

**23^{ième} Journées du Collège National de Biochimie des Hôpitaux,
Paris, le 31 janvier 2014**

**MDRD ou Cockcroft pour
l'adaptation posologique?**

christophe.mariat@univ-st-etienne.fr

LE DOSAGE DE CREATININE AU COURS DU TEMPS....

Méthodes chimiques :

1970 : techniques jaffé avec **mesure à l'équilibre de la réaction chimique et non standardisées** entre les fabricants donc entre les laboratoires

techniques chimiques = soucis d'**interférences** avec **biais positifs ou négatifs** non spécifiques (hémolyse, bilirubine, médicaments, acéto-acétate, protéines,..)

1980 : techniques de jaffé avec **mesure en cinétique** pour réduire l'effet des interférents (on mesure le produit de la réaction non pas à l'équilibre mais lors de sa formation : 1ere mesure de DO après 20 secondes et en l'utilisant comme blanc)

2003 : Roche introduit la méthode Jaffé **compensée** pour éliminer notamment l'interférence des protéines et des pseudochromogènes (on retranche systématiquement $- 0.27 \mu\text{mol}$ au résultat)

standardisation / IDMS en même temps = **résultats transposables entre les laboratoires**

Entre 2006 et 2010, d'autres fabricants introduisent la notion de compensation et se calent par rapport à l'IDMS.

Méthodes enzymatiques :

Depuis 2010 : La méthode enzymatique jusqu'ici peu utilisée (coût) se développe suite au travail de la SFBC et aux recommandations de l'HAS

-Méthodes **spécifiques** = pas d'interférences

-Méthodes **sensibles** : meilleure détection dans les valeurs basses de créatinine

-Méthodes **reproductibles** (CV meilleurs)

-Standardisée /IDMS = = **résultats transposables entre les laboratoires**

-Quelques petits soucis sur valeurs basses de créatinine (étude LNE en cours d'exploitation 2013)

Cockcroft et Gault 1976

- Pour obtenir des résultats de **clairance de la créatinine** plus rapidement qu'avec le recueil des urines des 24 heures, Donald Cockcroft et Henri Gault ont développé une équation permettant d'estimer la clairance de la créatinine à partir d'un simple dosage de la créatininémie :

Clairance (ml/mn) = (140-âge) x poids (Kg) / Cr (μmol/L) x K ;
avec : K = 1,23 pour les hommes K = 1,04 pour les femmes

Les coefficients de cette équation ont été élaborés :

- Avec une technique de dosage de la créatine **en point final** et **non standardisée**
- par comparaison avec des clairances mesurées dans les urines des 24 heures **Elle n'estimait donc pas un DFG, mais la clairance de la créatinine**
- La cohorte ne comportait que **249** patients de race blanche avec et sans MRC ; **(moins de 5% de femmes, <75 ans)**
- La définition actuelle des **stades de la maladie rénale chronique** les exprime en DFG ml/min/**1.73m²** et non en clairance et non en ml/min

MDRD : Estimation du Débit de Filtration Glomérulaire

Etude dite « MDRD » (*Modification of Diet in Renal Disease*) a permis d'établir en 1999, à partir de 1 628 patients une nouvelle équation **pour estimer le DFG** à partir de la créatinine sérique de l'urée et de l'albuminémie, **en comparaison avec une mesure de DFG vrai** utilisant un marqueur exogène le ¹²⁵I-iothalamate

MDRD : Estimation du Débit de Filtration Glomérulaire

- La population de l'étude comprenait des Afro-Américains, des caucasiens, des femmes et hommes âgés de **18 à 70 ans** ayant divers stades de MRC **(le DFG moyen de la population était de 40 +/- 21 ml/min/ 1.73m²)**
- En 2000, Levey, dans le but d'en faciliter l'utilisation clinique, a simplifié cette équation en supprimant les variables urémie et albuminémie
- Puis en 2006, il a **modifié l'équation pour des dosages de créatinine standardisés** = dosage de créatinine raccordé à un échantillon de référence quantifié par spectrométrie de masse avec dilution isotopique (IDMS) :
DFG = 175 x PCr^{-1,154} x âge^{-0,203} x 0,742 (si ♀) x 1,212 (si afro-américain)

CKD-EPI : Estimation du DFG

- L'équation MDRD manquant de justesse pour des valeurs au-delà de 60 ml/mn/1,73m², Levey en 2009 a proposé une nouvelle équation
- Cette équation a été élaborée à partir de **5 504 patients**.
- **raccordée à l'IDMS**
- Le DFGe moyen était de 68 ml/min/1.73m²,

GFR = 141 x min(Scr/K,1)^α x max(Scr/K,1)^{-1,209} x 0,993^{Age} x 1,018 (si ♀) x 1,159 (afro-américain)

Avec

- Scr : Créatinine sérique en mg/dL
 - K: 0,7 pour les femmes et 0,9 pour les hommes
 - α : -0,329 pour les femmes et -0,411 pour les hommes
 - Min indique le minimum de Scr/K ou 1
 - Max indique le maximum de Scr/K ou 1
- **Cette équation améliore le MDRD pour les populations à fonction rénale subnormale donc pour le dépistage (annuel) de la MRC**

Les limites des formules estimatives MDRD et CKD-EPI

Les formules estimatives « ne sont pas validées » :

- Chez les transplantés rénaux
- Pour diagnostiquer ou suivre une insuffisance rénale aiguë
- **Si âge > 75 ans**
- Si variations extrêmes de la taille, de la masse musculaire, **si IMC <16,5 ou >30 kg/m²**
- Si malnutrition ou obésité sévère, maladie des muscles squelettiques, régime végétarien, bodybuilding
- Si grossesse

Formules BIS 1 et BIS 2 (*Berlin initiative study*)

- **Mises au point en 2012** : Extrapolées à partir d'une cohorte de 610 patients de plus de 70 ans, avec dosage de la créat par méthode **enzymatique** et comparaison par rapport à un DFG vrai
- **BIS1** : $3736 \times \text{créatininémie}^{-0.87} \times \text{âge}^{-0.95} \times 0.82$
(si sexe féminin)
- **BIS2** : $767 \times \text{cystatine C}^{-0.61} \times \text{créatinine}^{-0.40} \times \text{âge}^{-0.57} \times 0.87$
(si sexe féminin)

Créat en mg/dl Cystatine C en mg/l

Two Novel Equations to Estimate Kidney Function in Persons Aged 70 Years or Older Elke S. Schaeffner, et al *Ann Intern Med.* 2012;157:471-481.

Performance of creatinine-based equations compared in older patients, Laetitia Koppe 1, Amna Klich 2, Laurence Dubourg René Ecochard, Aoumeur Hadj-Aissa *JNEPHROL* 2013; 26(4): 716- 723

- Seules les techniques de dosage de créatinine **traçables à l'IDMS doivent être utilisées,**
- Les performances analytiques des **méthodes enzymatiques** sont supérieures aux méthodes de Jaffé corrigés et répondent aux recommandations du NKDEP. Dans l'état actuel des connaissances, il semble cohérent **de recommander ces techniques enzymatiques pour l'estimation du DFG,**
- Du point de vue de l'exactitude, l'équation **CKD-EPI** se montre supérieure aux deux autres équations **en situation de dépistage et de suivi** de l'IRC dans une population adulte et doit **être préférée**

HAS 2011 : cas particuliers

- les **marqueurs exogènes** (inuline, ..), méthode de référence, à réserver à des **situations cliniques particulières** qui imposent une évaluation précise du DFG, notamment quand la production endogène de créatinine peut être modifiée :
 - Dénutrition sévère et obésité, nutrition parentérale prolongée
 - Augmentation ou diminution de la **masse musculaire**, quelle qu'en soit l'étiologie (**corticothérapie**, maladies musculaires squelettiques, para et tétraplégie, amputation, etc.)
 - **Insuffisance hépatocellulaire sévère**

KDIGO 2012 : diagnostic et le suivi de la MRC chez l'adulte

Stratification du risque par DFGe + EUA

DFG estimé :

Dosage de la créatinine **avec méthode :**

- **traçable par rapport à l'étalon de référence international IDMS**
- et présentant des biais minimes par rapport à la méthodologie de référence (dilution isotopique par spectrométrie de masse IDMS)
- DFGe chez les adultes à l'aide de l'équation **CKD-EPI ou MDRD**



KDIGO 2012 : dans le **diagnostic et le suivi** de la maladie rénale chronique chez l'adulte

Stratification du risque par DFGe + EUA

CURRENT CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD) NOMENCLATURE USED BY KDIGO

CKD is defined as abnormalities of kidney structure or function, present for > 3 months, with implications for health and CKD is classified based on cause, GFR category, and albuminuria category (CGA).

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderately increased 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Severely increased >300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.



KDIGO 2012 : cas particuliers

- Introduction du dosage de la cystatine C en pratique: TEST DE CONFIRMATION
- Mesurer la **cystatine C** chez les adultes avec DFGe entre **45 et 59** ml/min/1.73 m² et qui n'ont pas de marqueurs d'atteinte rénale



KDIGO 2012: LA CYSTATINE C comme test de confirmation de la MRC

- Equation 2012 CKD-EPI avec cystatine C :

$$\text{eGFR}_{\text{cys}} : 133 \min (\text{SCysC}/0.8, 1)^{-0.499} \max (\text{SCysC}/0.8, 1)^{-1.328} 0.996^{\text{Age}} [\times 0.932 \text{ si sexe féminin}]$$

Avec SCysC : cystatine C (en mg/l), min indiquant le minimum entre SCysC/0.8 et 1, et max indiquant le maximum entre SCysC/0.8 et 1

- → Si eGFR_{cys} ou eGFR_{creat-CYS} est également <60 ml/min/1.73 m², le diagnostic de la maladie rénale chronique est **confirmé**
- Si eGFR_{cys} ou eGFR_{creat-cys} est > 60 ml/min/1.73 m², le diagnostic de la néphropathie chronique n'est **pas confirmé**



**Quelles formules pour
l'adaptation posologique chez
la personne âgée?**

***LA CONTRE-ATTAQUE
DE COCKCROFT-GAULT***

L'OFFENSIVE EST MENEES PAR LES GERIATRES ET LES PHARMACOLOGUES

1- GERIATRE:

« le problème n°1 est la IATROGENIE. Le Cockcroft tend à sous-estimer le niveau de DFG chez la personne âgée et serait plus à même ainsi de limiter les complications liées au surdosage médicamenteux. »

2-PHARMACOLOGUE:

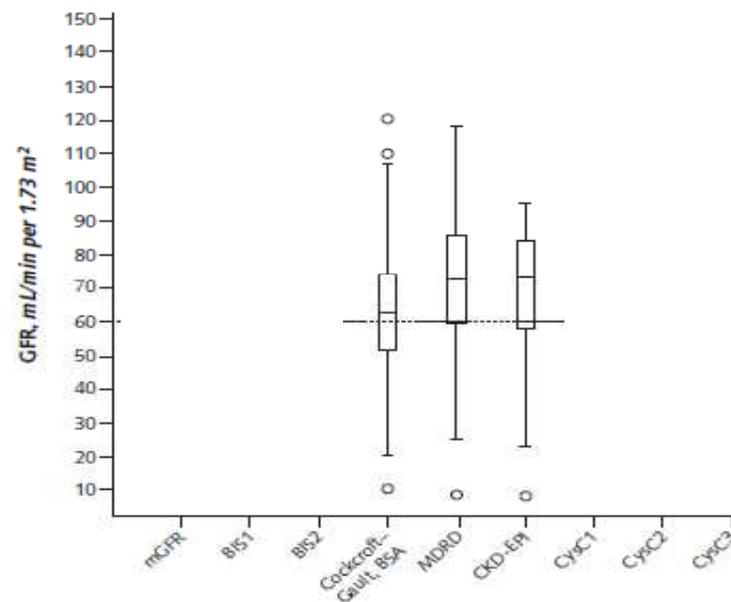
« 1- les recommandations de doses sont basées sur des études ayant utilisé la « clairance de créatinine »

2- besoin d'un estimateur capable de prédire les effets secondaires de médicaments qui ne sont pas forcément exclusivement éliminés par le rein. Le Cockcroft rend mieux compte des capacités de clairance totale (rénale et non rénale) de la personne âgée. »

SOUS-ESTIMATION DU DFG-COCKCROFT par rapport au DFG-MDRD ou CKD-EPI: UNE REALITE

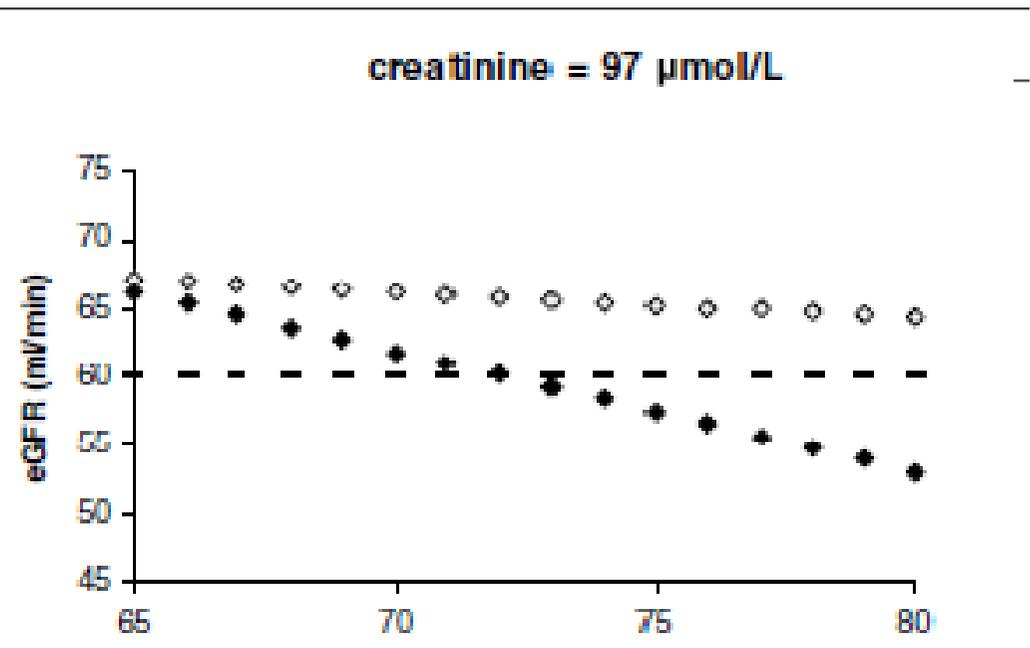
étude BIS. Schaeffner et al. Ann Intern Med 2012

Figure 1. Comparison of mGFR with eGFR equations in the validation sample.



Modélisation mathématique de l'âge
différente
entre Cockcroft et MDRD/CKD-EPI
(linéaire vs exponentielle)

	Blas
CG	
Overall	-1.57 [12.2]
Age group	
65-70 y	0.73 [12.9]
70-75 y	-1.78 [11.7]
75-80 y	-1.77 [10.9]
80-85 y	-5.27 [7.52]
>85 y	-6.50 [7.93]
<i>P</i> ^c	<0.001
MDRD Study	
Overall	-0.16 [11.3]
Age group	
65-70 y	-0.38 [11.4]
70-75 y	-0.72 [11.8]
75-80 y	-0.30 [10.9]
80-85 y	1.07 [9.28]
>85 y	1.62 [7.13]
<i>P</i> ^c	0.6
CKD-EPI	
Overall	-0.23 [11.5]
Age group	
65-70 y	0.43 [11.7]
70-75 y	-0.66 [11.8]
75-80 y	-1.04 [11.0]
80-85 y	-0.53 [8.94]
>85 y	-1.09 [8.67]
<i>P</i> ^c	0.5



Simulation de l'estimation du DFG par MDRD et Cockcroft en fonction de l'âge à sexe, poids et créatinine constants.

Delanaye et Mariat. AJT 2010

AJKD *Martin Flamant, MD, PhD^{1,2,3}*
Correspondence

RESEARCH LETTER
GFR Estimation Using the Cockcroft-Gault, MDRD Study, and CKD-EPI Equations in the Elderly

ARGUMENT « GERIATRE »: Une illustration

Nephrol Dial Transplant (2007) 22: 2894–2899
doi:10.1093/ndt/gfm289
Advance Access publication 16 June 2007

Original Article



Use of GFR equations to adjust drug doses in an elderly multi-ethnic group—a cautionary tale

Jagbir Gill, Rhonda Malyuk, Ognjenka Djurdjev and Adeera Levin

Division of Nephrology, UBC, Centre for Health Evaluation and Outcome Sciences, and Department of Pharmacy, St Paul's Hospital, Vancouver BC

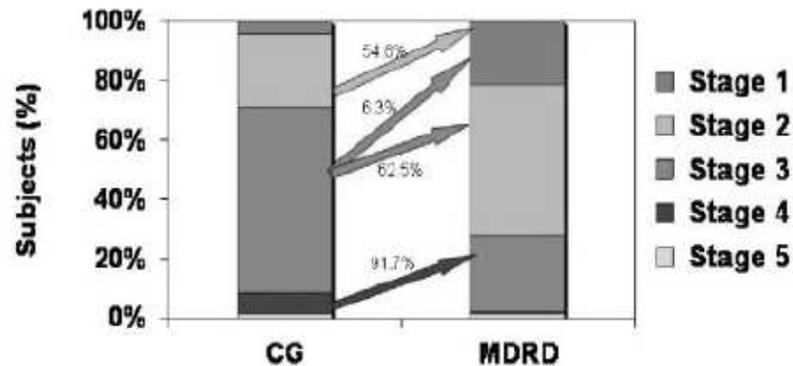


Fig. 2. Impact of MDRD on CG-based stages of CKD. In general, MDRD classified the majority of subjects into a different stage of CKD than CG. A 54.6% of subjects classified as stage 2 CKD by CG, were reclassified as stage 1 by MDRD. A 6.3% of patients classified as stage 3 CKD by CG were reclassified as stage 1 by MDRD and 62.5% were reclassified to stage 2 by MDRD. A 91.7% of patients classified as stage 4 by CG, were reclassified to stage 3 by MDRD.

Ajustement des doses de DIGOXINE:

- - MDRD: 46/179

- - Cockcroft: 104/179

ARGUMENT « PHARMACOLOGIE »:

Le concept de CLAIRANCE

$$CL(\text{total}) = CL(\text{rénale}) + CL(\text{hépatique}) + CL(\text{poumon}) + CL(\text{bile}) + \dots$$

$$CL(\text{rénale}) = CL_{\text{Filtration}} + CL_{\text{Sécretion}} - CL_{\text{Réabsorption}}$$

$$CL_{\text{Filtration}} = \text{fraction libre} \times \text{DFG} \quad (\text{Mécanisme passif lié au DFG})$$

$$CL_{\text{Sécretion}} = \frac{T_{\text{max}}}{T_m + C_p} \quad (\text{Mécanisme actif lié à un transporteur et saturable})$$

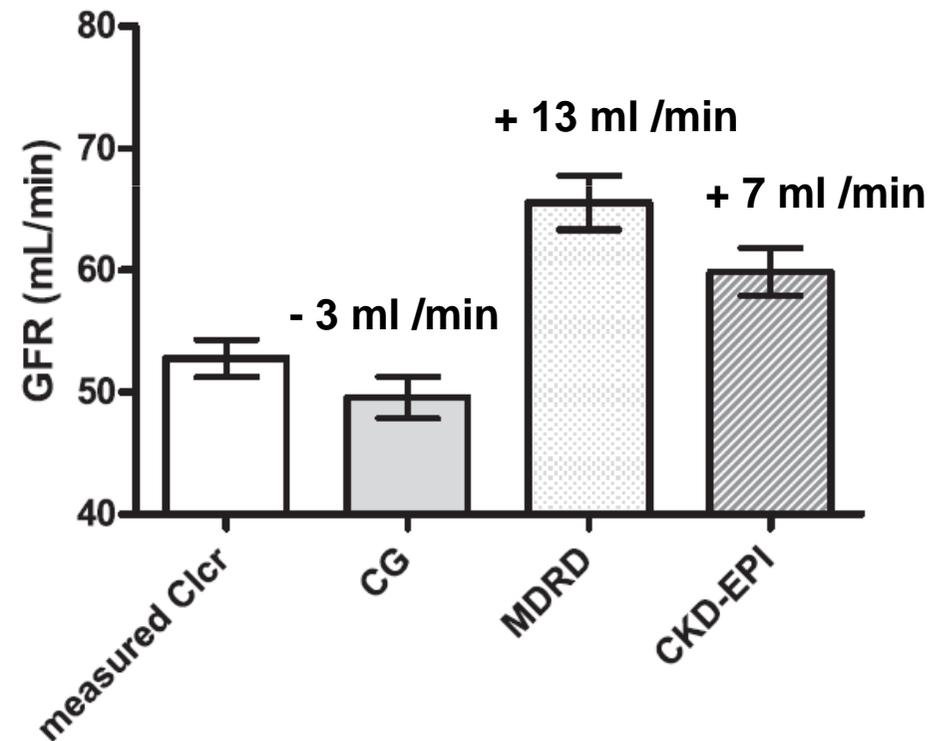
« LA CLAIRANCE DE CREATININE-C-G »:
marqueur à la fois du DFG, de la clairance rénale,
mais aussi de la clairance extra-rénale

ARGUMENT « PHARMACOLOGIE »:

Une illustration

Cockcroft = le moins mauvais pour CLCr chez l'âgé

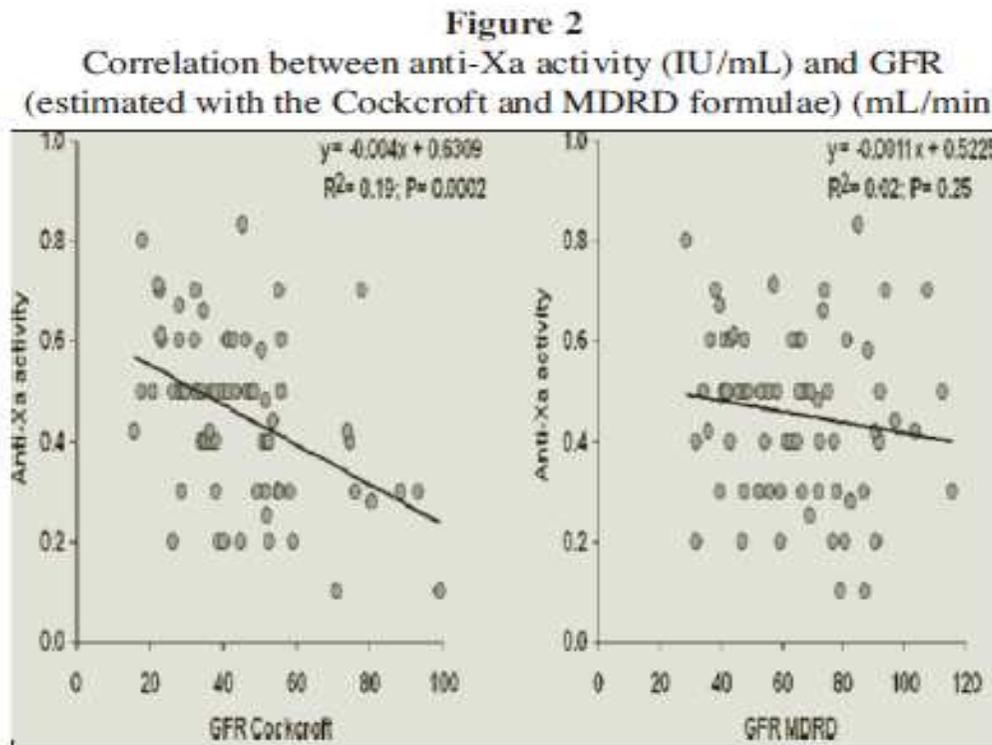
Characteristics	Women ^a (n=140)	Men ^a (n=129)
Age, yrs	80.6 ± 5.9	80.9 ± 6.1
Race		
White	124 (89)	104 (81)
Black	14 (10)	19 (15)
Other	2 (1)	6 (5)
Serum creatinine, mg/dl	0.95 ± 0.31	1.30 ± 0.34
Measured 24-hr creatinine clearance, ml/min	53.0 ± 12.4	52.5 ± 12.9
Height, cm	158.0 ± 6.4	172.0 ± 6.1
Weight, kg	61.7 ± 10.7	75.7 ± 10.1
BSA, m ²	1.64 ± 0.16	1.89 ± 0.14
BMI, kg/m ²	24.7 ± .0	25.7 ± 3.3
BMI > 30 kg/m ²		
Yes	15 (11)	13 (10)
No	125 (89)	116 (90)



Anticoagulants, Estimateurs et Risque (1)

Glomerular Filtration Rate estimated by Cockcroft-Gault formula better predicts anti-Xa levels than MDRD equation in older patients with prophylactic enoxaparin.

B. Dufour et al. The Journal of Nutrition, Health and Aging, 2012



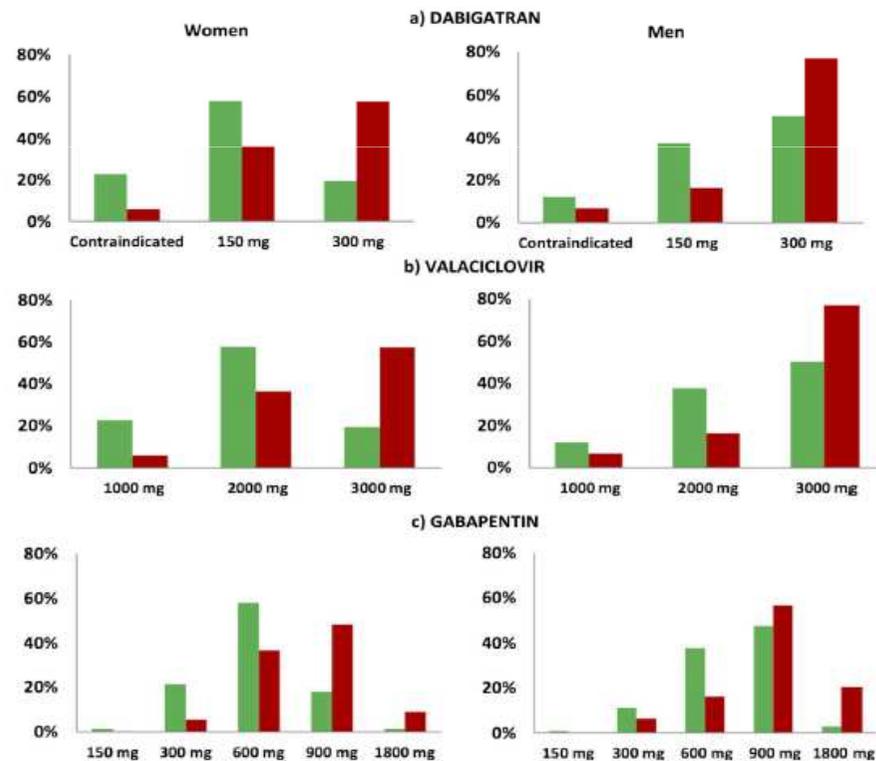
Pearson's correlations between anti-Xa activity and GFR estimation

Anticoagulants, Estimateurs et Risque (2)

Renal function estimations and dose recommendations for dabigatran, gabapentin and valaciclovir: a data simulation study focused on the elderly.

A. Hellden et al. BMJ, 2012

Figure 2 (A–C) Data simulation of recommended daily doses for dabigatran (A), valaciclovir (B) and gabapentin (C) in relation to renal function by the Cockcroft-Gault formula (green staples) and the abbreviated modification of diet in renal disease (MDRD4) formula (red staples) in 790 individuals aged 65 years and older in Sweden. Dose recommendations by the MDRD4 formula will result in significantly higher doses, particularly in women. As an example, 19% (82) of the female participants would receive an ordinary dose (300 mg) of dabigatran if the Cockcroft-Gault equation with uncompensated P-creatinine would be used when estimating renal function, compared to 59% (259) with the MDRD4 formula (A). Recommended daily dose for gabapentin is in general in a range 900–3600 mg if creatinine clearance is higher than 80 ml/min. We have chosen to show half of the maximum recommended dose in each *stratum*.



CONTRE-ARGUMENTAIRE

CONTRE-ARGUMENTAIRE

1- La formule de Cockcroft-Gault n'a pas été développée à partir d'une CREATININE STANDARDISEE

- MDRD, ré-exprimée pour être utilisée avec CREAT-IDMS
- CKD-EPI, d'emblée développée avec CREAT-IDMS
- Théoriquement, C-G devrait être ré-exprimée (impossible)

(OUI, mais...

FLAMANT, SCHAFFNER, etc... ont des données Cockcroft-Gault-IDMS finalement assez rassurantes, notamment chez la personne âgée)

2- La formule de Cockcroft-Gault n'a pas été développée à partir d'une CREATININE STANDARDISEE -bis

Pour un même patient, le DFG estimé par un C-G en 1990 (Jaffe, non IDMS) peut-être (très) différent d'un C-G version 2013 (enzymatique, IDMS)

Quelle est la pertinence en 2013 d'une recommandation d'ajustement de doses faite sur un C-G il y a 10, 20, 30, ans?

3- La formule de Cockcroft-Gault sous-estime le DFG EN MOYENNE

Ce qui est vrai en moyenne à l'échelle d'une population ne l'est pas forcément pour chaque individu...

En matière d'évaluation du risque, les objectifs du clinicien ne sont pas ceux de l'épidémiologiste

INDIVIDU vs POPULATION

4- Enjeu « politique »: un message audible est un message simple

Un estimateur pour le dépistage en population générale

Un estimateur pour le suivi de la MRC

Un estimateur pour le patient transplanté

Un estimateur pour le plus de 75 ans

Un estimateur pour le sud-coréen,

Etc...

.....QUID de mon patient sud-coréen, de 77 ans,
transplanté rénal...?

SOLUTIONS

SOLUTIONS

SOLUTION (1): « tout revoir »



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

TEXTE COURT DU RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

**Évaluation du débit de filtration glomérulaire
et du dosage de la créatininémie
dans le diagnostic de la maladie rénale chronique
chez l'adulte**

Décembre 2011

La HAS attire l'attention sur les difficultés liées au calcul des posologies des médicaments dont les résumés des caractéristiques du produit (RCP) mentionnent une adaptation des posologies en fonction de la clairance de la créatinine estimée avec la formule de CG. Il serait souhaitable de revoir les RCP pour permettre d'adapter les posologies des médicaments en fonction du DFG estimé par l'équation CKD-EPI.

D'accord, mais comment?

SOLUTION (2): « tout va bien »

Am J Kidney Dis. 2009 July ; 54(1): 33–42. doi:10.1053/j.ajkd.2009.03.008.

Comparison of Drug Dosing Recommendations Based on Measured GFR and Kidney Function Estimating Equations

Lesley A Stevens, MD MS¹, Thomas D Nolin, PharmD PhD², Michelle M. Richardson, PharmD¹, Harold I. Feldman, MD, MSCE³, Julia B Lewis, MD⁴, Roger Rodby, MD⁵, Raymond Townsend, MD³, Aghogho Okparavero, MBBS MPH¹, Yaping (Lucy) Zhang, MS¹, Christopher H Schmid, PhD¹, and Andrew S Levey, MD [on behalf of on behalf of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)]^{1,*}

¹Tufts Medical Center, Boston, MA

²University of Pittsburgh School of Pharmacy, Pittsburgh, PA

³University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA

⁴Vanderbilt University, Nashville, TN

⁵Rush University Medical Center, Chicago, IL

Simulation sur 5504 sujets de CKD-EPI avec 15 médicaments à ajuster (selon FDA): enoxaparin, eptifibatide, ranitidine, acyclovir, atenolol, cefazoline, digoxin, levofloxacin, tenofovir, tramadol, allopurinol, gabapentin, sotalol, disopyramide, lamivudine.

- Concordance MDRD et CG en terme de classification: 78% MDRD et CG_{IW} : 75%
- Par rapport à MDRD: CG prédit catégorie de fonction rénale plus haute dans 3% et plus basse dans 22%
- Concordance en terme de dosage entre MDRD et CG : 89%

QUID de la personne âgée?

SOLUTION (3): « tout désindexer »

- F GUERBER – proposition sous l'égide de la SFBC

<http://www.kidney-international.org>

© 2013 KDIGO

Drug dosing should be based on GFR which is not adjusted for BSA. The effect of drug dosing based on GFR adjusted for BSA compared to GFR unadjusted for BSA has not been studied rigorously and more precise recommendations are not available.

SOLUTION (4): « tout reconsidérer »

- « Le Cockcroft n'est pas plus mauvais que MDRD/CKD- EPI chez la personne âgée »

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

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

BIS = Berlin Initiative Study; BSA = body surface area; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology; CysC = cystatin C; eGFR = estimated glomerular filtration rate; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease; mGFR = measured glomerular filtration rate; NA = not applicable; P₁₅ = number of participants with percentage difference at most 15%; P₃₀ = the number of participants with percentage difference at most 30%.

* Bias was defined as difference between eGFR and mGFR for each equation. Mean, SD, median, and quartiles refer to these differences.

† P₃₀ and P₁₅ refer to percentage differences [(eGFR - mGFR) / mGFR × 100].

‡ P values refer to the sign test (2-sided), comparison of total misclassified participants in BIS1 (upper part) and BIS2 (lower part).

§ Standardized cystatin C values were converted by formula (-0.105 + 1.13 × cystatin C) before being used for the equations CysC2 and CysC3 (Appendix 2, available at www.annals.org).

En conclusion....

Tout reste à faire!