)	0,90 (0,88 à 0,93)	95	6,7 (4,7 à 9,7)	0,11 (0,02 à 0,57)

Sources : Nakhjavan-Shahraki *et al.*, 2017; Yong *et al.*, 2017; Ho *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2011.

Abréviations: AKIN : *acute kidney injury network*; ASC-ROC : aire sous la courbe ROC (de l'anglais, *receiver operating characteristic*); CIN : néphropathie induite par les produits de contraste iodés (de l'anglais, *contrast-induced nephropathy*); conc. : concentration; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; IRA : insuffisance rénale aiguë; KDIGO : *kidney disease improving global outcome*; métho. méthode; n.d. : non disponible; RCD : rapport des cotes diagnostiques; RIFLE : *risk, injury failure, loss, end-stage kidney disease*; RVN : rapport de vraisemblance négatif; RVP rapport de vraisemblance positif; Se : sensibilité; Sp : spécificité.

* Moment auquel la mesure de cystatine C a été prise suite à la chirurgie ou à l'admission.

† Études ou ensembles de données.

‡ Exclusions d'un article dont l'ASC-ROC était très élevé et avait un IC95 % très étroit et qui influençait d'environ 0,1 % la valeur.

§ Valeur calculée par les professionnels scientifiques de l'INESSS (RCD = RVP/RVN; RVP = Se/[1-Sp]; RVN = [1-Se]/Sp).

|| Une seule des 24 études contenait des données prises entre 0 h et 240

¶ Les valeurs de f sont les suivantes : 77,6 % (Se), 94,6 % (Sp), 92,8 % (RVP) et 60,3 % (RVN).

** Les valeurs de f sont les suivantes : 87,1 % (Se), 87,8 % (Sp), 64,5 % (RVP) et 85,5 % (RVN).

RÉFÉRENCES

- Akbari A, Clase CM, Acott P, Battistella M, Bello A, Feltmate P, et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the KDIGO clinical practice guideline for CKD evaluation and management. *Am J Kidney Dis* 2015;65(2):177-205.
- Arora P, Vasa P, Brenner D, Iglar K, McFarlane P, Morrison H, Badawi A. Prevalence estimates of chronic kidney disease in Canada: Results of a nationally representative survey. *CMAJ* 2013;185(9):E417-23.
- Bargnoux AS, Pieroni L, Cristol JP, Kuster N, Delanaye P, Carlier MC, et al. Multicenter evaluation of cystatin C measurement after assay standardization. *Clin Chem* 2017;63(4):833-41.
- Bargnoux AS, Kuster N, Delatour V, Delanaye P, Gonzalez-Antuna A, Cristol JP, et al. Reference method and reference material are necessary tools to reveal the variability of cystatin C assays. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140(2):117-8.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8(4):R204-12.
- Bongiovanni C, Magrini L, Salerno G, Gori CS, Cardelli P, Hur M, et al. Serum cystatin C for the diagnosis of acute kidney injury in patients admitted in the emergency department. *Dis Markers* 2015;2015:416059.
- Brou NA, Jacqz-Aigrain E, Zhao W. Cystatin C as a potential biomarker for dosing of renally excreted drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80(1):20-7.
- Cabarkapa V. Cystatin C - more than the marker of the glomerular filtration rate. *Med Pregl* 2015;68(5-6):173-9.
- Cockcroft DW et Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41.
- Delanaye P, Cavalier E, Cristol JP, Delanghe JR. Calibration and precision of serum creatinine and plasma cystatin C measurement: Impact on the estimation of glomerular filtration rate. *J Nephrol* 2014;27(5):467-75.
- Delanaye P, Cavalier E, Moranne O, Lutteri L, Krzesinski JM, Bruyère O. Creatinine-or cystatin C-based equations to estimate glomerular filtration in the general population: Impact on the epidemiology of chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2013;14:57.
- Deng F, Finer G, Haymond S, Brooks E, Langman CB. Applicability of estimating glomerular filtration rate equations in pediatric patients: Comparison with a measured glomerular filtration rate by iohexol clearance. *Transl Res* 2015;165(3):437-45.

- 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):221-6.
- Dodgshun AJ, Quinlan C, Sullivan MJ. Cystatin C based equation accurately estimates glomerular filtration rate in children with solid and central nervous system tumours: Enough evidence to change practice? *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(9):1535-8.
- Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Kottgen A, Levey AS, Levin A. Evolving importance of kidney disease: From subspecialty to global health burden. *Lancet* 2013;382(9887):158-69.
- Eckfeldt JH, Karger AB, Miller WG, Rynders GP, Inker LA. Performance in measurement of serum cystatin C by laboratories participating in the College of American Pathologists 2014 CYS survey. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139(7):888-93.
- Filler G et Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol* 2003;18(10):981-5.
- Flodin M et Larsson A. Performance evaluation of a particle-enhanced turbidimetric cystatin C assay on the Abbott ci8200 analyzer. *Clin Biochem* 2009;42(9):873-6.
- Flodin M, Jonsson AS, Hansson LO, Danielsson LA, Larsson A. Evaluation of Gentian cystatin C reagent on Abbott Ci8200 and calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min/1.73 m² from the cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67(5):560-7.
- Fraze E, Rule AD, Lieske JC, Kashani KB, Barreto JN, Virk A, et al. Cystatin C-guided vancomycin dosing in critically ill patients: A quality improvement project. *Am J Kidney Dis* 2017;69(5):658-66.
- Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindstrom V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(11):1619-21.
- Grubb A, Nyman U, Bjork J, Lindstrom V, Rippe B, Sterner G, Christensson A. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem* 2005;51(8):1420-31.
- Haddadin Z, Lee V, Conlin C, Zhang L, Carlston K, Morrell G, et al. Comparison of performance of improved serum estimators of glomerular filtration rate (GFR) to 99mTc-DTPA GFR methods in patients with hepatic cirrhosis. *J Nucl Med Technol* 2017;45(1):42-9.
- Ho J, Tangri N, Komenda P, Kaushal A, Sood M, Brar R, et al. Urinary, plasma, and serum biomarkers' utility for predicting acute kidney injury associated with cardiac surgery in adults: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2015;66(6):993-1005.

- Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(10):2024-31.
- Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis* 2014;63(5):713-35.
- Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012;367(1):20-9.
- James M, Bouchard J, Ho J, Klarenbach S, LaFrance JP, Rigatto C, et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2013;61(5):673-85.
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Inter Suppl* 2013;3(1):1-150.
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) AKI Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Inter Suppl* 2012;2(1):1-138.
- Koza Y. Acute kidney injury: Current concepts and new insights. *J Inj Violence Res* 2016;8(1):58-62.
- Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, Maida CA. From systematic reviews to clinical recommendations for evidence-based health care: Validation of revised assessment of multiple systematic reviews (R-AMSTAR) for grading of clinical relevance. *Open Dent J* 2010;4:84-91.
- Lagos-Arevalo P, Palijan A, Vertullo L, Devarajan P, Bennett MR, Sabbiseti V, et al. Cystatin C in acute kidney injury diagnosis: Early biomarker or alternative to serum creatinine? *Pediatr Nephrol* 2015;30(4):665-76.
- Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson LO. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64(1):25-30.
- Legris M-È et Desforges K. Ajustement posologique : pour un choix éclairé de la formule d'estimation de la fonction rénale. *Pharmactuel* 2017;50(1):34-44.
- Levey AS et Inker LA. Assessment of glomerular filtration rate in health and disease: A state of the art review. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102(3):405-19.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-12.
- Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145(4):247-54.

- Lopes MB, Araujo LQ, Passos MT, Nishida SK, Kirsztajn GM, Cendoroglo MS, Sesso RC. Estimation of glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C in octogenarians and nonagenarians. *BMC Nephrol* 2013;14:265.
- Meeusen JW, Rule AD, Voskoboev N, Baumann NA, Lieske JC. Performance of cystatin C- and creatinine-based estimated glomerular filtration rate equations depends on patient characteristics. *Clin Chem* 2015;61(10):1265-72.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(2):R31.
- Nakhjavan-Shahraki B, Yousefifard M, Ataei N, Baikpour M, Ataei F, Bazargani B, et al. Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels: Which one works better? A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2017;18(1):120.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease in adults: Assessment and management. Clinical guideline 182. Londres, Angleterre : NICE; 2014. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Acute kidney injury: Prevention, detection and management. Clinical guideline 169. Londres, Angleterre : NICE; 2013. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg169>.
- Nehus EJ, Laskin BL, Kathman TI, Bissler JJ. Performance of cystatin C-based equations in a pediatric cohort at high risk of kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2013;28(3):453-61.
- Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, Chawla LS, Parikh CR, Thakar CV, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2013;61(5):649-72.
- 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):383-91.
- Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, Moxey-Mims M, Dharnidharka VR, Warady BA, et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int* 2012;82(4):445-53.
- Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(3):629-37.
- Sentinel CH. SpA. Cystatin C, Ref 1P93-30. Milan, Italie (Sentinel) ; Wiesbaden, Allemagne (Abbott) : Abbott; 2012.
- Shardlow A, McIntyre NJ, Fraser SDS, Roderick P, Raftery J, Fluck RJ, et al. The clinical utility and cost impact of cystatin C measurement in the diagnosis

and management of chronic kidney disease: A primary care cohort study. *PLoS Med* 2017;14(10):e1002400.

Sjöström P, Tidman M, Jones I. Determination of the production rate and non-renal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans. *Scand J Clin Lab Invest* 2005;65(2):111-24.

Université du Québec à Chicoutimi (UQAC). Chapitre 5. L'état liquide (2) [site Web]. Chimie physique. Chicoutimi, Qc : UQAC; 2015. Disponible à : http://uqac.ca/chimie_ens/Chimie_physique/Chapitres/chap_5.htm.

Wei L, Ye X, Pei X, Wu J, Zhao W. Diagnostic accuracy of serum cystatin C in chronic kidney disease: A meta-analysis. *Clin Nephrol* 2015;84(2):86-94.

Yang SK, Liu J, Zhang XM, Hu C, Zhang W, Sun L, Zhang H. Diagnostic accuracy of serum cystatin C for the evaluation of renal dysfunction in diabetic patients: A meta-analysis. *Ther Apher Dial* 2016;20(6):579-87.

Yong Z, Pei X, Zhu B, Yuan H, Zhao W. Predictive value of serum cystatin C for acute kidney injury in adults: A meta-analysis of prospective cohort trials. *Sci Rep* 2017;7:41012.

Yuan P, Binjie H, Min L, Lipei F, Yanli N, Junwen Z, Xianghua S. A meta-analysis on diagnostic value of serum cystatin C and creatinine for the evaluation of glomerular filtration function in renal transplant patients. *Afr Health Sci* 2014;14(4):1025-35.

Zappitelli M, Greenberg JH, Coca SG, Krawczeski CD, Li S, Thiessen-Philbrook HR, et al. Association of definition of acute kidney injury by cystatin C rise with biomarkers and clinical outcomes in children undergoing cardiac surgery. *JAMA Pediatr* 2015;169(6):583-91.

Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, Paradis G, Grey V, Lau S, Bell L. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *Am J Kidney Dis* 2006;48(2):221-30.

Zhang M, Cao X, Cai G, Wu D, Wei R, Yuan X, et al. Clinical evaluation of serum cystatin C and creatinine in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis. *J Int Med Res* 2013;41(4):944-55.

Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: A systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011;58(3):356-65.

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

