

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNÉE 2015

THÈSE N°

Estimation du Débit de Filtration Glomérulaire par un modèle bayésien de la clairance plasmatique de l'inuline

Etude DFGBay

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 décembre 2015

par

Marie ESTEBE LECOMTE

Née le 7 novembre 1985, à Toulouse

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Mme le Professeur Marie ESSIG Présidente
M. le Professeur Jean-Claude ALDIGIER Juge
M. le Docteur Julien ALLARD Directeur de thèse
M. le Professeur Pierre MARQUET Juge
Mme le Professeur Annick ROUSSEAU Juge

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNÉE 2015

THÈSE N°

**Estimation du Débit de Filtration Glomérulaire par un
modèle bayésien de la clairance plasmatique de
l'inuline**

Etude DFGBay

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 décembre 2015

par

Marie ESTEBE LECOMTE

Née le 7 novembre 1985, à Toulouse

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Mme le Professeur Marie ESSIG Présidente

M. le Professeur Jean-Claude ALDIGIER Juge

M. le Docteur Julien ALLARD Directeur de thèse

M. le Professeur Pierre MARQUET Juge

Mme le Professeur Annick ROUSSEAU Juge

Le 1^{er} septembre 2015

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

ASSESEURS : Monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU
Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ABOYANS Victor (CS)	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (SUR. 31.08.2016)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (CS)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (SUR. 31.08.2016)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S.)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe (CS)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (CS)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (CS)	O.R.L.
BORDESSOULE Dominique (CS)	HEMATOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (CS)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (CS)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COGNE Michel (CS)	IMMUNOLOGIE

CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe (C.S.)	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry (CS)	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S.)	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (CS)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe (SUR. 31.08.2018) (C.S.)	UROLOGIE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie (CS)	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure (CS)	MEDECINE INTERNE
FEUILLARD Jean (CS)	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent (CS)	CHIRURGIE INFANTILE
GAINANT Alain (SUR. 31.08.2017)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (CS)	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (CS)	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE

MARQUET Pierre (CS)	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris (CS)	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques (CS)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (C.S.)	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie (CS)	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François (CS)	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile (CS)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves (C.S.)	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves (C.S.)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
SAUTEREAU Denis (CS)	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck (CS)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE , DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard (SUR. 31.08.2018)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (SUR. 31.08.2018) (CS)	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis (CS)	ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE
VERGNENEGRE Alain (CS)	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE

VINCENT François (CS)	PHYSIOLOGIE
VIROT Patrice (SUR. 31.08.2016)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (C.S)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
------------------	---

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
CHABLE Héléne	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MURAT Jean-Benjamin	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DES MEDECINE GENERALE

DUMOITIER Nathalie

MEDECINE GENERALE

PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

MENARD Dominique

MEDECINE GENERALE

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule

MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul

du 01.09.2015 au 31.08.2017

MERLE Louis

du 01.09.2015 au 31.08.2017

MOULIES Dominique

du 01.09.2015 au 31.08.2017

VALLAT Jean-Michel

du 01.09.2014 au 31.08.2017



Le 1^{er} novembre 2015

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BLANC Philippe	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
CHUFFART Etienne	ANATOMIE
DONISANU Adriana	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
FAYE Piere-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE
KASPAR Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LEGRAS Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MANCIA Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MATHIEU Pierre-Alain	ANATOMIE (Service d'Orthopédie-Traumatologie)
OLOMBEL Guillaume	IMMUNOLOGIE
SERENA Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ARDOUIN Elodie	RHUMATOLOGIE
ASSIKAR Safaë	DERMATO-VERNEREOLOGIE
BIANCHI Laurent	GASTROENTEROLOGIE (A compter du 12 novembre 2015)
BORDES Jérémie	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
BOURMAULT Loïc	OPHTALMOLOGIE
BUISSON Géraldine	PEDOPSYCHIATRIE
CASSON-MASSSELIN Mathilde	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
CAZAVET Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
CHATAINIER Pauline	NEUROLOGIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
COSTE-MAZEAU Perrine	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE (SURNOMBRE du 1 ^{er} novembre 2015 au 20 février 2016)

CYPIERRE Anne	MEDECINE INTERNE A
DAIX Thomas	REANIMATION
DIJOUX Pierrick	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
DOST Laura	OPHTALMOLOGIE
EVENO Claire	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
GANTOIS Clément	NEUROCHIRURGIE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GONZALEZ Céline	REANIMATION
GSCHWIND Marion	MEDECINE INTERNE B
HOUMAÏDA Hassane	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE (A compter du 02 novembre 2015)
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE
KENNEL Céline	HEMATOLOGIE
LACORRE Aymeline	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAVIGNE Benjamin	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LE BIVIC Louis	CARDIOLOGIE
LE COUSTUMIER Eve	MEDECINE INTERNE A
LEGROS Emilie	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LERAT Justine	O.R.L.
MARTIN Sylvain	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
MATT Morgan	MALADIES INFECTIEUSES
MESNARD Chrystelle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MONTCUQUET Alexis	NEUROLOGIE
PAPON Arnaud	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
PETITALOT Vincent	CARDIOLOGIE
PONTHIER Laure	PEDIATRIE
ROGER Thomas	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
SAINT PAUL Aude	PNEUMOLOGIE

SCOMPARIN Aurélie

O.R.L.

TAÏBI Abdelkader

CANCEROLOGIE

TRIGOLET Marine

PEDIATRIE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

RUDELLE Karen

CHEF DE CLINIQUE ASSOCIE – MEDECINE GENERALE

(du 1^{er} novembre 2015 au 31 octobre 2016)

LAUCHET Nadège

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin

CHIRURGIE INFANTILE

(du 1^{er} mai 2015 au 30 avril 2019)

CROS Jérôme

ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

(du 1^{er} mai 2014 au 31 octobre 2018)

Remerciements

*A Jean-Christophe,
Carrément ! ;-)*

*A Romance,
Parce que tu éclates de rire, et la Terre s'arrête de tourner.*

*A mon père,
« Ce héros au regard si doux... » L'histoire continue,
Trouve en cette thèse le témoignage de ma profonde admiration.*

*A ma mère,
Ta douceur et ton inaltérable confiance en moi me guident au quotidien.*

*A mon frère Romain,
Très fière de l'homme que tu deviens.*

*A Caroline,
La gentillesse incarnée en belle-sœur.*

*A France-Lise et Patrice,
A 6 700 km de là...mais toujours présents.*

A mes grands-parents maternels.

*A la mémoire de mes grands-parents paternels,
Vous êtes à mes côtés lors de toutes les étapes importantes de ma vie.*

- A NOTRE MAITRE, PRESIDENTE DU JURY

Madame le Professeur Marie ESSIG

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Néphrologie ; Responsable de service

C'est un honneur pour moi que vous présidiez mon jury de thèse.
Merci pour l'attention que vous portez à la formation de vos internes.
Merci aussi pour votre disponibilité et votre écoute.
Recevez l'assurance de ma profonde reconnaissance.

- A NOS MAITRES ET JUGES

Monsieur le Professeur Jean-Claude ALDIGIER

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Néphrologie

Vous m'avez accueillie en Néphrologie avec une bienveillance paternelle.
Merci d'avoir accepté de juger mon travail.
Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Pierre MARQUET

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Pharmacologie fondamentale ; Responsable de service

Malgré la charge de travail qui vous incombe, vous avez accepté de juger ma thèse et je vous en remercie.
Merci aussi d'avoir permis la réalisation du projet DFGBay.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma sincère reconnaissance.

Madame le Professeur Annick ROUSSEAU

Professeur des Universités,
UMR 850 - INSERM Limoges

La modélisation fait partie de vos domaines d'expertise et vous me faites l'honneur de juger mon travail.
Soyez en remerciée et recevez l'assurance de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Julien ALLARD

Praticien Hospitalier,
Néphrologie

Tu es le directeur de thèse dont tout le monde rêve. Ce travail aura constitué un fil rouge de plus de 3 ans. Malgré les multiples embûches, tu as toujours été très disponible, pédagogue, plein d'enthousiasme et de bonne humeur. Merci pour tout.

Merci à tous ceux qui ont rendu ce travail possible :

Aux 30 patients inclus dans le protocole, qui nous ont fait confiance.

Aux infirmières du CIC : Isabelle et Roseline ainsi qu'à Catherine, Stéphanie et Magalie de l'HDJ de Néphrologie pour leur rigueur dans la réalisation pratique du protocole. Sans oublier Yolande, le soleil de l'HDJ.

Au Dr Jean-Baptiste Woillard. Mille fois merci Jean-Baptiste. Les choses devaient être simples et il en a été tout autrement... C'est l'histoire de la physiologie rénale ça ! Ta participation à ce travail n'était pas prévue à ton agenda mais tu as été extrêmement patient et disponible. Je t'en suis vraiment profondément reconnaissante. Merci.

Au service de Pharmacologie de Limoges et à tous ceux qui travaillent pour que le dosage du Calcium édétate de sodium soit un jour possible au CHU de Limoges

Au Dr Stéphane Paul et à Alice Chanavat du Laboratoire d'Immunologie de Saint-Etienne pour leur implication dans le dosage de l'inuline.

Au CHU de Limoges pour son soutien technique et financier.

Au Conseil Régional du Limousin également pour son soutien financier.

Merci aux **médecins et au personnel paramédical** des services de **Néphrologie**, de **Médecine Interne B**, de **Réanimation polyvalente** et de **Maladies Infectieuses** du CHU de Limoges ainsi que des services de **Néphrologie du CH de Brive et du CHU de Pointe-à-Pitre** pour avoir guidé mes pas d'internes pendant ces quatre dernières années.

Merci à tous mes **co-internes**, avec une mention particulière pour Zora, dynamique et pétillante, prête à donner de sa personne.

A Lola, Alban et Gabriel, en souvenir des années d'externat et de ces samedis soir qui nous permettaient de décompresser. Vivement que nous puissions recommencer !

A Sylvain et Amandine. La Dream Team ne fait que commencer !

A Anne-Laure, la force tranquille. Tout simplement.

A Emilie, tour à tour la blonde avec une chaussure noire, la jumelle de Bridget Jones ou du Docteur Queen, le témoin au grand sac, mais toujours la petite blonde au grand cœur.

A Cissou mon artiste ariégeoise devenue parisienne (mais toujours ariégeoise !), pleine de fantaisie.

Droits d'auteurs



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** » disponible en ligne <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Plan

Introduction

1. Généralités

- 1.1. Fonctions rénales
- 1.2. Débit de Filtration Glomérulaire
- 1.3. Méthodes d'estimation du DFG
- 1.4. Méthodes de mesure du DFG

2. Matériel et méthodes

- 2.1. Population étudiée
- 2.2. Traceur étudié
- 2.3. Schéma de la recherche
- 2.4. Aspects réglementaires
- 2.5. Dosages
- 2.6. Modèle Bayésien
- 2.7. Aspects statistiques

3. Résultats

- 3.1. Population
- 3.2. Objectif principal : DFGBay versus clairance rénale à l'équilibre de l'inuline
- 3.3. Objectifs secondaires : Formules d'estimation versus clairance rénale à l'équilibre de l'inuline
- 3.4. Simulations
- 3.5. Tolérance

4. Discussion

- 4.1 Objectif principal : DFGBay versus clairance rénale à l'équilibre de l'inuline
- 4.2 Modèle bayésien de la clairance plasmatique du Calcium édétate de sodium
- 4.3 Objectifs secondaires : Formules d'estimation versus clairance rénale à l'équilibre de l'inuline

Conclusion

Références bibliographiques

Liste des abréviations

ADH : Hormone anti-diurétique
AIC : Akaike Information Criterion
ALD : Affection de Longue Durée
ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
BIC : Bayesian Information Criterion
BIS : Berlin Initiative Study
BMI : Body Mass Index
CIC : Centre d'Investigation Clinique
CKD - EPI : Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration
Cl : Clairance
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
DFGBay : Modèle Bayésien de la Clairance Plasmatique de l'inuline
DSR : Débit Sanguin Rénal
EPO : Erythropoïétine
FF : Fraction de Filtration
HAS : Haute Autorité de Santé
HDJ : Hôpital De Jour
HTA : HyperTension Artérielle
IDMS : Spectrométrie de Masse avec Dilution Isotopique
ICC : Coefficient de corrélation intra-classe
IMC : Indice de Masse Corporelle
IRC : Insuffisance Rénale Chronique
IVL : Intra-Veineuse Lente
KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes
KDOQI : Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
ke : Constante de vitesse d'élimination
Kf : Coefficient de filtration capillaire glomérulaire
MBG : Membrane Basale Glomérulaire
MDRD : Modification of Diet of Renal Disease
ME% : Ecart à la Moyenne
MRC : Maladie Rénale Chronique
PAM : Pression Artérielle Moyenne
PTH : Hormone Parathyroïdienne
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
REIN : Réseau d'Epidémiologie et d'Information en Néphrologie
RMSE : Root Mean Square Error
SC : Surface Cutanée
Vd : Volume de distribution

Introduction

La Maladie Rénale Chronique (MRC) est un problème de santé publique en France et plus globalement dans l'ensemble des pays développés. La prévalence de la MRC est très difficile à évaluer car elle est silencieuse jusqu'à un stade avancé de son évolution. Sa prévalence augmente comme toutes les pathologies associées aux facteurs de risque cardio-vasculaires et au vieillissement de la population. En France, le registre REIN (Réseau d'Epidémiologie et d'Information en Néphrologie) a pour but de décrire en détail l'incidence et la prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale ainsi que les caractéristiques des patients traités, les modalités et la qualité du traitement. D'après le dernier registre REIN paru en mars 2015 (1), en 2013, 10 097 nouveaux patients avaient débuté la dialyse, 2 720 patients dialysés avaient été greffés et 354 patients avaient bénéficié d'une greffe rénale préemptive. L'incidence brute globale de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée était donc de 160 par million d'habitants en 2013, supérieure à celle du premier rapport REIN de 2002, qui était de 128 par million d'habitants (sur 4 régions pionnières : Auvergne, Limousin, Lorraine et Rhône-Alpes). La prévalence brute globale de l'insuffisance rénale chronique terminale en 2013 était de 1 163 par million d'habitants. Les 2 principales causes d'insuffisance rénale terminale sont la néphropathie vasculaire liée à l'Hypertension Artérielle (HTA) (26 % des cas) et la néphropathie diabétique (22 % des cas). D'après le rapport REIN de 2013 (1), à l'initiation du traitement de suppléance, plus d'un malade sur deux avait au moins une comorbidité cardio-vasculaire et 42 % avaient un diabète (diabète de type 2 dans 94 % des cas). L'augmentation du nombre de patients relevant d'un traitement de suppléance, qu'il s'agisse de dialyse ou de transplantation rénale, entraîne avec elle l'augmentation des dépenses annuelles de santé. Selon l'évaluation médico-économique de la Haute Autorité de Santé (HAS) sur les stratégies de prise en charge de la MRC parue en 2010 (2), le coût global de la prise en charge de la MRC était de plus de 4 milliards d'euros dont plus des trois quarts concernaient la seule prise en charge en hémodialyse.

L'évaluation de la fonction rénale est un paramètre primordial de la prise en charge du patient insuffisant rénal chronique. Ainsi, en France, les recommandations de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) de 2002 sur la prise en charge de l'IRC (3), complétées par le guide ALD (Affection de Longue Durée) de la HAS de 2007 pour la prise en charge des insuffisants rénaux chroniques (4) sont basées sur les stades d'IRC. Les recommandations internationales (Kidney Disease Improving Global Outcomes ; KDIGO) et américaines (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative ; KDOQI) (5) reposent également sur ces stades. En pratique clinique quotidienne, les suivis de l'anémie (6), de l'HTA (7), du diabète (8), des dyslipidémies (9) ou du bilan phospho-calcique (10) dépendent de ces recommandations.

La classification de la MRC en stades a d'autres implications cliniques telles que la préparation du traitement de suppléance, l'adaptation posologique des médicaments afin d'éviter

des effets indésirables ou encore l'évaluation du risque de certains examens complémentaires néphrotoxiques notamment ceux nécessitant l'injection de produits de contraste iodés.

Enfin, diagnostiquer précocement la maladie rénale chronique est capital afin de mettre en place des stratégies de néphroprotection pour retarder ou éviter le stade terminal.

Différentes classifications se sont succédé afin de préciser le stade de la MRC (11).

Ce sont les classifications de l'ANAES en 2002, des KDOQI en 2002, des KDIGO en 2005 améliorées par la suite par la classification KDIGO en 2010 et en 2012 (qui intègre aussi le Ratio Albuminurie / Créatininurie). Toutes ces classifications reposent sur le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG). La MRC comprend 5 stades selon le degré de réduction du DFG.

En pratique clinique quotidienne, le DFG est évalué grâce à des formules d'estimation à partir du dosage de la créatinine plasmatique. Cependant, ces formules sont imprécises. La formule du MDRD, qui est la plus utilisée à l'heure actuelle, aboutit à une classification du stade de MRC erronée dans environ 30 % des cas (12).

Lorsque la connaissance du DFG exact est nécessaire à la prise en charge médicale du patient, il existe des méthodes, non plus d'évaluation, mais de mesure du DFG. La clairance rénale à l'équilibre de l'inuline est considérée comme le Gold Standard. D'autres traceurs sont utilisés : des radiopharmaceutiques (tels que le $^{51}\text{Cr-EDTA}$, le $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$, le $^{125}\text{I-iodohalamate}$) ou encore des produits de contraste iodés tels que l'iohexol. Cependant, toutes ces méthodes sont réservées à des services d'explorations spécialisés. Elles sont contraignantes, coûteuses et difficilement accessibles.

Ce travail est justifié par le besoin de développer des techniques fiables, simples, moins coûteuses et donc plus accessibles de l'évaluation du Débit de Filtration Glomérulaire.

1. Généralités

1.1. Fonctions rénales

1.1.1. Fonction excrétrice

1.1.1.1. Rappels anatomiques

Les reins sont deux organes en forme de haricots aplatis (face interne concave, face externe convexe) lisses, de couleur rouge-brun. Leurs poids varient en fonction de la surface corporelle de l'individu (100-150 grammes) et ils mesurent environ 12 cm de grand axe. Ils sont situés dans une loge cellulo-adipeuse de part et d'autre de la colonne vertébrale, sous les dernières côtes, dans le rétro-péritoine. Le rein droit est situé plus bas que le rein gauche du fait du volume sus-jacent occupé par le foie. Ils sont coiffés par les surrénales. Le hile est une structure localisée au niveau du bord médial de chaque rein, correspondant à l'entrée de l'artère rénale et à la sortie de la veine rénale, des lymphatiques et de l'uretère.

Le tissu interstitiel rénal est composé de deux parties distinctes : la corticale qui est périphérique et la médullaire qui est la zone centrale (figure 1). Le cortex rénal est la zone de filtration glomérulaire. Elle comporte deux parties : la portion contournée du cortex qui correspond au cortex superficiel, au contact de la capsule rénale et la portion radiée du cortex qui s'insinue en profondeur entre les pyramides de Malpighi où elle prend le nom de colonne de Bertin (ou colonne rénale). La médullaire est composée d'une série de structures coniques : les pyramides de Malpighi (ou pyramides médullaires). La base des pyramides est en contact avec la partie interne de la portion contournée du cortex tandis que leurs sommets (appelés papilles) sont dirigés vers les calices. Les rayons médullaires, aussi appelés pyramides de Ferrein, sont des irradiations de la médullaire dans la portion radiée du cortex. Les zones de cortex entre les rayons médullaires forment le labyrinthe.

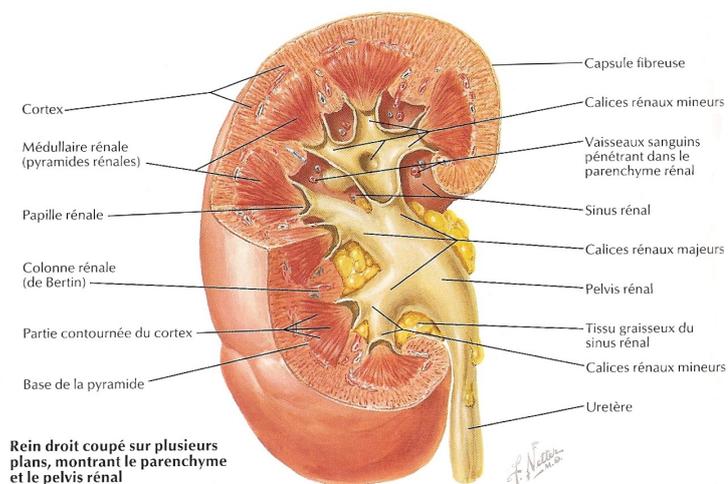


Figure 1 : Structure anatomique du rein droit (Atlas d'anatomie humaine, 3^{ème} édition- planche 321- Frank H. Netter, MD)

1.1.1.2. Rappels d'histologie rénale

1.1.1.2.1. Néphron

Le néphron est l'unité structurelle et fonctionnelle du rein. Le capital néphronique est variable entre les individus, estimé à environ un million de néphrons par rein pour un individu sain. Un néphron est constitué de deux parties : un corpuscule rénal et un tube rénal.

Corpuscule rénal

Le corpuscule rénal (figure 2) comprend lui-même deux parties : le glomérule et la capsule de Bowman.

Glomérule

Le glomérule est une sphère mesurant 150 à 250 μm de diamètre, située dans le cortex et pourvue de deux pôles : un pôle urinaire et un pôle vasculaire. Au pôle vasculaire, pénètre l'artériole afférente qui se divise en quatre à huit artérioles qui donnent naissance à une vingtaine d'anses capillaires. Les capillaires sont anastomosés, fenêtrés et disposés autour d'un axe appelé tige mésangiale. Ils forment le flocculus puis se rejoignent pour former l'artériole efférente. Au niveau du pôle urinaire s'insère également le tube contourné proximal.

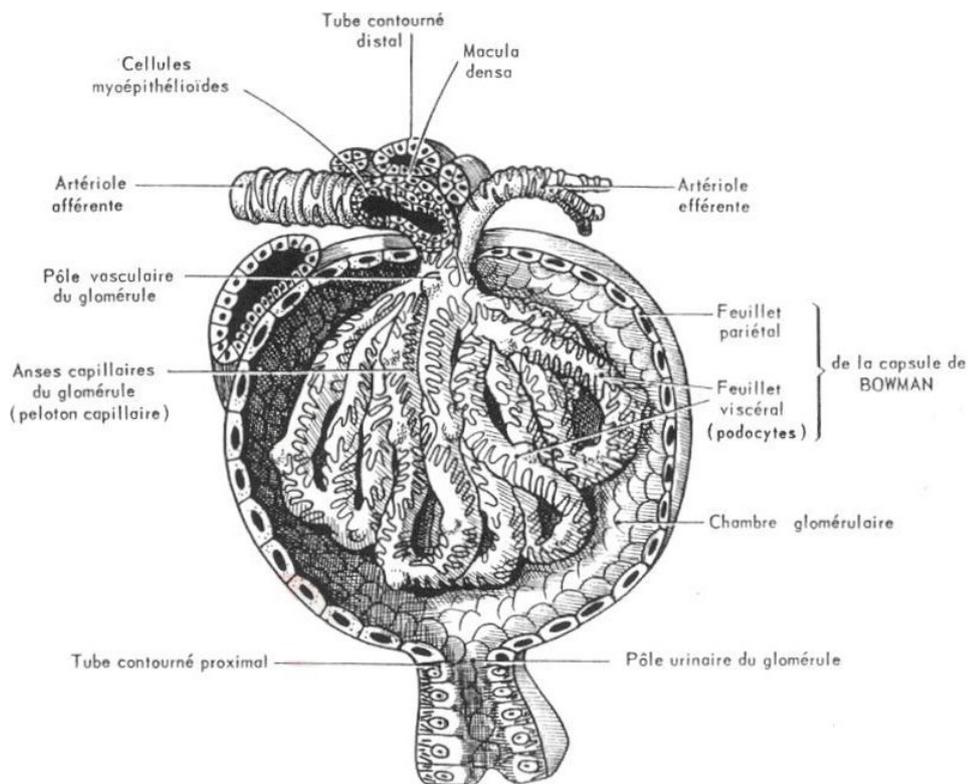


Figure 2 : Représentation schématique d'un corpuscule rénal sectionné en deux (d'après Bloom et Fawcett en 1968)

Un lobule glomérulaire (figure 3) comprend quatre éléments : le mésangium intra-glomérulaire, les cellules endothéliales, les podocytes et la Membrane Basale Glomérulaire (MBG).

Le mésangium intra-glomérulaire est constitué de cellules mésangiales et de matrice mésangiale. Les cellules mésangiales intra-glomérulaires sont au nombre d'une à trois par axe mésangial. Elles possèdent des propriétés contractiles (cellules musculaires lisses, péricytes) permettant de moduler la surface d'échange du glomérule et donc la filtration glomérulaire. Elles ont également des capacités d'endocytose (nombreux lysosomes). La matrice mésangiale constitue l'axe du lobule autour duquel s'enroulent les capillaires (tige mésangiale). Elle est formée majoritairement de fibrilles et constitue le tissu de soutien du glomérule.

Les noyaux des cellules endothéliales des capillaires glomérulaires sont au contact direct du mésangium. Le reste de la cellule a un cytoplasme fin, fenêtré et perméable aux macromolécules plasmatiques.

Les podocytes sont des cellules épithéliales volumineuses en forme de pieuvre. Leur corps est globuleux et ils présentent des prolongements cellulaires qui donnent naissance aux pédicelles. Ces derniers sont interdigités, reposent sur la MBG et forment les fentes de filtration.

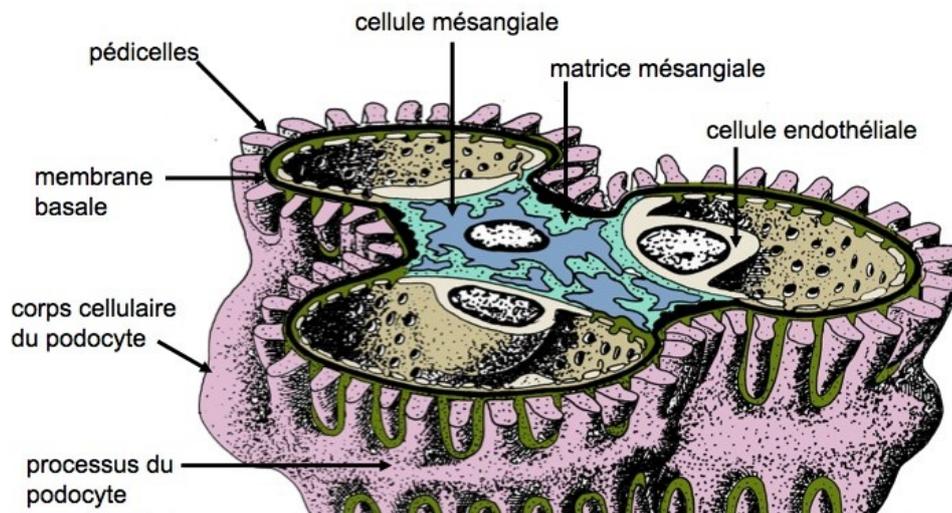


Figure 3 : Coupe schématique d'un lobule glomérulaire
(Physiologie rénale et désordres hydro-électrolytiques. Paris, Hermann, 1992 : 7)

La MBG sépare les capillaires et les cellules mésangiales des podocytes. Elle a une structure très complexe, constituée principalement de collagène IV, de glycoprotéines non-collagéniques (notamment la laminine) et de protéoglycanes. Elle est en continuité avec la basale

des cellules endothéliales artériolaires au pôle vasculaire et avec la basale du tube proximal au pôle urinaire.

Capsule de Bowman

La capsule de Bowman constitue l'enveloppe du glomérule. Elle comprend un feuillet pariétal et un feuillet viscéral qui se réfléchissent l'un dans l'autre au niveau du pôle vasculaire du glomérule. Le feuillet pariétal est constitué d'un épithélium pavimenteux simple continu avec l'épithélium du début du tube contourné proximal. Le feuillet viscéral est constitué de podocytes. L'espace entre les deux feuillets forme la chambre urinaire, aussi appelée chambre glomérulaire, où l'urine primitive est recueillie.

Le glomérule constitue le filtre rénal avec trois filtres différents montés en série qui forment la barrière de filtration glomérulaire. Les capillaires fenêtrés retiennent les éléments figurés du sang, la membrane basale glomérulaire s'oppose au passage des très grosses molécules et enfin les diaphragmes des fentes de filtration, entre les pédicelles, s'opposent au passage des petites molécules.

La quasi-totalité du débit sanguin rénal (qui correspond à 20 % du débit cardiaque) passe dans les capillaires glomérulaires puis à travers la barrière de filtration glomérulaire. L'urine primitive est obtenue par ultrafiltration passive du plasma à travers la barrière de filtration glomérulaire. Le filtre glomérulaire est sélectif selon la taille, la charge et la conformation de la substance. La perméabilité est nulle pour les molécules de plus de 60 kDa (comme albumine) et maximale pour les petites molécules de moins de 10 kDa (inuline, créatinine, urée). La perméabilité est par ailleurs meilleure pour les protéines cationiques que pour les protéines anioniques.

L'ultrafiltrat, c'est-à-dire l'urine primitive, a une composition très proche de celle du plasma à l'exception des éléments figurés du sang, des protéines (sauf pour les plus petites) et des substances liées aux protéines (calcium, acides gras, certains médicaments...). La filtration glomérulaire est de l'ordre de 120 ml/min, ce qui signifie que chaque jour, environ 180 litres d'ultrafiltrat plasmatique sont produits.

Tout le long du tube rénal, l'urine primitive subit des ajustements dans sa composition qui déterminent la composition de l'urine finalement excrétée. En effet, l'urine primitive est réabsorbée à 99 % lors de son passage dans les segments tubulaires successifs grâce aux mécanismes de sécrétion et de réabsorption tubulaires qui aboutissent à l'élaboration d'environ 1,5 litre d'urine par jour.

1.1.1.2.2. Tube rénal

Le tube rénal comprend quatre segments : le tube rénal proximal, l'anse de Henlé, le tube rénal distal et le tube collecteur.

Le tube rénal proximal est la portion tubulaire la plus longue du néphron. Sa portion initiale, nommée tube contourné proximal, est pelotonnée au contact du glomérule dans le labyrinthe. Dans le rayon médullaire chemine la portion droite du tube proximal, aussi appelée branche descendante large de l'anse de Henlé. Les cellules du tube contourné proximal sont cubiques, hautes, avec un noyau ovalaire en position basale et riches en mitochondries et en organites. Elles sont caractérisées par une bordure en brosse au niveau de leur versant luminal. Le rôle principal des cellules du tube contourné proximal est la réabsorption de l'eau et de la majorité des substances dissoutes ultrafiltrées par le glomérule : des électrolytes (Na^+ , K^+ , Cl^-), du bicarbonate de sodium ou encore des substances organiques (glucose, acides aminés, lactates et vitamines). Ces cellules ont également des capacités d'endocytose de la majorité de la faible quantité de protéines filtrée. La réabsorption du sodium y est massive et iso-osmotique (65 % du sodium filtré). Ainsi, 75 % du volume d'urine primitive est réabsorbé à la fin du tube contourné proximal.

L'anse de Henlé est constituée d'une branche large descendante (tube droit proximal), d'une branche descendante, d'une branche ascendante et d'une branche large ascendante (tube droit distal). Les deux branches ont une perméabilité différente à l'eau. La branche descendante est perméable à l'eau selon un gradient osmotique mais imperméable au NaCl . Quant à la branche ascendante, elle est imperméable à l'eau mais perméable au Cl^- par un transport actif (NaK2Cl) qui entraîne avec lui le sodium. Ces mouvements d'eau et de NaCl aboutissent à la création d'un gradient osmotique cortico-papillaire. Plus l'anse de Henlé est longue, plus le gradient cortico-papillaire est important et plus le pouvoir de concentration des urines est élevé.

Le tube contourné distal comporte des cellules plus cubiques que celles du tube contourné proximal. Leur noyau est rond et en position apicale. Le tube contourné proximal se jette dans un tube collecteur (commun à plusieurs néphrons). Le tube collecteur comprend deux types de cellules : les cellules principales et les cellules intercalaires. Le tube distal et le tube collecteur participent à une régulation fine de la composition électrolytique grâce à la réabsorption du sodium et la sécrétion du potassium et des ions H^+ dans les cellules principales, sous le contrôle de l'aldostérone. Le tube contourné distal participe également à l'équilibre acido-basique (sécrétion de NH_3 et d' H^+) à partir du métabolisme de la glutamine des cellules tubulaires intercalaires. Le tube distal est quasiment imperméable à l'eau. Quant à la perméabilité du tube collecteur, elle varie selon son imprégnation en ADH (il devient perméable en présence d'ADH).

1.1.2. Fonctions endocrines du rein

1.1.2.1. Erythropoïétine (EPO)

L'EPO est une hormone circulante qui est un facteur de croissance des précurseurs des globules rouges dans la moelle. Le rein est le principal lieu de production de l'EPO chez l'adulte par des fibroblastes du cortex et de la médullaire externe.

1.1.2.2. 1-25 dihydroxycholécalférol

Le rein intervient dans l'hydroxylation de la forme inactive de la vitamine D (25-hydroxycholécalférol) par la 1 α -hydroxylase (enzyme exprimée par les cellules tubulaires proximales). La vitamine D active (ou 1-25 dihydroxycholécalférol) entraîne une augmentation de l'absorption intestinale et de la réabsorption tubulaire rénale de calcium ainsi que de la résorption osseuse mais elle inhibe la sécrétion d'hormone parathyroïdienne (PTH).

1.1.2.3. Substances vasoactives

1.1.2.3.1. Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

La rénine est synthétisée par les cellules granulaires de l'artériole afférente et est libérée dans l'interstitium en cas de diminution de la pression de perfusion artérielle rénale, de stimulation β -adrénergique ou encore de diminution du débit de NaCl dans le tube contourné distal. La rénine permet la formation d'angiotensine I à partir de l'angiotensinogène produit par le foie. L'angiotensine I est ensuite convertie en angiotensine II par l'enzyme de conversion. L'angiotensine II entraîne la vasoconstriction de l'artériole efférente et augmente également la production d'aldostérone afin de permettre une réaugmentation de la pression artérielle.

1.1.2.3.2. Système des Prostaglandines

Les prostaglandines sont synthétisées dans le cortex et la médullaire à partir de l'acide arachidonique par la voie de la cyclo-oxygénase. Certaines sont vasodilatatrices (E2, D2, I2) entraînant une baisse des résistances des artérioles afférentes et efférentes, responsables d'une augmentation du débit sanguin glomérulaire et du débit de filtration glomérulaire. Au contraire, le thromboxane A2 est vasoconstricteur.

1.1.2.3.3. Système Kinine-Kallicréine

La Kallicréine rénale est synthétisée par les cellules tubulaires distales. Elle agit sur le kininogène pour aboutir à la formation de la bradykinine qui est vasodilatatrice (famille des kinines).

Le rein est un organe complexe. En résumé, il permet l'excrétion des déchets azotés ainsi que de substances exogènes (toxiques, médicaments). Il assure également l'équilibre hydro-électrolytique et acido-basique de l'organisme. Il a par ailleurs des fonctions endocrines qui participent au contrôle de la pression artérielle, à l'érythropoïèse ainsi qu'au métabolisme phospho-calcique. Les fonctions rénales sont multiples. Cependant, lorsque l'on parle de la fonction rénale, on fait référence au DFG que l'on considère comme le meilleur témoin de l'ensemble des fonctions rénales.

1.2. Débit de Filtration Glomérulaire

Le DFG correspond au volume de plasma filtré à travers la barrière de filtration glomérulaire par unité de temps. Il dépend du nombre de néphrons fonctionnels et de la valeur du DFG par néphron.

La Maladie Rénale Chronique comprend 5 stades, définis selon le degré de réduction du DFG et le ratio protéinurie sur créatininurie (Figure 4) (13). Rapportée à la surface corporelle, la valeur de DFG maximale au cours de la vie est en moyenne, en présence de 2 reins, de 120 ml/min/1.73m². Le vieillissement est associé à une perte fonctionnelle rénale. Il n'existe pas à ce jour de valeur de référence du DFG chez le sujet âgé. On estime la perte fonctionnelle rénale à 1ml/min/1.73m²/an après 40 ans.

Evaluation du risque par DFGe et protéinurie (KDIGO 2009)				Stade de protéinurie, description et valeurs (mg/mg)				
				A1		A2		A3
				Optimal et normal-haut		haut		Très haut et néphrotique
				<0.01	0.01-0.029	0.03-0.29	0.3-1.99	≥ 2
DFGe, stades, description et valeurs	G1	Haut et optimal	> 105	Green	Green	Yellow	Orange	Red
			90-104	Green	Green	Yellow	Orange	Red
	G2	Moyen	75-89	Green	Green	Yellow	Orange	Red
			60-74	Green	Green	Yellow	Orange	Red
	G3a	Moyen à modérée	45-59	Yellow	Yellow	Orange	Red	Red
	G3b	Modéré à sévère	30-44	Orange	Orange	Red	Red	Red
	G4	Sévère	15-29	Red	Red	Red	Red	Red
G5	IRT	<15	Red	Red	Red	Red	Red	

Figure 4 : Stades de la MRC (KDIGO 2009)

1.2.1. Déterminants physiques du DFG

La filtration glomérulaire est un processus unidirectionnel et passif sous l'effet de la pression nette de filtration.

La pression nette de filtration dépend de plusieurs facteurs dont les trois plus importants sont la pression hydrostatique, la pression oncotique et la nature même du filtre déterminée par le coefficient de filtration capillaire glomérulaire (Kf). La pression hydrostatique est mécanique : elle entraîne un mouvement d'eau du secteur à haute pression vers le secteur à basse pression. La pression oncotique est la force osmotique induite par les protéines qui ne passent pas la barrière de filtration et qui génèrent de ce fait un mouvement d'eau du secteur le moins osmotique vers le secteur le plus osmotique.

Ces deux forces sont opposées et définissent la Pression Nette d'Ultrafiltration selon la relation suivante :

$$\text{PUF} = \text{Kf} \cdot (\Delta\text{P} - \Delta\text{Π})$$

Avec :

PUF : Pression nette d'UltraFiltration

Kf : Coefficient de filtration (constante de perméabilité de la paroi)

ΔP : Différence entre la pression hydrostatique dans le capillaire glomérulaire (PCG) et celle dans la chambre urinaire (PU)

$\Delta\text{Π}$: Différence entre la pression oncotique dans le capillaire glomérulaire (ΠCG) et celle qui siège dans la chambre urinaire (ΠU)

Le coefficient de filtration (Kf), qui détermine la perméabilité de la paroi, dépend de deux facteurs : la surface (S) (qui peut être modifiée par la contraction des cellules mésangiales en réponse notamment à l'angiotensine II et à l'ADH) et la constante de perméabilité hydraulique (K) :

$$\text{Kf} = \text{K} \cdot \text{S}$$

$$\text{Ainsi, } \text{PUF} = \text{K.S.} [(\text{PCG} - \text{PU}) - (\text{ΠCG} - \text{ΠU})]$$

En l'absence de protéines dans la chambre urinaire, la pression oncotique dans la chambre urinaire est nulle ce qui revient à $\text{PUF} = \text{K.S.}\Delta\text{P} - \text{ΠCG}$.

Or, à l'entrée du capillaire glomérulaire, la différence de pression hydrostatique est de 35mmHg (PCG = 45mmHg et PU = 10mmHg) et la pression oncotique dans le capillaire glomérulaire est de 25mmHg. La pression nette d'ultrafiltration est donc positive et est égale à 10mmHg, constituant la force motrice de la filtration.

$$\text{DFG} = \text{Kf} \times \text{Pression nette d'ultrafiltration}$$

A noter que le long du capillaire glomérulaire, la différence de pression hydrostatique reste constante du fait de la résistance artériolaire efférente. En revanche, la pression oncotique augmente progressivement du pôle afférent au pôle efférent par concentration des protéines. Lorsque la pression oncotique dans le capillaire glomérulaire devient égale à la variation de pression hydrostatique, la filtration s'arrête.

1.2.2. Régulation du DFG

Chez un sujet normal, le débit cardiaque est d'environ 5 l.min^{-1} . Le débit sanguin rénal correspond à 20 % du débit cardiaque soit environ 1 l.min^{-1} , d'où un Débit Plasmatique Rénal (DPR) d'environ 600 ml.min^{-1} . Le rein est donc l'organe le plus vascularisé, ramené à son poids. Ce débit est fondamental pour maintenir le Débit de Filtration Glomérulaire. Chez un sujet normal, 20 % du plasma qui parvient au glomérule est filtré. Cette part du débit plasmatique rénal est appelée Fraction de Filtration (FF). Ainsi, chez un sujet sain, le DFG = DPR x FF = $600 \text{ ml.min}^{-1} \times 0,2 = 120 \text{ ml.min}^{-1}$.

Rappelons que le système vasculaire rénal provient de l'aorte abdominale. Celle-ci donne naissance aux artères rénales qui se divisent en artères pré et rétro-pyéliques, elles-mêmes chacune à l'origine d'environ 5 artères segmentaires, qui donnent naissance aux artères interlobaires. Ces rameaux se divisent ensuite en artères arquées puis en artères interlobulaires et enfin en artérioles glomérulaires afférentes. De l'artériole afférente naît le réseau capillaire glomérulaire où le plasma est filtré à travers la barrière de filtration glomérulaire. Ce réseau capillaire se poursuit par une artériole, dite artériole efférente. Elle-même donne naissance à un deuxième réseau capillaire, de disposition péri-tubulaire qui se poursuit par une veinule. Le réseau veineux est ensuite parallèle au réseau artériel puis la veine rénale s'abouche dans la veine cave caudale.

Les pressions observées le long de l'arbre vasculaire rénal sont particulières (figure 5). En amont de l'artériole afférente, la pression moyenne est de l'ordre de celle qui règne dans l'aorte (100 mmHg). L'artériole afférente est responsable des résistances artérielles pré-glomérulaires. En aval, la pression diminue à 55 mmHg. Les capillaires glomérulaires sont donc soumis à une pression importante, qui reste stable tout le long des capillaires. Il existe une deuxième zone de résistance au niveau de l'artériole efférente. Dans les capillaires péri-tubulaires la pression est diminuée, proche de la pression veineuse. Ainsi, il règne une pression hydrostatique importante dans les capillaires glomérulaires, qui contribue à la Pression de Filtration Glomérulaire et donc à l'ultrafiltration. A l'opposé, les capillaires péri-tubulaires contribuent à la réabsorption.

La vasoconstriction de l'artériole afférente diminue le débit sanguin rénal et diminue la pression hydrostatique glomérulaire, ce qui entraîne une diminution du débit de filtration glomérulaire. *A contrario*, la vasoconstriction de l'artériole efférente diminue le débit sanguin rénal mais augmente la pression en amont et augmente donc la pression hydrostatique glomérulaire ce qui a pour conséquence une augmentation du débit de filtration glomérulaire.

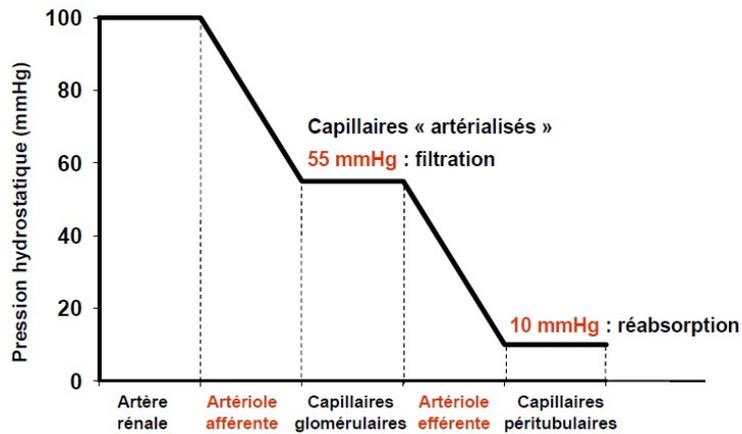


Figure 5 : Pressions régnant dans l'arbre vasculaire rénal

La régulation du débit sanguin rénal comporte deux niveaux : un niveau intrinsèque appelé autorégulation rénale et un niveau extrinsèque avec des régulations nerveuse et hormonale.

1.2.2.1. Régulation intrinsèque : autorégulation rénale

Le Débit Sanguin Rénal (DSR) et par conséquent, le DFG sont maintenus constants pour des variations importantes de Pression Artérielle Moyenne (PAM) : entre 80 et 160 mmHg (figure 6). Pour des valeurs de PAM inférieures, le DFG et le DSR baissent parallèlement à la pression moyenne. A l'inverse, l'augmentation de la PAM au-delà de 160 mmHg entraîne une augmentation du DSR, une légère augmentation du DFG mais expose le glomérule à de fortes pressions qui sont délétères au long cours.

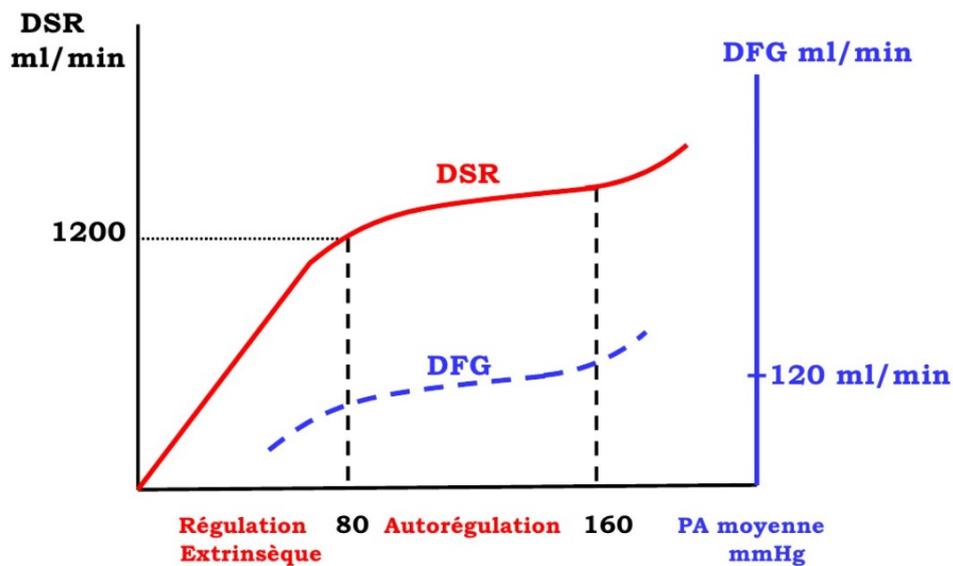


Figure 6 : Autorégulation rénale

Deux mécanismes sont impliqués dans l'autorégulation du débit sanguin rénal : le tonus myogénique et le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire.

1.2.2.1.1. Tonus myogénique (phénomène de Baylis)

Les cellules musculaires lisses des artérioles afférentes sont sensibles à l'étirement provoqué par une augmentation de la pression artérielle. Elles répondent par une vasoconstriction active liée à l'ouverture de canaux calciques et à l'entrée de calcium dans la cellule musculaire. A l'inverse, la diminution de la pression artérielle entraîne le relâchement de la paroi, une relaxation musculaire lisse et donc une vasodilatation.

1.2.2.1.2. Rétrocontrôle négatif tubulo-glomérulaire

Le rétrocontrôle négatif tubulo-glomérulaire est assuré par la macula densa (appareil juxta glomérulaire). Rappelons que l'appareil juxta glomérulaire comprend la terminaison de l'artériole afférente, la partie initiale de l'artériole efférente, le mésangium extra-glomérulaire, les cellules du lacis, la macula densa ainsi que de nombreuses terminaisons nerveuses orthosympathiques. La macula densa correspond à la portion du tube distal qui est en contact avec le pôle vasculaire. La macula densa présente des osmorécepteurs sensibles au débit de NaCl dans le tube contourné distal. En cas d'augmentation du DSR (qui entraîne une augmentation de la filtration du NaCl), la macula densa sécrète de la rénine, responsable d'une vasoconstriction de l'artériole afférente permettant la diminution du DSR. Le médiateur entre la macula densa et la structure vasculaire n'est pas identifié.

1.2.2.2. Régulation extrinsèque

1.2.2.2.1. Régulation nerveuse

En cas d'état de choc ou d'hypotension artérielle sévère, l'activation du système nerveux sympathique et la libération des catécholamines (notamment de la noradrénaline) entraîne la vasoconstriction de l'artériole afférente.

1.2.2.2.2. Régulation hormonale

Il existe de nombreuses substances vasoactives : les prostaglandines, l'ADH et le Monoxyde d'Azote (NO) exercent un effet vasodilatateur tandis que l'angiotensine II et l'endothéline sont vasoconstrictrices. Le Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone joue un rôle majeur dans le tonus vasculaire grâce à la libération de l'angiotensine II qui exerce des effets vasoconstricteurs puissants (via son récepteur AT1) et stimule la sécrétion surrénalienne d'aldostérone favorisant la rétention de sodium.

1.2.3. Variations du débit sanguin rénal

Des facteurs extra-rénaux peuvent être responsables d'une diminution du DSR tels que l'insuffisance cardiaque ou une hypovolémie franche par exemple. Les obstacles sur les voies urinaires augmentent la pression hydrostatique capsulaire. Par conséquent, ils diminuent la

Pression Nette de Filtration et donc le DFG. A l'opposé, en cas d'hypoprotidémie, la pression oncotique capillaire diminue ce qui entraîne une augmentation de la Pression Nette de Filtration.

Des facteurs rénaux peuvent également intervenir telles les dysfonctions de l'autorégulation, les dysfonctions hormonales (ADH, angiotensine II...) ou encore lors des glomérulopathies.

1.3. Méthodes d'estimation du DFG

1.3.1. Créatinine

La créatine est essentiellement produite par le foie puis elle est majoritairement destinée au muscle. La créatinine est un produit du métabolisme musculaire, à partir de la créatine (figure 7). Elle est produite par l'organisme à une concentration relativement constante en situation stable. Son poids moléculaire est faible (113 Da) et elle est excrétée dans les urines sous forme non modifiée après filtration glomérulaire libre. La principale limitation de l'utilisation de la créatinine comme traceur du DFG vient de sa sécrétion tubulaire.

La créatinine constitue le biomarqueur le plus utilisé pour l'évaluation du DFG en pratique quotidienne grâce à l'utilisation de formules d'estimation.

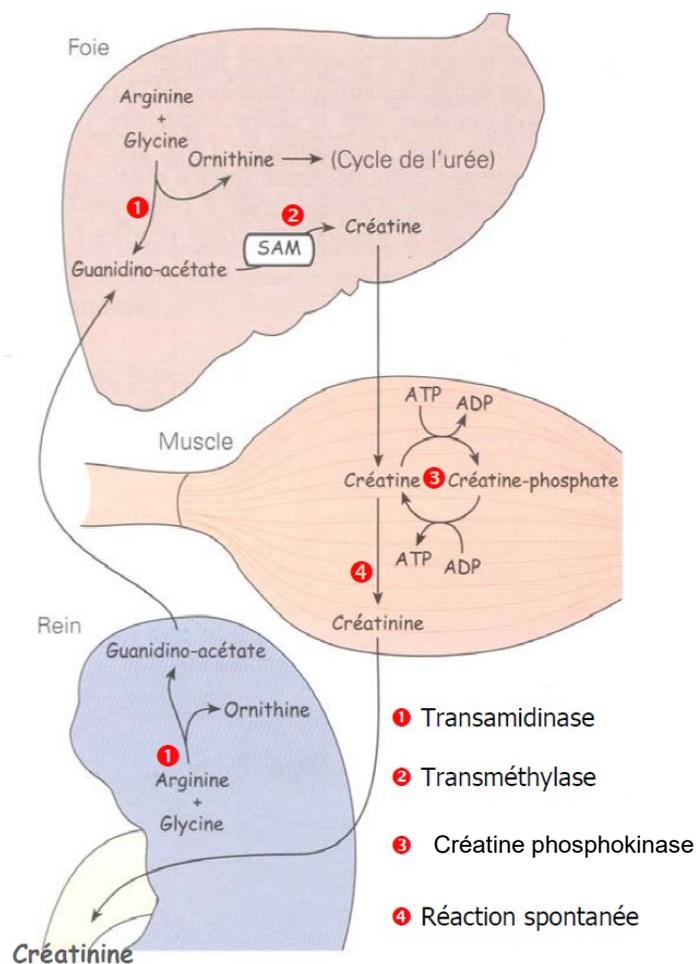


Figure 7 : Métabolisme de la créatine

1.3.2. Dosage de la créatinine

Le dosage de la créatinine est un des examens de biologie les plus fréquents. Pourtant, ce dosage est complexe et il existe des variations considérables d'un laboratoire à l'autre, notamment du fait de plusieurs méthodes de mesure. Une étude effectuée sur des données de population générale nord-américaine a montré qu'une surestimation de $20 \mu\text{mol.l}^{-1}$ de la créatinine

plasmatique dans une population de 1 670 individus de la tranche d'âge 60-69 ans augmentait la prévalence de la MRC stade 3 de 7,6 à 32,7 % (formule du MDRD) (14).

La relation DFG-créatinine n'étant pas linéaire (elle est exponentielle), des variations minimes de créatinine plasmatique dans les faibles concentrations ont une signification importante en termes de DFG. La même variation serait anodine pour un DFG très altéré. La précision des formules basées sur la créatinine plasmatique reste donc très dépendante de la précision de la mesure de la créatinine elle-même.

Les méthodes de dosage peuvent être classées en trois groupes : les méthodes colorimétriques basées sur la réaction de Jaffé, les méthodes enzymatiques et les méthodes chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse.

1.3.2.1. Méthodes colorimétriques basées sur la réaction de Jaffé

En 1886, Jaffé a décrit la réaction qui portera son nom entre le picrate et la créatinine. La méthode colorimétrique de Jaffé est la méthode qui est, aujourd'hui encore, la plus utilisée en routine dans les laboratoires d'analyses médicales. Elle consiste à mesurer l'intensité de la coloration rouge-orangée formée par la réaction entre la créatinine et le picrate en milieu alcalin. Il s'agit d'une méthode facile à mettre en œuvre et peu coûteuse. Cependant, elle manque de spécificité car elle peut être perturbée par des substances dites « pseudo-chromogènes ».

Les difficultés du dosage liées aux substances pseudo-chromogènes sont connues depuis longtemps. En effet, en 1924, Abderhalden a démontré que les protéines peuvent intervenir dans la réaction de Jaffé et donc élever artificiellement la concentration en créatinine (15). En 1928, Hunter donnait une liste de 38 composés théoriquement susceptibles d'interférer avec la réaction de Jaffé(16). Ainsi, jusqu'à 20 % de l'intensité colorimétrique générée peut provenir d'autres substances endogènes que la créatinine : le glucose, les protéines, l'acide ascorbique, les céphalosporines, l'acétone, l'acide urique ou encore les pyruvates (17).

Pour contourner l'effet des pseudochromogènes, certains auteurs proposent d'utiliser des chélateurs mais ces méthodes manuelles sont difficiles à mettre en œuvre.

Au début des années 70, l'arrivée des premiers automates de biologie permet de mesurer le produit de la réaction non pas à l'équilibre, mais lors de sa formation. Ces méthodes sont regroupées sous le terme de méthodes « cinétiques » (18).

La lecture de la coloration se fait donc entre 20 et 120 secondes, ce qui permet de diminuer deux des interférences les plus importantes : l'acétoacétate et la bilirubine. En effet, l'acétoacétate qui peut se retrouver en quantité élevée dans le plasma en cas d'acidocétose réagit fortement et très rapidement avec le picrate en milieu alcalin. En effectuant la lecture de densité optique après 20 secondes, on néglige cette interaction en l'utilisant comme blanc. Inversement, les protéines et

le glucose interagissent très lentement avec le picrate et une lecture relativement précoce élimine en partie cette interférence (19).

Plus récemment, les méthodes de Jaffé dites corrigées ou compensées ont été mises au point. Elles tiennent compte de l'impact de ces substances pseudo-chromogènes sur le dosage de la créatinine. Ces méthodes ont été développées à partir de mesures comparatives avec la méthode de référence qui repose sur la dilution isotopique associée à la spectrométrie de masse. Une correction arbitraire est automatiquement appliquée selon le réactif et l'automate utilisés. Dans la plupart des cas, la correction permet d'améliorer la précision du dosage (20).

Cependant, les substances pseudo-chromogènes sont très variables d'un individu à l'autre. Leur taux est imprévisible et leur correction, purement mathématique, peut être responsable de biais. Chez les patients qui présentent des concentrations faibles de protéines et de créatinine (enfants, patients à faible masse musculaire), des résultats aberrants peuvent être rendus et il est même possible d'observer des concentrations de créatinine négatives avec les méthodes de Jaffé corrigées/compensées. En effet, dans ces populations, les concentrations des substances pseudo-chromogènes sont plus basses que dans la population ayant servi de base pour la détermination des facteurs correctifs.

1.3.2.2. Méthodes enzymatiques

Pour compenser le manque de spécificité des méthodes colorimétriques, les méthodes enzymatiques ont été développées. En 1937, Miller et Dubos ont décrit plusieurs souches de bactéries capables de produire des enzymes dégradant la créatinine. Ils mettaient en contact ces bactéries avec le sang ou les urines et la créatinine était mesurée par la méthode de Jaffé avant et après contact avec ces bactéries. La différence entre les deux concentrations correspondait aux pseudo-chromogènes (21). Actuellement, il existe deux grands types de dosages enzymatiques qui consistent en des cascades de réactions enzymatiques aboutissant à la formation d'un chromogène qui est ensuite quantifié. Les méthodes enzymatiques sont moins sensibles aux interférences que celles qui reposent sur la réaction de Jaffé et présentent d'excellentes performances en terme d'exactitude et de reproductibilité. Cependant, les méthodes enzymatiques demeurent plus coûteuses que les méthodes de Jaffé.

De plus, il existe une grande hétérogénéité de résultats à l'intérieur de chaque groupe de techniques du fait de la multiplication des automates et des réactifs. La calibration par rapport à des étalons de référence quantifiés par IDMS (Spectrométrie de Masse avec Dilution Isotopique) permet une fiabilité accrue.

1.3.2.3. Méthodes chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse

Les méthodes de référence validées pour le dosage de la créatinine reposent exclusivement sur la Dilution Isotopique associée à des méthodes chromatographiques couplées à la

Spectrométrie de Masse (IDMS). Ces méthodes de référence sont beaucoup plus sensibles et spécifiques mais beaucoup plus coûteuses et plus lourdes à mettre en œuvre. De fait, elles sont utilisées quasi-exclusivement au sein des laboratoires de référence et des laboratoires nationaux de métrologie.

1.3.2.4. Comparaison des différentes méthodes de dosage de la créatinine et recommandations

De nombreuses études analytiques ainsi que les résultats des contrôles de qualité ont mis en lumière des biais non négligeables entre les différentes méthodes de dosage de la créatinine. Conscientes de l'impact clinique de cette variabilité, les sociétés savantes de Biologie et de Néphrologie, associées à l'HAS et aux industriels participent depuis plusieurs années à une réflexion sur la standardisation du dosage de la créatinine (22).

Les recommandations HAS de 2011 pour le dosage de la créatinine se fondent sur les résultats de l'étude de Delanghe et al. (23) et de celle de Miller et al. (24) complétée par l'exploitation des résultats des évaluations externes de qualité réalisées par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) devenue depuis l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et par ProBioQual (une association organisant des contrôles de qualité des analyses de biologie médicale).

Le dosage de la créatinine plasmatique par la méthode enzymatique calibrée IDMS est actuellement la méthode recommandée par l'HAS afin de pouvoir utiliser les formules du MDRD ou CKD-EPI. Dans tous les cas, seules les techniques de dosage de créatinine traçable à l'IDMS doivent être utilisées. Selon ProBioQual, en 2011, la technique de Jaffé non standardisée, non corrigée représentait encore 18,9 % des techniques utilisées dans les laboratoires, la technique de Jaffé standardisée non corrigée 21,5 % et la technique de Jaffé standardisée et corrigée 40,9 %.

1.3.3. Variabilité interindividuelle de la créatinine

1.3.3.1. Facteurs anthropométriques

Il existe une variabilité interindividuelle de la créatinine plasmatique. En effet, la créatinine est un produit de dégradation du muscle squelettique qui dépend donc très fortement de la masse musculaire. Par conséquent, la créatinine plasmatique est variable, même en l'absence de pathologie rénale, en fonction du sexe, de l'âge, de l'ethnie, du poids et de la masse musculaire. La créatinine plasmatique peut également varier en cas d'exercice musculaire intense précédent le dosage ou encore en fonction du régime alimentaire.

1.3.3.2. Sécrétion tubulaire de créatinine

Les traceurs utilisés pour la mesure du DFG doivent idéalement filtrer librement à travers les glomérules et ne doivent subir aucun transfert tubulaire (ni sécrétion, ni réabsorption). Leur excrétion rénale ne dépend donc que du DFG et de leur concentration plasmatique. Malheureusement, et c'est une des limites de son utilisation, la créatinine est sécrétée au niveau

tubulaire. Cette sécrétion tubulaire est très variable d'un individu à l'autre (entre 10 et 40 %) et surestime donc le DFG de façon plus ou moins importante selon les individus. En cas d'insuffisance rénale chronique terminale, la sécrétion tubulaire peut être de l'ordre de 50 % (25). Ainsi, la clairance de la créatinine peut être le double du DFG réel. Elle est moins importante chez le sujet noir par rapport au caucasien (26). Par ailleurs, selon certains auteurs, une protéinurie néphrotique pourrait majorer la sécrétion de créatinine, indépendamment du niveau de DFG (27) mais ceci reste discuté (28).

Enfin, la sécrétion tubulaire de créatinine peut être inhibée par la prise de certains médicaments, entraînant ainsi une augmentation de la créatinine plasmatique sans modification du DFG. Il s'agit par exemple de la Cimétidine, du Triméthoprime, de l'Amiloride ou encore de la Spironolactone. En ce qui concerne le Triméthoprime, l'augmentation de la créatinine est de l'ordre de 10 à 20 % chez le sujet sain mais peut dépasser les 30 % en cas d'insuffisance rénale. Cependant, il ne s'agit pas forcément de situations néphrotoxiques. Cela a été démontré par Trollfors et al. dans une étude comparant l'augmentation de la créatinine avec la mesure du DFG par la clairance du $^{51}\text{Cr-EDTA}$ (29). Cependant, l'association classique du Triméthoprime et du Sulfaméthoxazole (Bactrim®) peut réellement être néphrotoxique, surtout lorsque sa posologie n'est pas adaptée à la fonction rénale.

1.3.3.3. Réabsorption tubulaire de créatinine

A l'inverse, lorsque la clairance de la créatinine est supérieure à la clairance de l'inuline, surtout chez des patients avec une insuffisance rénale sévère, il faut suspecter une réabsorption tubulaire de la créatinine (30).

1.3.3.4. Excrétion extra-rénale de la créatinine

Chez le patient insuffisant rénal sévère, il semble que l'excrétion rénale ne soit plus le mode exclusif d'élimination de la créatinine. Plusieurs auteurs ont évoqué que certaines bactéries du tube digestif puissent, en présence d'une concentration plus élevée de créatinine, induire l'activité d'une créatininase et dégrader ainsi une partie de la créatinine (31).

1.3.4. Variabilité nyctémérale de la créatinine

La créatinine plasmatique varie selon le moment de la journée, selon le volume extracellulaire ou encore selon la posture. Koopman a suggéré des coefficients de variation allant de 12 à 17 % pour la mesure du DFG (32).

1.3.5. Différentes formules d'estimation basées sur la créatinine plasmatique

Comme l'illustre la figure 8, une créatinine plasmatique à $100 \mu\text{mol.l}^{-1}$ peut aussi bien définir un DFG supérieur à 90ml/min/1,73m^2 qu'une insuffisance rénale sévère.

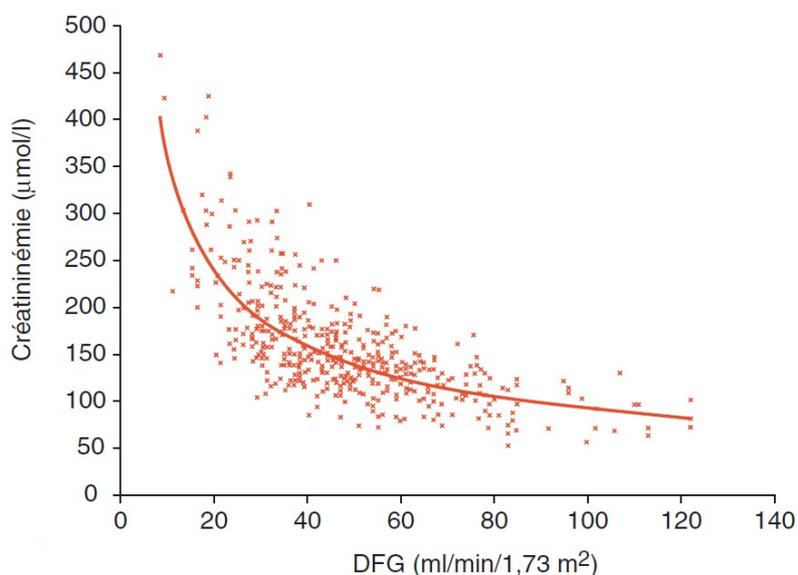


Figure 8 : Variabilité de la créatinine plasmatique selon le DFG (EMC : Exploration de la fonction glomérulaire rénale (I). Méthodes de référence et créatinine sérique 18-011-A-10)

C'est pour cette raison que des formules ont été élaborées pour évaluer le DFG à partir de la créatinine plasmatique, en pondérant avec des facteurs anthropométriques. Actuellement, les formules les plus utilisées en routine sont celles du MDRD simplifiée (MDRDs ; simplified Modification of Diet of Renal Disease) et CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration) qui ont remplacé l'ancienne formule de Cockcroft.

1.3.5.1. Formule de Cockcroft

La formule de Cockcroft a été développée dans les années 70 afin de donner une approximation de la clairance de la créatinine (et non du DFG) en s'affranchissant du recueil urinaire. L'étude était fondée sur une population de 249 patients européens hospitalisés, âgé de 18 à 82 ans dont 96% étaient des hommes (33). La formule de Cockcroft et Gault prend en compte l'âge, le sexe et le poids. Elle a le mérite d'être simple et utilisable par calcul mental. Cependant, elle surestime de façon quasi systématique le DFG car elle ne prend pas en compte la sécrétion tubulaire de créatinine.

$$\text{La formule de Cockcroft : } Cl_{Cr} = \frac{140 - \text{âge} \times \text{Poids} \times k}{[Cr]}$$

ClCr : estimation de la clairance de la créatinine en ml.min-1

[Cr] : créatinine plasmatique en µmol.l-1

Age : en années

Poids : en kg

k : coefficient qui vaut 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme

1.3.5.2. Formule du MDRD

L'étude MDRD avait pour objectif principal d'étudier l'impact de la restriction protidique et du contrôle tensionnel sur la MRC chez 1 628 patients américains essentiellement Caucasiens (88 %), masculins (60 %), âgés en moyenne de 50,6 ans, diabétiques dans 6 % des cas, avec un Indice de Masse Corporelle (IMC) moyen de 28 kg.m⁻² et un DFG mesuré moyen de 39,8 ml/min/1,73m². La formule du MDRD a été développée à partir des données de 1 070 des 1 628 patients inclus dans l'étude MDRD avec pour objectif de prédire le DFG (et non plus la clairance de la créatinine) par une formule d'estimation. Le DFG de référence était mesuré par la clairance rénale de l'¹²⁵I-iothalamate, normalisée à la surface corporelle. La formule développée initialement prend le nom de MDRD 7 et comprend 6 variables (34).

$$\text{Equation MDRD7} = 170 \times [\text{Créatinine plasmatique (mg/dl)}]^{-0.999} \times [\text{âge}]^{-0.176} \times [0.762 \text{ si c'est une femme}] \times [1.18 \text{ si le patient est noir}] \times [\text{Urée sanguine (mg/dl)}]^{-0.170} \times [\text{albuminémie (g/dl)}]^{0.318}$$

En 2000, l'équipe de Levey a publié une nouvelle formule simplifiée qui ne prend en compte que 4 variables : la créatinine plasmatique, l'âge, le sexe et l'origine ethnique. Il s'agit de la formule du MDRD 186. Plus récemment, du fait de la généralisation de la standardisation du dosage de la créatinine selon des références internationales (dilution isotopique et analyse par spectrométrie de masse), la formule du MDRD à quatre variables a été réévaluée (MDRD 175) en intégrant une valeur de créatinine standardisée (35).

$$\text{Equation MDRD 175} = 175 \times (\text{Créatinine plasmatique} \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (si femme)} \times 1,212 \text{ (si noir)}$$

1.3.5.3. Formule CKD-EPI

Cette formule a été développée récemment pour corriger la sous-estimation systématique de la formule du MDRD pour les DFG supérieurs à 60 ml/min/1,73m². L'étude comprenait 5 504 patients de 26 cohortes différentes (dont celle de MDRD) avec un DFG moyen de 68 ml/min/1,73m², un âge moyen de 47 ans et un IMC moyen de 28 kg.m⁻². Le DFG était mesuré par la clairance urinaire de l'¹²⁵I-iothalamate indexé sur la surface corporelle, en utilisant un dosage de créatinine standardisé (36).

1.3.6. Comparaison de la performance globale des formules entre elles

Les DFG estimés par les formules de Cockcroft et MDRD ont été comparés à la clairance du ⁵¹Cr-EDTA sur une population de 2 095 adultes Européens (863 femmes et 1232 hommes âgés de 53.2 ans d'âge médian, avec 59.8 ml/min/1.73m² de DFG moyen) (37). En moyenne, la formule de Cockcroft et Gault surestimait le DFG de 1,94ml/min/1,73m² et MDRD le sous-estimait de 0,99ml/min/1,73m². Ces deux chiffres peuvent paraître satisfaisants, cependant, l'étude mettait en

évidence un manque de précision important avec des déviations standard de 15,1ml/min/1,73m² pour la formule de Cockcroft et Gault et de 13,5ml/min/1,73m² pour MDRD.

Dans l'étude de Poggio et al. de 2005, les performances des formules de Cockcroft et MDRD étaient comparées à la clairance du ¹²⁵I-iothalamate chez 828 patients insuffisants rénaux chroniques et 457 donneurs de rein vivants potentiels, âgés de 34 à 76 ans (âge moyen de 56 ans), féminins dans 41,9 % des cas, caucasiens dans 82,5 % des cas et avec un DFG compris entre 10 et 70ml/min/1,73m² (DFG moyen à 36 ml/min/1,73m²). Le P30 (pourcentage de DFG estimé se situant dans les 30 % autour du DFG mesuré) était à 60 % pour Cockcroft et Gault contre 71 % pour MDRD (38).

Dans l'étude de Delanaye et al. les performances de CKD-EPI étaient globalement meilleures que celle de la formule du MDRD avec un biais respectivement de -2,5 et -5,5ml/min/1,73m² (39). L'exactitude à 30 % était à 84 % pour CKD-EPI versus 81 % pour MDRD. L'amélioration des performances de CKD-EPI par rapport à la formule du MDRD concernait le biais mais la précision restait comparable.

Cependant, les performances des équations varient en fonction de certaines caractéristiques cliniques : l'âge, le poids, l'ethnie mais aussi en fonction du DFG.

1.3.7. Performances des formules selon les caractéristiques cliniques des patients

1.3.7.1. Age

L'avancée en âge est souvent accompagnée d'une altération de l'état nutritionnel et d'une diminution de la masse musculaire. Ainsi, la production de créatinine est diminuée et, à créatinine plasmatique équivalente, un sujet âgé a un DFG plus faible qu'un sujet plus jeune. De fait, l'âge est intégré dans tous les estimateurs, à des degrés variables. Les études sur les performances des formules d'estimation ont des résultats assez discordants.

Cockcroft vs MDRD

La pondération de l'âge dans la formule de Cockcroft est prépondérante. L'étude de Lamb et al. en 2007, comportant 46 patients âgés de 69 à 92 ans (âge moyen de 80 ans) comparait les formules MDRD et de Cockcroft avec la clairance du ⁵¹Cr-EDTA. Le biais était de -11,2 ml/min/1,73m² avec la formule de Cockcroft contre +6,3ml/min/1,73m² avec MDRD (40).

MDRD vs CKD-EPI

L'étude de Murata et al. (41) dont 20% de la population incluse avait plus de 70 ans, retrouvait une surestimation du DFG plus importante avec MDRD qu'avec CKD-EPI. En effet, le biais relatif de CKD-EPI était à 7,4 % pour les hommes et à 4,4 % pour les femmes contre 11,5 % et 5,3 % pour MDRD.

A l'opposé, l'étude de Michels et al. (42) analysait l'influence de l'âge, du poids et du DFG sur les performances des équations d'évaluation de la fonction rénale dans une population de 271 patients, en comparaison avec la clairance plasmatique de l'¹²⁵I-iothalamate. Comme attendu, les patients âgés de plus de 60 ans présentaient un DFG plus bas que les patients plus jeunes (diminution de 0,87ml/min/1,73m² par année). Il existait un biais et une précision meilleurs chez les plus de 60 ans que dans les deux autres groupes de patients plus jeunes.

Formule BIS-1

Les formules BIS (Berlin Initiative Study) ont été développées pour l'évaluation du DFG chez le sujet âgé. BIS-1 est basée sur la créatinine, BIS-2 sur la créatinine et la cystatine C.

Dans l'étude de Koppe et al. portant sur 224 patients caucasiens âgés de plus de 70 ans (âge moyen = 75,3 ± 4,1 ans, avec un DFG moyen de 41,3 ± 17,3 ml/min/1,73 m²), MDRD, CKD-EPI et BIS-1 étaient comparées à la clairance rénale à l'équilibre de l'inuline (43). La formule BIS-1 était la plus précise avec un P30 à 75,56 % contre 70,67 % pour MDRD et 72 % pour CKD-EPI. La formule BIS-1 avait également le biais le plus faible (4,1ml/min/1,73m² contre 5,8 pour MDRD et 5,4 pour CKD-EPI) et la précision la plus grande (déviatoin standard de 9,21 ml/min/1,73m² vs. 12,78 pour MDRD et 10,83 pour CKD-EPI).

Cependant, dans l'étude de validation externe de l'équation BIS-1 portant sur 609 patients âgés de 75,9 ± 4,4 ans et ayant un DFG moyen de 40,6 ± 1,8 ml/min/1,73m², la précision et le biais moyen de CKD-EPI et de BIS-1 étaient comparables aussi bien dans la population entière que dans l'analyse en sous-groupes en fonction de l'âge. De plus, le biais moyen de BIS-1 était très variable selon le DFG : -11,95 ml/min/1,73m² pour les DFG supérieurs à 60 ml/min/1,73m², 0,95 pour les DFG compris entre 30 et 60 ml/min/1,73m² et 3,95 pour les DFG inférieurs à 30 ml/min/1,73m², rendant son utilisation délicate en routine (44).

A noter que Schaeffner et al. ont montré que l'équation BIS-2 présentait un biais plus faible que la formule BIS-1 (45). Cependant, cette équation nécessite le dosage de la cystatine C qui n'est pas réalisé en pratique courante car non standardisé et coûteux.

En conclusion, aucune équation n'est validée chez le sujet âgé et les formules actuelles sont peu précises dans cette population. La formule de Cockcroft doit être abandonnée car elle sous-estime le DFG du fait d'une pondération trop importante de l'âge. Dans les études qui ont permis de développer MDRD et CKD-EPI, peu de sujets âgés étaient inclus. Enfin, les équations MDRD et CKD-EPI surestiment souvent le DFG chez les sujets âgés.

De fait, à l'instar des formules BIS, il serait utile de développer un estimateur spécifique de la fonction rénale du sujet âgé, d'autant plus qu'il est particulièrement concerné par l'insuffisance rénale chronique.

1.3.7.2. Poids

A poids équivalent, la composition corporelle (masse musculaire / masse grasse / poids total) est très hétérogène. Chez l'obèse, l'augmentation de la masse grasse n'entraîne pas de surproduction de créatinine musculaire. La formule de Cockcroft et Gault qui prend en compte le poids surestime le DFG chez les patients obèses. Dans l'étude de Froissart et al. (37), 279 obèses étaient inclus. Le DFG était sous-estimé avec MDRD et surestimé avec Cockcroft avec un biais à $-2,8 \pm 9,9$ ml/min/1,73m² pour les hommes et de $-2,4 \pm 13,4$ ml/min/1,73m² pour les femmes en ce qui concernait MDRD versus $6,4 \pm 13,8$ ml/min/1,73m² pour les hommes et $12,5 \pm 22,7$ ml/min/1,73m² pour les femmes pour Cockcroft. Chez les patients obèses, la prise en compte du poids par la formule de Cockcroft et Gault est donc excessive et surestime de façon importante la fonction rénale.

Dans l'étude de Bouquegneau et al., 366 patients avec un IMC moyen de 36 ± 7 kg/m² étaient inclus. P30 était à 80 % pour MDRD contre 76 % pour CKD-EPI avec un biais de $1,9 \pm 14,3$ pour MDRD et $4,6 \pm 14,7$ pour CKD-EPI (46).

Dans l'étude de Michels et al., la précision des formules de Cockcroft, du MDRD et CKD-EPI était comparée à celle de la clairance rénale de ¹²⁵I-iothalamate (47). Dans le sous-groupe de patients présentant un IMC > 30 kg.m⁻², la précision était meilleure pour CKD-EPI avec un P30 à 85,7 %, contre 77,6 % pour MDRD et 57,1 % pour Cockcroft. *A contrario*, chez les patients anorexiques, la formule de Cockcroft était la plus précise avec un P30 à 80 % ; la différence entre MDRD et CKD-EPI n'était pas significative (66,7 % versus 60%). Dans l'analyse du sous-groupe des patients dénutris (IMC < 18,5 kg.m⁻²) de l'étude de Froissart et al., les formules de Cockcroft et MDRD présentaient des performances médiocres avec une surestimation importante du DFG ($+12,2$ ml/min/1,73m² pour MDRD et $+6,2$ ml/min/1,73m² pour Cockcroft) (37).

De plus, il est dans les pratiques de normaliser le DFG à la surface corporelle (pour une surface corporelle de 1,73m²). Même si cette indexation à la surface corporelle n'a pas de base physiologique, elle est très ancrée dans les pratiques voire réalisée de manière systématique. Initialement, la raison principale était de pouvoir comparer les DFG de sujets de gabarits différents. La deuxième raison avancée était de pouvoir établir des valeurs de référence, communes que le patient soit obèse, anorexique, âgé... Cette normalisation a peu d'effet chez les patients dont la surface corporelle est proche de 1,73m² mais peut être à l'origine d'un biais non négligeable chez les sujets obèses. Ainsi, par comparaison avec la clairance du ⁵¹Cr-EDTA, le biais était de 14 ± 18 ml/min/1,73m² avec le DFG estimé par la formule du MDRD indexée à la surface corporelle contre -11 ± 20 ml/min/1,73m² pour la formule du MDRD non indexée (48).

1.3.7.3. Masse musculaire et sexe

Le principal inconvénient de la créatinine plasmatique est qu'elle est étroitement liée à la masse musculaire et donc au genre. En effet, à DFG égal, l'homme présente une créatinine

plasmatique supérieure à celle de la femme. De fait, toutes les équations d'estimation intègrent ce facteur.

Froissart et al. ne retrouvaient pas de différences significatives entre les performances des formules de Cockcroft et MDRD selon les genres, hormis une sous-estimation du DFG chez la femme de moins de 65 ans par MDRD (37).

Dans l'étude de Michels et al., le biais absolu des 3 formules était plus important chez la femme que chez l'homme : pour un biais absolu de 1 chez l'homme, celui de la femme était de 2,19 pour CKD-EPI, de 3,57 pour Cockcroft et de 7,77 pour MDRD. L'équation la plus précise chez l'homme était la formule du MDRD (P30 à 86,4 % contre 84,7 % pour CKD-EPI) alors qu'il s'agissait de la formule CKD-EPI chez la femme (P30 à 84,3 % contre 77,1 % pour MDRD). Cependant, les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs (42).

La formule CKD-EPI présente un biais négatif moins important que la formule du MDRD chez les patients jeunes, en bonne santé, sans insuffisance rénale, ce qui est cohérent avec le but de son développement : améliorer l'évaluation du DFG chez les patients ayant un DFG supérieur à 60 ml/min/1,73m² (41).

1.3.7.4. Ethnie

L'ethnie est également un facteur de variation de la masse musculaire. Les sujets afro-américains ayant une masse musculaire plus importante que les sujets caucasiens, l'ethnie est intégrée comme facteur correctif dans les formules du MDRD et CKD-EPI pour les patients noirs dits « afro-américains ».

Il n'était pas retrouvé de différence statistiquement significative des performances de MDRD et de CKD-EPI dans la population afro-américaine par rapport à la population caucasienne ayant des DFG inférieurs à 60 ml/min/1,73m². Par contre, pour les DFG supérieurs à 60 ml/min/1,73m², le biais était moins important pour la population afro-américaine (49).

Il existe d'autres facteurs correctifs, par exemple pour la population japonaise. Les formules intègrent alors un facteur correctif de 0,808 pour MDRD et de 0,813 pour CKD-EPI modifiée (50).

Le plus souvent, les équations n'intègrent que le facteur correctif de l'ethnie afro-américaine (« équation à 2 niveaux »). Dans l'étude de Stevens et al. (51), les auteurs ont développé une équation d'estimation du DFG qui distinguait 4 ethnies différentes (« équation à 4 niveaux »). Le P30 était alors à 84 % pour les caucasiens, 82 % pour les afro-américains, 85 % pour les asiatiques et 81 % pour les hispaniques, aussi bien pour les formules à 2 et à 4 niveaux. Le biais était seulement amélioré pour les asiatiques, chez qui il passait de 2,1 à 0,8ml/min/1,73m².

1.3.7.5. Transplantés

Les patients transplantés rénaux sont des patients insuffisants rénaux chroniques particuliers, notamment du fait de leur rein fonctionnel unique et de leurs traitements immunosuppresseurs (52).

La formule de Nankivell a été développée à partir d'une cohorte de transplantés rénaux (53).

Formule de Nankivell :

$$DFGe = \frac{6,7}{\text{Créat. plasmat. (en mmol.l}^{-1})} + \frac{\text{poids (en kg)}}{4} - \frac{\text{urée (en mmol.l}^{-1})}{2} - \frac{100}{\text{taille}^2 \text{ (en m}^2\text{)}} + 35 \text{ si homme ou } + 25 \text{ si femme}$$

Publiée en 1993, l'équation de Walser a été construite à partir d'une cohorte de 85 patients. Elle utilise les mêmes variables que la formule de Cockcroft et Gault : l'âge, la créatinine plasmatique et le poids. Contrairement à la formule de Cockcroft, l'équation de Walser donne d'emblée une estimation du DFG et non de la clairance de la créatinine (54).

Formule de Walser :

$$\text{Hommes : } DFGe = (7,57 / \text{Créatininémie (mmol.l}^{-1}) - (0,103 \times \text{âge}) + (0,096 \times \text{poids (kg)}) - 6,66$$

$$\text{Femmes : } DFGe = (6,05 / \text{Créatininémie (mmol.l}^{-1}) - (0,08 \times \text{âge}) + (0,08 \times \text{poids (kg)}) - 4,81$$

Dans l'étude de Poggio et al., 209 patients transplantés rénaux étaient inclus (traités par un inhibiteur de la calcineurine pour 55 % d'entre eux et tous sous Bactrim) avec un DFG moyen de 44 ± 26 ml/min/1,73m². La formule du MDRD présentait des performances supérieures aux formules de Nankivell avec une différence moyenne à 2,6 ml/min/1,73m² pour MDRD versus 8,1 ml/min/1,73m² pour Nankivell, en prenant pour référence la clairance rénale de ¹²⁵I-iothalamate (55).

En revanche, la formule de Walser apparaît plus performante que celle du MDRD dans plusieurs travaux. Dans l'étude de Gaspari et al., 81 patients transplantés rénaux avec un DFG moyen de 56,1 ml/min/1,73m² (compris entre 21,8 et 86,1 ml/min/1,73m²) ont été inclus à 6 mois post-transplantation rénale, après une mesure de leur DFG par la clairance plasmatique de l'iohexol (56). 12 formules différentes étaient comparées. Par ordre de performance décroissante (erreur moyenne), on retrouvait notamment : les formules de Walser ($3,43 \pm 20,48$), MDRD ($6,68 \pm 22,35$), de Cockcroft ($17,30 \pm 23,70$) et de Nankivell ($21,70 \pm 26,56$). Néanmoins, l'utilisation de la formule de Walser demeure peu répandue. L'explication des mauvaises performances de la formule de Nankivell, pourtant développée chez le transplanté rénal, n'est pas claire. Elle pourrait

être liée à la prise en compte de l'urée dans l'équation et au fait que cette formule n'a été établie que chez des patients traités par ciclosporine.

En 2011, l'étude de Murata et al. incluait 1 375 transplantés rénaux parmi une population de 5 238 patients. CKD-EPI surestimait le DFG de façon plus importante que MDRD, particulièrement chez les moins de 40 ans (biais relatif à 12 % vs 1 %) (41).

Ceci a été confirmé dans l'étude de Masson et al. où MDRD était comparé à CKD-EPI chez 825 patients transplantés rénaux en conditions stables (DFG mesuré moyen à 50 ± 19 ml/min/1,73m²). MDRD était plus précis que CKD-EPI (P30 à 80 % pour MDRD vs 74 % pour CKD-EPI), même pour les patients avec un DFG entre 60 et 90ml/min/1,73m². Cette publication ne mettait pas en évidence de différence statistiquement significative pour les patients ayant un DFG supérieur à 90 ml/min/1,73m² (57).

1.3.7.6 Variation selon le DFG

Dans l'étude de Froissart et al., les performances (biais et précision) des formules de Cockcroft et MDRD diminuaient avec l'augmentation du DFG (37).

Dans l'étude de Stevens et al. (58), l'équation CKD-EPI permettait une réduction du biais par rapport à MDRD, pour tous les niveaux de DFG. Elle permettait surtout une amélioration des performances en cas de DFG supérieur à 60 ml.min⁻¹. Ainsi, le biais moyen était de 14,3 % pour MDRD et de 5,6 % avec CKD-EPI pour les DFG compris entre 60 et 90 ml/min/1,73m² confirmé par l'étude de Murata et al. (41).

1.3.8. Cystatine C

Pour améliorer la précision des formules, certains auteurs ont proposé, dès les années 80, de fonder l'estimation du DFG sur la mesure de la cystatine C et non plus sur celle de la créatinine plasmatique.

La cystatine C est une protéine non glycosylée qui joue un rôle dans la protection des tissus contre les destructions dues au relargage d'enzymes par les cellules mortes ou malignes. Elle est produite à un taux constant par les cellules nucléées de l'organisme. Elle est filtrée librement du fait de sa charge positive, de son PM (13 250 Da) et de l'absence de liaison aux protéines plasmatiques puis elle est totalement réabsorbée par le tube proximal grâce à un processus d'endocytose à l'issue duquel elle est totalement catabolisée. Cependant, le taux de cystatine C dépend de la masse musculaire contrairement à ce qui était admis au départ (59). En effet, les cellules nucléées les plus nombreuses de l'organisme sont les cellules musculaires. Le taux de cystatine C dépend donc également du sexe et de l'âge (60).

L'influence de la masse musculaire semble être néanmoins moindre que pour la créatinine. D'autres facteurs de variations ont été identifiés : la consommation tabagique, certains facteurs

hormonaux tels que l'hyperthyroïdie mais aussi l'inflammation. Enfin, le gros inconvénient demeure le prix de son dosage.

Dans l'étude de Poge et al., les auteurs comparaient trois formules (Larsson, Hoek, Filler) basées sur la cystatine C et la formule du MDRD par rapport à la clairance du ^{99m}Tc -DTPA chez 108 patients transplantés rénaux (61). MDRD était la moins précise avec un biais relatif de +20,3 % et un P30 à 67 % alors que la formule de Hoek était la plus performante avec un biais relatif de -4,4 % et un P30 à 77,1 %. Ces données sont corroborées par l'étude de Maillard et al., dans laquelle quatre formules basées sur la cystatine C et la formule MDRD étaient comparées à une mesure du DFG par la clairance rénale à l'équilibre de l'inuline chez 120 patients transplantés rénaux. Les formules de Hoek, de Rule, de Le Bricon et de Filler, basées sur la cystatine C se révélaient plus performantes que la formule du MDRD avec des P30 respectivement à 82 %, 81 %, 78 %, et 71 %, contre 58 % pour MDRD (62). Cependant ces données ne sont pas confirmées dans le travail de Zahran et al., incitant donc à la prudence quant à l'utilisation de ces formules d'estimation du DFG chez le patient transplanté rénal (63).

Tableau 1 : Avantages et inconvénients des principales formules d'estimation du DFG

Formules	Avantages	Inconvénients
Cockcroft	Plus performante que MDRD et CKD-EPI pour les IMC <math><17\text{kg/m}^2</math>	Moins bonnes performances en population globale Non directement normalisée à la Surface Corporelle Sous-estimation du DFG chez le sujet âgé Surestimation du DFG en cas d'obésité, de cirrhose ou de MRC avancée
MDRD	Résultats normalisés à la SC Bonnes performances chez les patients IRC Meilleure option pour les plus de 65 ans, les obèses et les transplantés rénaux	Inadaptée pour les IMC<math><17\text{kg/m}^2</math>, les DFG normaux, les afro-américains Sous-estimation lorsque hypertrophie musculaire Surestimation en cas d'amyotrophie, d'amputation, de régime végétarien ou de cirrhose
CKD-EPI	Résultats normalisés à la SC Adaptée aux DFG élevés	Complexité relative Inadaptée si IMC<math><17\text{kg/m}^2</math> Facteur ethnique ? Sous-estimation lorsque hypertrophie musculaire Surestimation en cas d'amyotrophie, d'amputation, de régime végétarien, de cirrhose hépatique

Il semble raisonnable de penser qu'aucune formule ne permet d'être précise dans toutes les situations cliniques. Dans l'étude de Froissart et al. (37), 12 à 14 % des individus ayant une MRC stade 3 (DFG inférieur à 60 ml/min/1,73m²) n'étaient pas classés comme tels par les équations MDRD ou de Cockcroft. Plus grave encore, 20 % des patients MRC stade 2 étaient classés en stade 3 et donc considérés à tort comme insuffisants rénaux. De fait, les formules de calcul de Cockcroft, MDRD et CKD-EPI sont très insuffisantes lorsque le DFG exact est recherché (don de rein, transplanté, bilan pré-thérapeutique d'un traitement néphrotoxique, diagnostic d'insuffisance rénale chez le sujet jeune ou « hors-norme »...). Ces situations nécessitent alors une mesure du DFG.

1.4. Méthodes de mesure du DFG

1.4.1. Concept de clairance

La mesure du DFG fait appel au concept de clairance. Rappelons que les traceurs utilisés pour la mesure de la fonction rénale doivent avoir les caractéristiques suivantes :

- pas de métabolisation par l'organisme (excrété par le rein sous forme inchangée) ;
- élimination rénale exclusive ;
- filtration libre à travers la membrane glomérulaire (c'est-à-dire être de petit poids moléculaire, et non-lié aux protéines plasmatiques) ;
- absence de réabsorption ou de sécrétion par les tubes rénaux ;
- absence d'action pharmacologique : pas de modification de l'hémodynamique intrarénale ni du DFG ;
- non toxique.

Leur excrétion rénale ne dépend donc que du DFG et de leur concentration plasmatique. Ainsi, le débit de cette substance dans l'ultrafiltrat glomérulaire est égal au débit de cette même substance dans l'urine.

La clairance est le volume de plasma totalement épuré de cette substance par unité de temps : $Clairance\ de\ x\ (ml.min^{-1}) = \frac{U_x\ (\mu mol.ml^{-1}) \times V\ (ml.min^{-1})}{P_x\ (\mu mol.ml^{-1})}$

$$P_x\ (\mu mol.ml^{-1})$$

Où :

- U_x est la concentration urinaire de x ;
- P_x la concentration plasmatique de x ;
- V le débit urinaire.

1.4.2. Différents types de clairances

On distingue 2 types de clairances selon les types de prélèvements réalisés. Les clairances plasmatiques ne nécessitent que des prélèvements plasmatiques. Les clairances urinaires demandent des prélèvements plasmatiques et urinaires.

1.4.2.1. Clairances plasmatiques

Après l'injection d'un traceur dans l'organisme, sa concentration plasmatique diminue en raison de deux phénomènes concomitants. En effet le traceur subit une diffusion dans son secteur de distribution en même temps qu'il commence à être éliminé par filtration glomérulaire. Puis dans une seconde phase, la diminution de la concentration plasmatique du traceur est influencée par la seule élimination rénale.

Il existe deux équations permettant de calculer la clairance plasmatique totale du médicament à partir de ces courbes de décroissance plasmatique :

$Cl (tot) = Dose / AUC$. Le calcul de l'aire sous la courbe est réalisé grâce à des modèles mathématiques de pharmacocinétique qui comportent un, deux ou plus rarement trois compartiments selon la distribution du traceur.

$Cl (tot) = Ke \times Vd$ n'est valable que si l'élimination se produit à partir d'un compartiment central selon un processus d'ordre 1.

1.4.2.1.1. Modèle unicompartimental

Dans le modèle à un compartiment, la phase de distribution du traceur est négligeable du fait d'une diffusion instantanée.

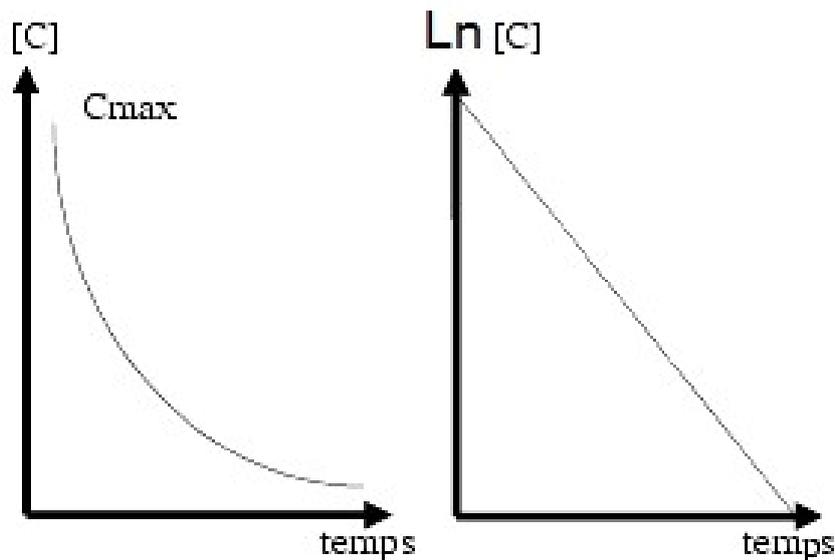


Figure 9A : Modèle unicompartimental

Figure 9B : Modèle unicompartimental en coordonnées semi-logarithmiques

L'évolution de la concentration plasmatique de ce traceur en fonction du temps est décroissante selon un modèle mathématique simple, mono-exponentiel (Figure 9A) :

$$C_{(t)} = C_0 \cdot e^{-k_e \cdot t}$$

Où :

- $C_{(t)}$ = concentration du traceur à un temps donné ;
- C_0 = concentration maximale. Extrapolée à T_0 (intersection entre la courbe de décroissance du traceur et l'axe des ordonnées) ;
- k_e = constante de vitesse d'élimination ;
- t = temps.

En coordonnées semi-logarithmiques (temps en unités normales, concentration plasmatique en logarithme), cette courbe devient une droite (Figure 9B).

La constante de vitesse d'élimination (k_e) est la constante de proportionnalité entre la vitesse d'élimination et la concentration du traceur. Elle représente la fraction du traceur, présente dans l'organisme, qui est éliminée par unité de temps. Elle varie avec la concentration plasmatique du traceur. En effet, juste après l'injection du traceur, la concentration de celui-ci est élevée et sa vitesse d'élimination est donc importante puis, au fur et à mesure de la baisse de la concentration plasmatique, la vitesse d'élimination diminue également.

Pour simplifier des modèles à plusieurs compartiments et s'affranchir de la période de diffusion initiale, il est possible d'utiliser un modèle unicompartmental et de commencer les prélèvements sanguins 1 à 2h après l'injection du traceur. Malgré cet avantage de simplification du calcul, l'AUC ne tient alors pas compte de la première phase de distribution et le DFG se trouve surestimé.

Il existe donc différentes méthodes mathématiques de correction comme la méthode de Bröchner-Mortensen (64) qui s'applique comme suit :

$$Clp(\text{corrigée}) = 0.990778 \cdot Clp(\text{mesurée}) - 0.001218 \cdot Clp(\text{mesurée})^2$$

1.4.2.1.2. Modèle bicompartimental

Dans un modèle bicompartimental, la décroissance plasmatique du traceur suit deux exponentielles différentes : la première dépend majoritairement de la distribution, la seconde de l'élimination rénale. La détermination de l'AUC nécessite donc 4 prélèvements au minimum (2 par exponentielle).

1.4.2.2. Clairances rénales (ou urinaires) à l'équilibre

Le concept de clairance urinaire a été introduit en 1926 par Rehberg et al. (65). Le calcul du DFG est réalisé grâce à la mesure des concentrations plasmatiques et urinaires de la substance et

en appliquant le formule $\text{clairance} = U.V / P$. Une dose de charge du traceur est réalisée, suivie d'une perfusion continue. Après une période d'équilibration d'environ une heure permettant d'obtenir une concentration plasmatique sensiblement constante, trois périodes sont déterminées (durant entre 10 minutes et 1 heure). Des prélèvements sanguins sont réalisés en milieu de période, puis des prélèvements urinaires sont réalisés à la fin de cette période (figure 10). Le calcul du DFG est ensuite effectué grâce à la formule $U.V / P$, en calculant la moyenne des résultats retrouvés à chaque période.

Cette technique a une limite principale, celle de la difficulté d'obtention de recueils urinaires fiables. Elle nécessite un sondage vésical dans sa réalisation la plus rigoureuse. Cependant, on peut sursoir au sondage vésical si des périodes longues sont choisies (une heure) et si un bon débit urinaire est assuré par une hydratation régulière.

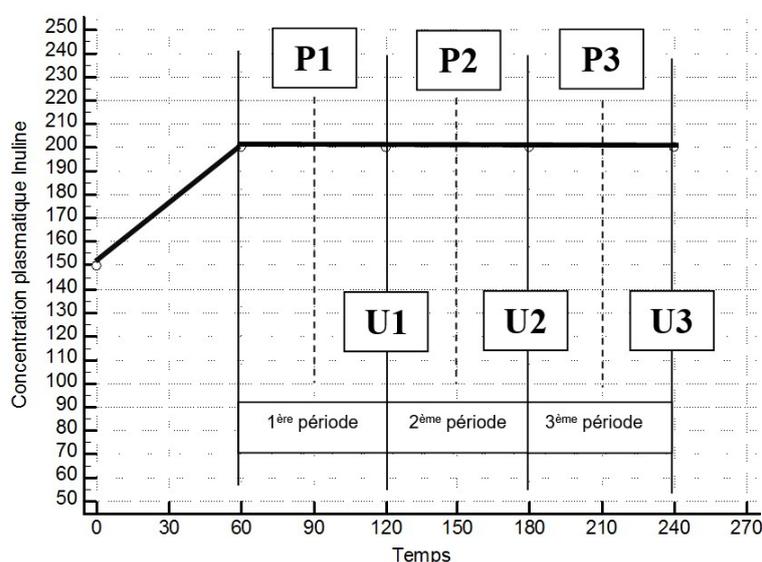


Figure 10 : Clairance rénale à l'équilibre de l'inuline

1.4.3. Traceurs

1.4.3.1. Créatinine : un traceur endogène

La mesure de la clairance de la créatinine est utilisée en routine et est souvent confondue à tort avec le DFG. Lorsque la fonction rénale est normale, la créatinine est excrétée presque exclusivement par le rein et à 90 % par filtration glomérulaire. La clairance de la créatinine est ainsi proche du DFG mesuré par les techniques utilisant des traceurs exogènes. Cependant, la clairance de la créatinine a 2 limites : une surestimation relative d'environ 10 % en rapport avec la sécrétion tubulaire de la créatinine et une imprécision du débit urinaire, qui nécessite un recueil urinaire sur 24 heures, complet de la part du patient et qui est mal réalisé dans la plupart des cas. De plus, la surestimation du DFG augmente avec l'aggravation de la MRC du fait d'une majoration de la sécrétion tubulaire de la créatinine qui peut atteindre jusqu'à 50 %. En pratique clinique

courante, elle doit être abandonnée au profit de l'estimation du DFG à partir de la créatinine plasmatique.

1.4.3.2. Traceurs exogènes

Inuline

Historiquement, les premières descriptions de l'utilisation de l'inuline comme traceur de filtration glomérulaire datent du début du XX^{ème} siècle avec les études de Shannon, qui ont été reprises dans les années 50 par Smith (66). L'inuline est un polymère du fructose qui a un poids moléculaire égal à 5200 Da. Elle possède les propriétés indispensables à tout traceur pour la mesure de la fonction rénale : elle n'est pas liée aux protéines, est filtrée librement par le glomérule, n'est ni métabolisée, ni sécrétée, ni réabsorbée par le rein. Son volume de distribution est l'eau extra-cellulaire. La clairance rénale à l'équilibre de l'inuline est considérée comme le Gold Standard.

Radiopharmaceutiques

Ce sont des substances qui répondent aux critères des traceurs de la filtration glomérulaire, marquées par un corps radioactif. Le principal avantage de ces substances repose sur l'exactitude et la précision de leur mesure (courbes de décroissance de l'activité). Les radiopharmaceutiques présentent les inconvénients de la manipulation de toute substance émettant des rayonnements ionisants, qui doit être réalisée de façon exclusive dans un service de médecine nucléaire et qui pose le problème du traitement des déchets radioactifs.

Le ⁵¹Cr-EDTA a un poids moléculaire de 292 Da et une période physique de 28 jours. Plusieurs études ont été menées afin de valider la clairance plasmatique du ⁵¹Cr-EDTA et permettent de la considérer comme une alternative à la clairance rénale à l'équilibre de l'inuline (67).

L'¹²⁵I-iothalamate a un poids moléculaire de 636 Da. Quand il est marqué, sa période physique est de 60 jours. Il s'agit du traceur le plus utilisé aux USA pour la mesure du DFG.

Du fait de sa période physique courte, le ^{99m}Tc-DTPA a l'inconvénient d'être très dépendant de sa stabilité et de la marque fournissant le traceur. Il est peu utilisé.

Produits de contraste iodés

L'iohexol est un produit de contraste iodé dont le poids moléculaire est égal à 821 Da. Dans le cadre de son utilisation en imagerie médicale, il peut être néphrotoxique, surtout lorsque préexiste une insuffisance rénale. Cependant, les doses administrées pour la mesure du DFG sont beaucoup plus faibles. Le deuxième inconvénient est de ne pas pouvoir être utilisé chez les patients allergiques à ce produit de contraste iodé. L'iohexol est considéré comme le 3^{ème} traceur de référence de mesure du DFG. Ainsi, en 1998, Brändström et al. ont comparé la clairance

plasmatique de l'iohexol avec celle du $^{51}\text{Cr-EDTA}$ et montré une excellente corrélation entre ces deux méthodes (68).

1.4.3.3. Clairance rénale versus clairance plasmatique de l'inuline

Les études qui comparent les clairances rénales à l'équilibre et les clairances plasmatiques de l'inuline sont contradictoires.

Dans l'étude d'Orlando et al., les auteurs ont comparé la clairance plasmatique de l'inuline à la clairance rénale à l'équilibre de l'inuline chez 16 patients en bonne santé et 7 patients avec des œdèmes et de l'ascite (69). Ils retrouvaient une excellente corrélation entre les 2 méthodes aussi bien chez les sujets sains que chez les patients avec de l'ascite. Cependant, l'effectif était faible, avec des situations volémiques très différentes et il n'a pas été réalisé de représentation de Bland et Altman permettant de déterminer la prédiction individuelle de la clairance plasmatique de l'inuline.

Florijn et al. ont comparé la clairance plasmatique de l'inuline (14 prélèvements sanguins) et la clairance rénale à l'équilibre de l'inuline dans une population de 14 patients polykystiques et de 3 patients diabétiques (70). Les auteurs retrouvaient alors une surestimation systématique du DFG par la mesure de la clairance plasmatique de l'inuline (biais moyen à $+13,4 \text{ ml/min/1,73m}^2$). En diminuant le nombre de prélèvements plasmatiques à 6, il existait une excellente corrélation avec la clairance réalisée avec la cinétique complète (coefficient de Pearson $r = 0,996$).

Dans l'étude de Hellerstein et al., la clairance rénale à l'équilibre de l'inuline était comparée à la clairance plasmatique de l'inuline chez 33 enfants et 5 adultes (71). Le coefficient de corrélation r était à 0,976 mais avec une surestimation importante du DFG par la clairance plasmatique de $+13,8 \pm 8,8 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

Malgré de nombreuses études dans la littérature, une revue systématique des méthodes de mesures du DFG dans AJKD en 2014 n'a retenu pour analyse que deux études (72). En effet, tous les autres travaux publiés n'avaient pas les critères de qualité suffisants. Les auteurs retrouvaient une bonne précision de la clairance plasmatique de l'inuline par rapport à la clairance rénale à l'équilibre de l'inuline avec un P30 à 100 %. Parmi les deux études analysées dans cette revue systématique, celle de Sterner et al. démontrait la comparabilité de la clairance plasmatique de l'inuline (avec 16 prélèvements) et de la clairance rénale à l'équilibre de l'inuline chez 20 sujets en bonne santé avec P30 à 100 % et P10 à 74 % (73).

1.4.3.3.1. Stratégies de prélèvements limités

Les clairances plasmatiques s'affranchissent des prélèvements urinaires qui sont une des limites des clairances rénales. Cependant, elles nécessitent des prélèvements sanguins multiples pour être fiables, sur une longue période de temps. Certaines études se sont attachées à diminuer le nombre de prélèvements plasmatiques, stratégie indispensable pour pouvoir envisager

l'utilisation de la clairance plasmatique en pratique clinique courante, particulièrement en pédiatrie ou chez les sujets âgés.

Dans l'étude de Sterner et al., la diminution des prélèvements plasmatiques à 4 (à T180, 200, 220 et 240 min), était associée à une sous-estimation significative du DFG : 89 ml/min/1,73m² versus 117 ml/min/1,73m². *A contrario*, avec un seul prélèvement à T240min, le DFG était surestimé (+127 ml/min/1,73m²) (73).

Dans l'étude de van Rossum et al, différentes stratégies de prélèvements étaient envisagées: de 2 à 4 prélèvements à des temps différents chez 154 enfants en utilisant un modèle Bayésien (74). La stratégie avec deux prélèvements (T90 et 240 min) présentait un biais non significatif (1,3 %) et une bonne précision (RMSE = 12,8 %) par rapport à la clairance plasmatique de l'inuline. De même, la stratégie avec un seul prélèvement à T240min conservait une bonne estimation du DFG malgré une légère perte de précision.

La revue de la littérature identifie trois publications utilisant un modèle bayésien pour l'étude du DFG : celle de van Rossum et al. (74), celle de Benz-de Bretagne et al. (75) ainsi que l'étude japonaise de Maeda et al. (76). Le travail de Maeda et al. incluait 27 patients et comparait 3 méthodes différentes de clairance plasmatique de l'inuline : une première méthode utilisant la formule dose/AUC, une deuxième utilisant la formule d'excrétion urinaire de l'inuline par 24h/AUC et un modèle bayésien. Les trois méthodes étaient bien corrélées entre elles ainsi qu'avec la formule d'estimation du MDRD.

Les stratégies de prélèvements limités ont également été étudiées pour l'lohexol. Dans l'étude de Benz-de Bretagne et al., un modèle bayésien de la clairance plasmatique de l'lohexol a été développé à partir des données de 95 patients puis comparé à la clairance plasmatique de l'lohexol corrigée selon la formule de Bröchner-Mortensen. Une stratégie utilisant 2 prélèvements à 120 et 270 min avait été retenue avec la nécessité d'intégrer des covariables supplémentaires : créatinine plasmatique, urée sanguine et âge (biais à -3,7 % et ME à 7,8 %) (75).

Gaspari et al. ont comparé la clairance plasmatique de l'lohexol avec 1 versus 6 prélèvements chez 686 patients (77). Les temps de prélèvements optimaux variaient en fonction du DFG. Les résultats n'étaient cependant pas statistiquement significatifs. A noter que ces résultats étaient discordants avec ceux de l'étude de Sterner et al. qui trouvaient, chez 66 patients, une bonne corrélation entre la clairance plasmatique de l'lohexol corrigée selon la formule de Bröchner-Mortensen avec 4 prélèvements sanguins et celle obtenue avec un seul échantillon à T240min (78).

Enfin, Medeiros et al. ont montré la bonne précision de la clairance plasmatique du ⁵¹Cr-EDTA avec une stratégie de 2 prélèvements sanguins à H4 et H6 dans une population de 44 patients transplantés rénaux en comparaison avec la clairance rénale de l'inuline à l'équilibre (67).

Justification de l'étude

Ce travail était justifié par la nécessité de développer une alternative aux formules d'estimation du DFG et aux méthodes de mesure de référence sous la forme d'une méthode :

- Validée c'est-à-dire fiable et précise ce qui n'est pas le cas des méthodes d'estimation courantes disponibles (MDRD et CKD-EPI) ;
- Plus simple car la clairance rénale à l'équilibre de l'inuline nécessite des recueils sanguins et urinaires multiples, à des temps précis ainsi que la position allongée du patient pendant quatre heures. Cette méthode alternative s'affranchirait des recueils urinaires qui peuvent être difficilement réalisables en pratique courante sans sondage vésical (vidange vésicale incomplète, incontinence urinaire...);
- Moins coûteuse car la clairance rénale à l'équilibre de l'inuline qui nécessite une hospitalisation de jour du fait du nombre de recueils. Cette méthode alternative pourrait être réalisée en consultation.

Objectifs

L'objectif principal était :

Concevoir un modèle bayésien de la clairance plasmatique de l'inuline : le DFGBay, en utilisant une stratégie de prélèvements limités pour le calcul du DFG et évaluer sa validité par rapport à la clairance rénale à l'équilibre de l'inuline (gold standard) dans une population de patients devant bénéficier d'une mesure exacte du DFG.

En pratique : un bolus d'inuline et deux prélèvements sanguins à des temps pré-déterminés permettraient de bénéficier d'une évaluation fiable du DFG en pratique quotidienne, la précision cible de la méthode était de pour pouvoir classer correctement le patient au sein des cinq stades de la MRC.

Les objectifs secondaires étaient :

- Evaluer les performances des formules d'estimation de la fonction rénale (MDRD, CKD-EPI et Walser) par rapport au gold standard.
- Evaluer les performances de la clairance plasmatique de l'inuline (corrigée selon la formule de Bröchner-Mortensen) par rapport au gold standard.

2. Matériel et méthodes

2.1. Population étudiée

2.1.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans l'étude DFGBay, de manière prospective, tous les patients nécessitant une mesure fiable de leur DFG. Il pouvait s'agir, par exemple (non exhaustif) : de sujets sains dans une démarche de don de rein vivant, de patients devant bénéficier d'une néphrectomie, de patient nécessitant un traitement néphrotoxique ou encore chez tout patient dont l'évaluation de la fonction rénale par les formules d'estimation courantes du DFG était imprécise, notamment les patients greffés rénaux.

Les patients devaient être âgés de 18 à 80 ans inclus, être en état d'euvolémie, affiliés à un régime de sécurité sociale et avoir donné leur consentement éclairé après avoir eu une estimation de leur fonction rénale par MDRD.

Tous les niveaux de fonction rénale devaient être représentés dans la population avec une répartition définie *a priori* : 3 patients avec un DFG estimé par MDRD inférieur à 15ml/min/1,73m², 8 patients avec un DFG estimé entre 15 et 30ml/min/1,73m², 8 patients avec un DFG estimé entre 30 et 60ml/min/1,73m², 8 patients avec un DFG estimé entre 60 et 90ml/min/1,73m² et enfin 3 patients avec un DFG supérieur à 90ml/min/1,73m². La définition préalable du nombre de sujets nécessaire est traitée dans le paragraphe « 2.7.1. Calcul de la taille d'étude » des Aspects statistiques.

2.1.2. Critères de non-inclusion

N'ont pas été inclus :

- Les patients ayant une hypersensibilité connue à l'inuline (Proinuline®) ;
- Les patients traités par Digitaliques ;
- Les patients ayant un antécédent ou une intoxication en cours au plomb ou à tout autre métal lourd ;
- Les patients avec une variation aiguë de la volémie documentée dans les 8 jours précédents i.e. : perte ou prise de poids supérieure à 2kg ;
- Les patients ayant une pathologie rénale aiguë (rejet aigu, pyélonéphrite aiguë...) ;
- Les patients ayant un trouble de la vidange vésicale (résidu post-mictionnel, incontinence urinaire) ;
- Les patients porteurs d'un trouble de la coagulation connu ou documenté (selon les antécédents) ;

- Les patients dont le capital veineux ne permettait pas la pose de 2 voies périphériques de bon calibre ;
- Les sujets sous tutelle, curatelle ou en incapacité de donner leur consentement éclairé ;
- Les sujets déjà inclus dans un autre protocole de recherche interventionnel ou en période d'exclusion ;
- Les femmes en âge de procréer sans contraception efficace ;
- Les femmes enceintes ou allaitantes.

Le recrutement des patients était réalisé lors d'une consultation ou à l'occasion d'une hospitalisation dans le service de Néphrologie du CHU de Limoges.

2.2. Traceur étudié

Comme nous l'avons vu précédemment, l'inuline est le traceur de la filtration glomérulaire historique.

Elle est commercialisée sous le nom de PROINULINE SERB 25%® (DCI : Polyfructosan-S = Sinistrine) par le laboratoire Serb (53 rue Villiers-de-l'Isle-Adam.75020 PARIS (01-44-62-55-00)) avec l'AMM : Z.Nr.12687 (20.10.1964) (ATC-Code: V04CH01). Elle est distribuée sous la forme d'ampoules de 20ml contenant 5g de Polyfructosan. Les excipients sont le lactate de sodium, l'hydroxyde de sodium, l'acide lactique et l'eau pour préparation injectable.

L'inuline (Proinuline®) était en stock à la pharmacie centrale du CHU de Limoges et était utilisée dans le conditionnement délivré par le laboratoire pharmaceutique commercialisant le produit. L'étiquetage des ampoules était réalisé par la Pharmacie de l'Hôpital, conformément à la réglementation en vigueur et le pharmacien avait la responsabilité de la comptabilité du produit, de la vérification de la date de péremption et de sa conservation dans les conditions recommandées (c'est-à-dire à température ambiante). Les unités thérapeutiques utilisées ou non étaient rapportées à la pharmacie pour être comptabilisées puis détruites après accord écrit du promoteur.

2.3. Schéma de la recherche

2.3.1. Visite de pré-inclusion

La pré-inclusion était réalisée à l'occasion d'une consultation, après information du patient, dans la mesure où les critères d'inclusion étaient remplis et où le patient ne présentait pas de critère de non-inclusion. Elle avait lieu au plus tôt 6 mois avant la visite d'inclusion.

L'examen clinique permettait de colliger les informations suivantes : la justification de la mesure du DFG, l'âge, le sexe, le poids, la taille pour le calcul de l'IMC et de la surface corporelle (selon la formule de Dubois), les antécédents importants, les traitements habituels et la pression artérielle.

Au plan paraclinique, le bilan biologique effectué était le bilan standard réalisé lors des consultations de suivi de transplantation rénale ou de néphrologie : créatinine plasmatique avec calcul du DFG par MDRD, urée sanguine, ionogramme sanguin, réserve alcaline, calcémie, phosphatémie, uricémie, albuminémie, pré-albuminémie, bilan hépatique (transaminases, phosphatase alcaline, gamma-GT), Numération Formule Sanguine et plaquettes. Le bilan urinaire était réalisé sur un échantillon et comprenait les dosages de la protéinurie, de la créatininurie, de la natriurèse et de la kaliurèse.

Un délai de réflexion de quelques jours était laissé au patient qui était ensuite recontacté par téléphone pour confirmer son accord et planifier la recherche. L'inclusion avait lieu le jour de la recherche.

2.3.2. Visite pour la conception de l'estimateur bayésien

Les patients qui répondaient aux critères d'inclusion et qui ne présentaient pas de critère de non-inclusion étaient hospitalisés au Centre d'Investigation Clinique (CIC) durant une journée d'hospitalisation de jour.

Avant tout examen clinique ou paraclinique lié à la recherche, un des investigateurs du service de Néphrologie recueillait le consentement libre, éclairé écrit et signé du patient. Après lui avoir rappelé l'objectif, les modalités de l'étude, la nature des contraintes, les risques prévisibles et les bénéfices attendus ainsi que ses droits dans le cadre de la recherche biomédicale, l'investigateur répondait aux différentes questions du patient. Un exemplaire de la note d'information et du formulaire de consentement était remis au patient, un autre était conservé dans le dossier médical, un troisième était transmis au promoteur.

L'examen clinique avait pour but de vérifier l'absence de contre-indication au démarrage du protocole.

Le principe était de réaliser une dose de charge d'inuline puis de réaliser des prélèvements sanguins à des temps précis pour le dosage plasmatique de l'inuline et réaliser la mesure de la clairance plasmatique de l'inuline. Dans un second temps, une nouvelle dose de charge était réalisée puis le traceur était perfusé pour obtenir une concentration plasmatique-cible, dite « à l'équilibre ». Le débit de perfusion était adapté au DFG estimé par la formule du MDRD. Des prélèvements plasmatiques et urinaires étaient réalisés à des temps donnés pour la réalisation de dosages plasmatiques et urinaires de l'inuline et obtenir la mesure de la clairance rénale à l'équilibre de l'inuline (figure 11).

Puis, avec l'aide du service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance de Limoges, un estimateur bayésien de la clairance plasmatique de l'inuline a été développé afin de simplifier la mesure du DFG en pratique clinique quotidienne avec uniquement 2 à 3 dosages plasmatiques d'inuline (donc un nombre limité de prélèvements sanguins et aucun prélèvement urinaire).

2.3.3. Déroulement en pratique

- L'admission du patient était réalisée à 8h, à jeun.
- Le patient était hydraté par 300ml d'eau per os (ce qui pouvait être adapté par le médecin selon l'état clinique du patient).
- Un cathéter était mis en place dans une veine de chaque avant-bras pour la réalisation des injections d'inuline d'un côté et des prélèvements sanguins de l'autre.
- Un premier prélèvement sanguin était réalisé pour la mesure de la créatinine plasmatique, de l'urée sanguine, du ionogramme sanguin et de P0 d'inuline.
- Une première analyse urinaire était également réalisée pour la mesure de la protéinurie, de la créatininurie, de la natriurèse, de la kaliurèse et de U0 de l'inuline.
- Une bandelette urinaire pour détection des β -HCG urinaires était effectuée chez les femmes en âge de procréer.

2.3.3.1. Clairance plasmatique de l'inuline

La matinée était consacrée à la mesure de la clairance plasmatique de l'inuline.

La dose de charge d'inuline était effectuée à 8h30 selon la posologie suivante :

- inuline (Polyfructosan) : 40 mg.kg⁻¹ soit 0,16 ml.kg⁻¹.

L'inuline était diluée dans 20ml de NaCl à 0,9% puis injectée en Intra-Veineuse Lente (IVL) sur 10 minutes en plaçant un filtre de 22 μ m sur le trajet de l'injection.

L'administration se faisait en présence d'un néphrologue afin de vérifier l'absence de toute manifestation allergique.

Le T0 correspondait à la fin de la dose de charge. Un intervalle de temps de 60 minutes correspondant au temps de diffusion de l'inuline dans l'organisme était respecté. Puis des prélèvements sanguins pour les dosages plasmatiques (P) de l'inuline étaient effectués selon le timing suivant :

- P1 à T90min ;
- P2 à T120min ;
- P3 à T180min ;

- P4 à T240min ;
- P5 à T270min ;

De plus, le patient était hydrataté par 400ml d'eau per os en milieu de procédure (soit entre P2 et P3). La phase des clairances plasmatiques s'achevait vers 13h.

2.3.3.2. Clairance rénale à l'équilibre de l'inuline

L'après-midi était consacrée à la mesure de la clairance rénale à l'équilibre de l'inuline.

Le patient était à nouveau hydrataté par 300ml d'eau per os.

A T280min, une 2^{ème} dose de charge d'inuline était réalisée, à la même dose et selon les mêmes modalités que la 1^{ère}.

A T290min (à la fin de la dose de charge), la perfusion continue était débutée. Une ampoule d'inuline était diluée dans 500 ml de G5% en plaçant un filtre de 22µm sur le trajet de perfusion. Le débit de la perfusion était ajusté à la fonction rénale présumée (selon MDRD) pour compenser l'élimination rénale des traceurs et obtenir une concentration plasmatique cible de 0,2 mg.ml⁻¹ à partir de la formule suivante : Débit du traceur à perfuser = Concentration cible x DFG.

En pratique, pour un DFG estimé à 60 ml/min/1,73m² selon la formule du MDRD, le débit à perfuser était donc de 0,2 x 60 soit 12 mg.min⁻¹. Une ampoule de 20 ml de Proinuline à 25% étant diluée dans 500 ml de G5% (soit 5g de Polyfructosan dilués dans 500 ml de G5%, soit une concentration de 10 mg.ml⁻¹), ce débit équivalait à 1,2 ml.min⁻¹ pour un DFG estimé à 60 ml/min/1,73m².

Un intervalle de temps de 60 minutes (90 minutes pour les DFG estimés à moins de 20 ml/min/1,73m² par MDRD) était respecté. Cet intervalle correspondait au temps de diffusion de l'inuline dans l'organisme et était mis à profit pour prendre un déjeuner sans protéine. Puis le patient devait vidanger complètement sa vessie par miction.

La perfusion d'inuline durait ensuite 3 heures. 3 périodes d'1 heure étaient déterminées une 1^{ère} période entre T350 et T410min, une 2^{nde} entre T410 et T470min et une 3^{ème} entre T470 et T530min. Au début de chaque période, le patient devait boire 400ml d'eau.

Des prélèvements sanguins (P) pour les dosages plasmatiques de l'inuline étaient effectués :

- P6 à T380min ;
- P7 à T440min ;
- P8 à T500min ;

Les prélèvements urinaires étaient réalisés à la fin de chaque période, par vidange complète de la vessie (miction) :

- U1 à T410min ;
- U2 à T470min ;
- U3 à T530min ;

Le volume urinaire de chaque période était consigné.

Après vérification de l'absence d'évènement indésirable, le patient pouvait rentrer à domicile.

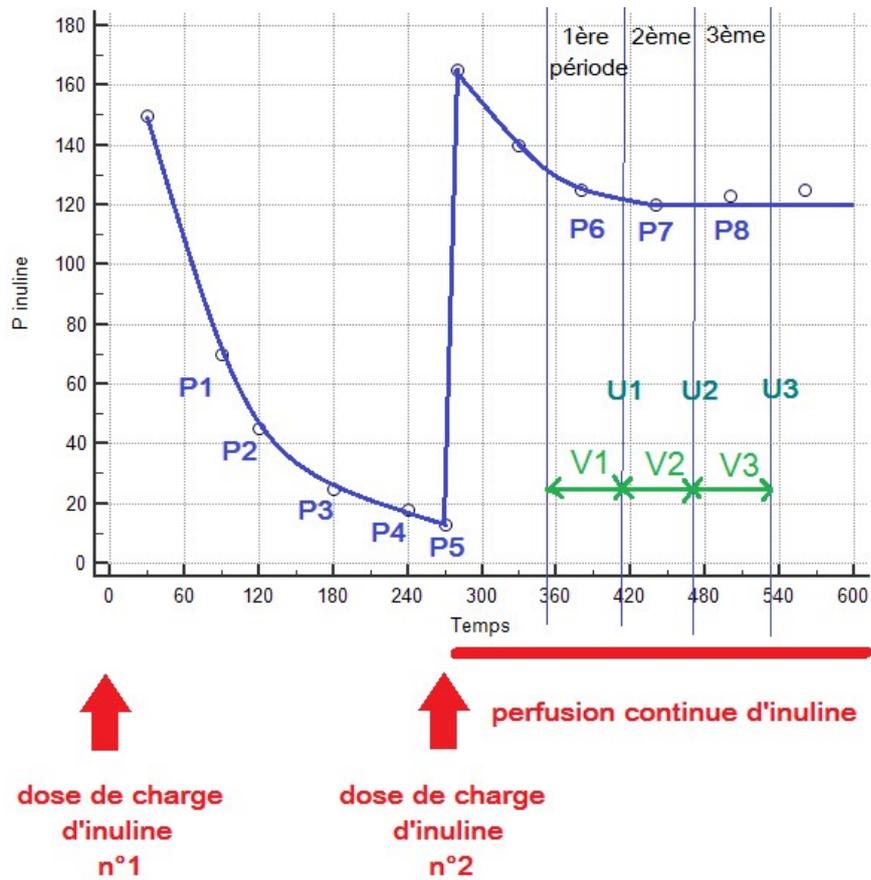


Figure 11 : Résumé des prélèvements plasmatiques et urinaires du protocole (valeurs plasmatiques d'inuline données à titre d'exemple)

2.4. Aspects réglementaires

Les patients pouvaient arrêter le protocole sur leur simple demande, à la demande du promoteur, en cas d'évènement indésirable grave ou en cas de déviation majeure au protocole. Le motif de la sortie d'étude devait être précisé sur le carnet d'observation et dans le dossier médical du patient. En cas de sortie du protocole d'un ou plusieurs patients, d'autres patients étaient inclus pour atteindre le nombre de sujets nécessaires qui avait été défini au préalable.

En l'absence d'évènement indésirable, aucun suivi n'était nécessaire. Les patients ne pouvaient participer à plusieurs protocoles simultanément. Aucun délai d'exclusion n'était nécessaire en cas de sortie récente d'un autre protocole, sauf mention contraire du protocole auquel le patient participait précédemment.

Si le patient ne pouvait pas être inclus dans le protocole, il bénéficiait de la mesure habituelle de la fonction rénale par la clairance rénale à l'équilibre de l'inuline en hôpital de jour de Néphrologie. Dans la mesure où le protocole n'avait pas recours aux volontaires sains, aucune indemnisation financière n'était envisagée.

L'évènement indésirable (article R.1123-39 du code de la santé publique) est défini comme toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche. L'évènement indésirable grave (article R.1123-39 du code de la santé publique et guide ICH E2B) correspond à tout évènement indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables, se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale ou tout évènement considéré médicalement grave et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.

Les évènements indésirables graves attendus dans le protocole DFGBay étaient ceux liés à l'inuline (RCP Proinuline®) ainsi que ceux liés aux prélèvements sanguins. Il existait un risque rare de survenue d'une réaction d'hypersensibilité.

L'investigateur évaluait chaque évènement indésirable au regard de sa gravité puis le notifiait au promoteur, sans délai. L'investigateur devait suivre le patient ayant présenté un évènement indésirable grave jusqu'à sa résolution, une stabilisation à un niveau jugé acceptable par l'investigateur ou le retour à l'état antérieur, même si le patient était sorti de l'essai.

Le promoteur déclarait selon les délais en vigueur les effets indésirables à l'ANSM et au Comité de Protection des Personnes compétent.

Pour cette étude, en raison des faibles risques encourus, la constitution d'un comité de surveillance n'était pas nécessaire

Le promoteur et les investigateurs s'étaient engagés à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la loi n°2004-806 du 9 août 2004, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (I.C.H. version 4 du 1er mai 1996 et décision du 24 novembre 2006) et la déclaration d'Helsinki (qui peut être retrouvée dans sa version intégrale sur le site <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>).

2.5. Dosages

Les dosages de la créatinine plasmatique, de l'urée sanguine, du ionogramme sanguin, de la protéinurie, de la créatininurie, de la natriurèse et de la kaliurèse étaient réalisés dans le service de Biochimie du CHU de Limoges. Le dosage de la créatinine plasmatique était réalisé en méthode de Jaffé (colorimétrie cinétique) compensée dite « IDMS traceable » jusqu'au 15/04/2015 (soit jusqu'au patient n°16 inclus) puis en méthode enzymatique (Créatinine dégradée en glycine) à partir de cette même date.

Le dosage de l'inuline était réalisé dans le service d'immunologie du CHU de Saint-Etienne (tube conditionné à une température de 4°C pour envoi). Le dosage était réalisé grâce à une technique enzymatique (cf Annexe 1) puis par spectrométrie de masse.

2.6. Modèle Bayésien

La pharmacocinétique de population (PKPOP) est une technique qui utilise des modèles mathématiques pour décrire l'exposition à un médicament donné. A partir des concentrations mesurées à différents temps de prélèvement après la prise du médicament au cours d'un essai clinique, un modèle de PKPOP est construit. Ce modèle consiste en un vecteur de paramètres pharmacocinétiques et de leur facteur de dispersion (par exemple pour un modèle simple à 1 compartiment : le volume de distribution, la clairance d'élimination et leur variance respective dans la population). Ce modèle peut ensuite être utilisé pour réaliser des simulations ou pour estimer l'exposition chez un nouvel individu à partir d'un nombre très restreint de concentrations mesurées : 1 à 3 par exemple pour individualiser la posologie d'un médicament. Cette estimation est basée sur le théorème de Bayes (probabilité conditionnelle), d'où le terme d'estimateur bayésien. Ainsi, pour l'estimation de paramètres pharmacocinétiques individuels, les informations pharmacocinétiques de la population dans laquelle le modèle a été développé sont combinées aux concentrations plasmatiques individuelles du médicament concerné. Selon le nombre d'échantillons plasmatiques disponibles, le modèle s'appuie plus ou moins sur les données de la population.

La modélisation a été réalisée par l'équipe de Pharmacologie du CHU de Limoges dans le package R Pmetrics® (79) qui est une interface R pour le logiciel NPAG (Non Parametric

Adaptative Grid). Du fait du choix, *a priori* de la répartition des patients selon leur DFG, la distribution des DFG dans notre population ne remplissait pas la condition de normalité et donc l'approche non paramétrique (c'est-à-dire qui ne faisait pas d'hypothèse *a priori* sur la normalité de la distribution des paramètres pharmacocinétiques) était tout à fait adaptée. Différents modèles ont été successivement testés (1 compartiment avec élimination d'ordre 1 et 2 compartiments avec élimination d'ordre 1) ainsi que la transformation logarithmique des paramètres pharmacocinétiques et comparés sur la base de leurs performances et des paramètres BIC (Bayesian Information Criterion) et AIC (Akaike Information Criterion).

2.7. Aspects statistiques

2.7.1. Calcul de la taille d'étude

Les formules classiques de détermination du nombre de sujets nécessaire reposent sur la normalité de la distribution des paramètres pharmacocinétiques. Cela n'était pas possible dans le cas du protocole DFGBay, les DFG ayant été volontairement répartis dans les différents stades de MRC.

Cependant, le Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche (CEBIMER) du CHU de Limoges a estimé préalablement le nombre de sujets à inclure. Un nombre de 30 sujets évaluables permettait d'estimer un coefficient de corrélation intraclasse attendu de 0,95 avec une précision de 0,035 de son intervalle de confiance à 95 % (calcul réalisé au moyen du logiciel Nquery Advisor V7.0) (80).

2.7.2. Méthodes statistiques employées

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel MedCalc® V14.8.1.

2.7.2.1. Analyse descriptive

Les variables quantitatives ont été décrites selon moyenne \pm écart type. Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et leur pourcentage.

2.7.2.2. Analyse du résultat principal

L'évaluation du DFGBay par rapport à la clairance rénale à l'équilibre de l'inuline (Gold Standard) était réalisée à l'aide du coefficient de corrélation intra-classe, du biais, de l'écart à la moyenne (ME%), de la RMSE (Root Mean Square Error, racine carrée de l'erreur quadratique moyenne), du P30 et du nombre de patients dont le stade de MRC était bien évalué.

2.7.2.2.1. Evaluation de la fiabilité

L'étude de la corrélation était réalisée par la détermination du coefficient de corrélation intraclasse (ICC) associé à son intervalle de confiance à 95 % (Absolute agreement, single measures) (81). Celui-ci mesurait la force de la relation existant entre deux variables. Plus l'ICC était proche de 1, plus la relation entre les deux mesures était forte. Classiquement, la

corrélation est faible lorsque les coefficients de corrélation sont inférieurs à 0,5, modérée entre 0,5 et 0,75, forte au-dessus de 0,75 et excellente au-delà de 0,90 (82). Un test de Wilcoxon (test non paramétrique) a été également réalisé pour ces échantillons appariés.

2.7.2.2.2. Evaluation de la justesse

Le biais correspondait à l'erreur systématique de l'estimation. Il était calculé par la moyenne des différences entre le DFGBay et le DFG mesuré par le gold standard. Il permettait de conclure à une sur ou à une sous-estimation de la méthode dans la population étudiée.

Le biais absolu étant souvent dépendant du niveau de DFG, le biais relatif exprimait l'erreur systématique en pourcentage du DFG mesuré (ME%), ce qui correspondait à l'écart à la moyenne.

$$ME\% = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n pe_i \times 100,$$

$$pe_i = \frac{(\text{Prediction} - \text{Observation})}{\text{Observation}}.$$

2.7.2.2.3. Evaluation de la précision

La précision était représentée par la dispersion de l'erreur autour du biais, évaluée par l'écart-type du biais et la RMSE (Root Mean Square Error). Plus l'écart-type et la RMSE étaient faibles, plus la dispersion de l'erreur était faible et plus la mesure était précise.

$$RMSE\% = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (pe_i)^2}{n}} \times 100.$$

2.7.2.2.4. Evaluation de l'exactitude

L'exactitude combinait la précision et le biais et était évaluée par le P30 qui représentait le pourcentage de DFG estimé se situant dans les 30 % autour du DFG mesuré (écart à la moyenne inférieur à 30%). Le P30 est reconnu par les KDOQI comme un critère d'évaluation de la performance d'une formule, synthétique et aisément transposable pour le clinicien. Une méthode est qualifiée d'exacte lorsque P30 est supérieur à 75% (83).

La représentation conjointe du biais et de la précision être réalisée à l'aide d'un graphique de Bland et Altman avec en abscisses la moyenne des DFG mesurés et estimés et en ordonnées la différence entre le DFG estimé et le DFG mesuré. Chaque mesure était représentée et le nuage de points donnait l'impression visuelle de la dispersion des valeurs autour du biais figuré par une ligne horizontale. La précision était représentée par deux lignes comprenant entre elles 95 % des estimations (correspondant à 2 écarts-types).

2.7.2.3. Analyses des résultats secondaires

Les performances des différentes formules d'estimation du DFG (MDRD, CKD-EPI et Walser) et de la mesure du DFG par la clairance plasmatique de l'inuline (corrigée selon la formule de Bröchner-Mortensen) étaient évaluées par rapport à la clairance rénale à l'équilibre de l'inuline (gold standard) grâce aux mêmes paramètres que ceux de l'analyse principale.

3. Résultats

3.1. Population

Entre le 14 janvier 2015 et le 13 juillet 2015, 30 patients ont été inclus dans l'étude DFGBay. Le tableau 3 présente le recueil des données pertinentes. Le tableau 4 expose les caractéristiques cliniques des patients notamment celles susceptibles d'influencer le DFG et son estimation par les différentes formules : le sexe, l'âge, le stade de la Maladie Rénale Chronique (selon MDRD et selon la clairance rénale à l'équilibre de l'inuline), l'état nutritionnel (poids, IMC et Surface Cutanée (SC) et albuminémie), le fait d'être transplanté rénal ou diabétique et certaines thérapeutiques (immunosuppresseurs, Sulfaméthoxazole-Triméthoprimé (Bactrim®), IEC, ARAII). Les patients inclus étaient majoritairement masculins (73,33 % d'hommes contre 26,67 % de femmes), âgés de 23 à 77 ans (âge moyen de 52 ans) et transplantés rénaux dans 70 % des cas. Sur les 9 patients non transplantés rénaux, 5 d'entre eux bénéficiaient d'une mesure de le DFG dans le cadre du bilan pour un don de rein vivant.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients de l'étude : recueil des données

N° patient	Sexe	Age (ans)	Poids (kg)	BMI (kg/m ²)	SC (m ²)	Albuminémie (g/l)	Stade MRC	Etiologie MRC	Transplantée ?	Protocole d'Immunosuppression	Bactrim ?	IEC/ARAI ?	Diabétique ?
1	M	64	124	41,9	2,33	30	IV	Diabétique + Néphroangiosclérose	NON	NON	NON	NON	OUI
2	M	56	74	25,9	1,85	45	II	Bilan don de rein	NON	NON	NON	NON	NON
3	F	50	48	17,6	1,51		I	Bilan don de rein	NON	NON	NON	NON	NON
4	M	60	94	31,8	2,07	40,5	III	Indéterminée	OUI	Néoral® + Solupred®	NON	Tareg® 80mg/j	NON
5	F	54	51	19,9	1,51	48	I	Bilan don de rein	NON	NON	NON	NON	NON
6	F	32	73	29,2	1,75	45,8g	II	Bilan don de rein	NON	NON	NON	NON	NON
7	F	65	65	27,4	1,71	39,2g	III	Polykystose Hépato-rénale	OUI	Néoral® + Celcept®	NON	Aprovel® 150mg/j	NON
8	M	70	108	37,8	2,17	41,9	V	Hyalinose Segmentaire et focale	OUI	Prograf® + Celcept® + Cortancy®	OUI	NON	OUI
9	M	23	112	35,3	2,28	36g	V	Indéterminée	NON	NON	NON	NON	NON
10	F	65	58	22,9	1,59	40,9	III	Polykystose Hépato-rénale	OUI	Prograf® + Imurel®	NON	NON	NON
11	M	43	83	27,7	1,97	40,9	II	Indéterminée	OUI	Advagraf® + Celcept®	NON	Aprovel® 75mg/j	NON
12	F	49	48	20,5	1,43	42,1	III	Indéterminée	OUI	Prograf® + Celcept®	NON	NON	NON
13	M	34	82	25,9	2,00		II	Mesure DFG	NON	NON	NON	NON	NON
14	M	64	71	23,5	1,85	43,4	IV	Néphropathie diabétique	OUI	Néoral® + Imurel®	NON	Triatec® 2,5mg/j	NON
15	M	50	64	25,6	1,65	41,9	III	Néphropathie à dépôts d'IgA	OUI	Advagraf® + Celcept®	NON	Aprovel® 300mg/j	NON
16	M	47	87	28,7	2,02	45,1	IV	Néphropathie à dépôts d'IgA	OUI	Cortancy® + Neoral®	NON	NON	NON
17	F	39	88	31,9	1,96	35,3	V	Néphropathie à dépôts d'IgA	NON	NON	NON	NON	NON
18	M	28	74	24,4	1,88	46,9	II	Interstitielle sur toxicité des anti-TNF	OUI	Advagraf®+ Imurel® + Solupred®	NON	NON	NON
19	M	59	68	23,8	1,78	36,8	III	Hypoplasie rénale congénitale	OUI	Advagraf® + Celcept®	NON	Tareg® 160mg/j	NON
20	M	61	93	29,7	2,10	41,8	IV	Polykystose Hépato-rénale	OUI	Néoral® + Celcept® + Cortancy®	NON	Tareg® 80mg/j	NON
21	M	41	60	22,0	1,66	48,5	III	Néphropathie à dépôts d'IgA	OUI	Advagraf® + Celcept®	NON	NON	NON
22	M	48	91	32,2	2,01	40,4	III	Néphropathie à dépôts d'IgA	OUI	Néoral® + Celcept®	NON	Aprovel® 225mg/j	NON
23	M	53	58	18,7	1,71	39,4	III	Polykystose Hépato-rénale	OUI	Néoral® + Celcept®	NON	NON	NON
24	M	61	95	32,1	2,08	40,3	IV	Polykystose Hépato-rénale	OUI	Néoral® + Celcept®	NON	NON	NON
25	M	50	83	25,6	2,03	47,6	II	Néphropathie à dépôts d'IgA	OUI	Advagraf® + Celcept®	NON	Aprovel® 300mg/j	NON
26	F	63	82	28,4	1,94	40,5	III	Polykystose Hépato-rénale	OUI	Advagraf® + Myfortic® + Cortancy®	NON	NON	OUI
27	M	56	89	24,7	2,17	59,8	II	Bilan don de rein	NON	NON	NON	NON	NON
28	M	61	73	27,8	1,78	36,8	IV	Glomérulonéphrite Extra-Membraneuse	OUI	Prograf® + Solupred®	NON	NON	NON
29	M	51	94	27,8	2,17	41,6	II	Néphropathie diabétique	OUI	Prograf® + Celcept® + Cortancy®	NON	Aprovel® 300mg/j	OUI (DT1)
30	M	77	83	28,1	1,96	38,1	III	Glomérulopathie membrano-proliférative	OUI	Néoral® + Cortancy®	NON	NON	OUI

Tableau 4 : Caractéristiques des patients de l'étude

Sexe	N	%	Moyenne	SD	IC 95%
Femmes	8	26,67%			
Hommes	22	73,33%			
Age (ans)			52	±13	[47-57]
Créatinine plasmatique (µmol/l)			191	±139	[136-244]
DFG estimé par MDRD (ml/min/1,73m²)			48	±28	[37-59]
Stade de la MRC (MDRD)					
I	2	6,67%			
II	8	26,67%			
III	11	36,67%			
IV	6	20,00%			
V	3	10,00%			
Stade de la MRC (Gold Standard)					
I	1	3,33%			
II	7	23,33%			
III	10	33,33%			
IV	10	33,33%			
V	2	6,67%			
Poids (kg)			78	±19	[71-86]
IMC (kg/m²)			27	±5	[25-29]
IMC < 20	3	10,00%			
IMC entre 20 et 30	20	66,67%			
IMC > 30	7	23,33%			
Surface Corporelle (m²) selon la formule de Dubois			1,89	±0,24	[1,79-1,98]
Albuminémie					
Albuminémie inf à 40g/l	8	28,57%			
Albuminémie sup à 40g/l	20	71,43%			
Diabétiques ?					
Diabétiques	5	16,67%			
Non-diabétiques	25	83,33%			
Transplantés ?					
Transplantés	21	70,00%			
Non transplantés	9	30,00%			
Dons de rein		55,56%			
Autre		44,44%			
Traitement immunosuppresseur (Transplantés)					
Anti-calcineurines	21	100,00%			
MMF (Cellcept®)	12	57,14%			
Corticoïdes	8	38,10%			
Azathioprine (Imurel®)	3	14,29%			
MMF (Myfortic®)	1	4,76%			
Autres traitements					
Bactrim®	1	3,33%			
IEC ou ARAII	10	33,33%			

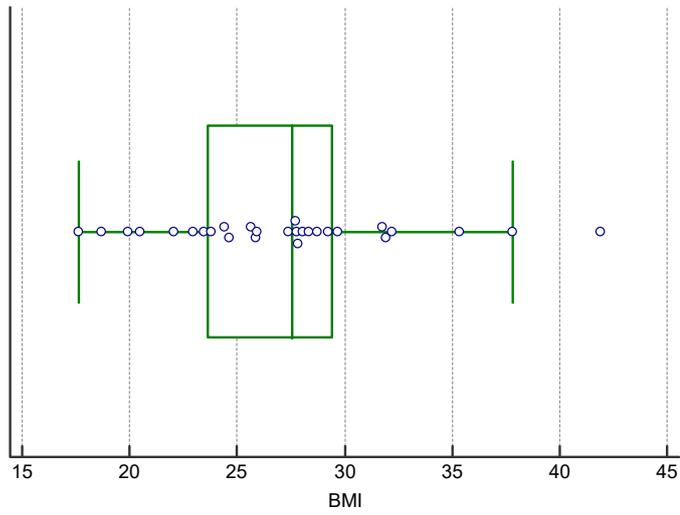
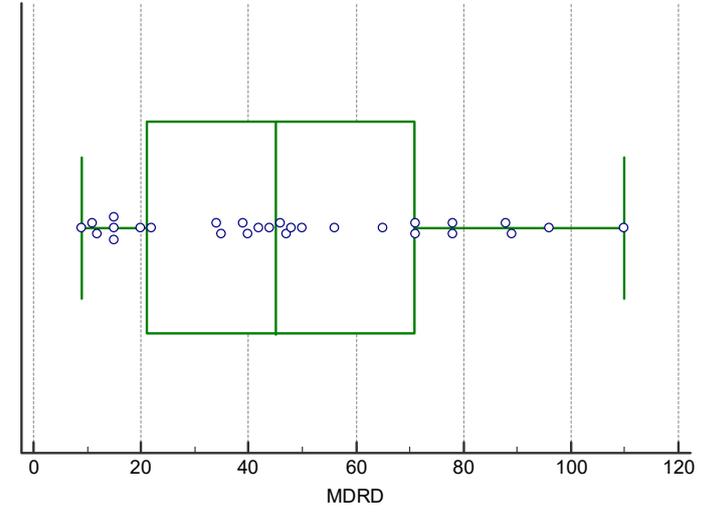
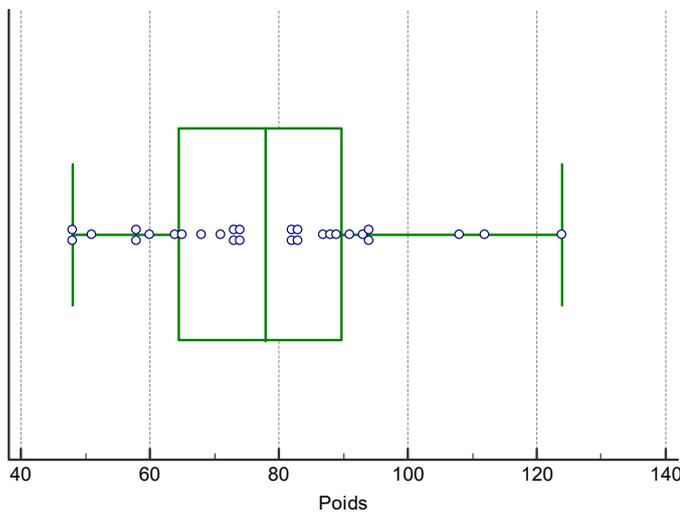
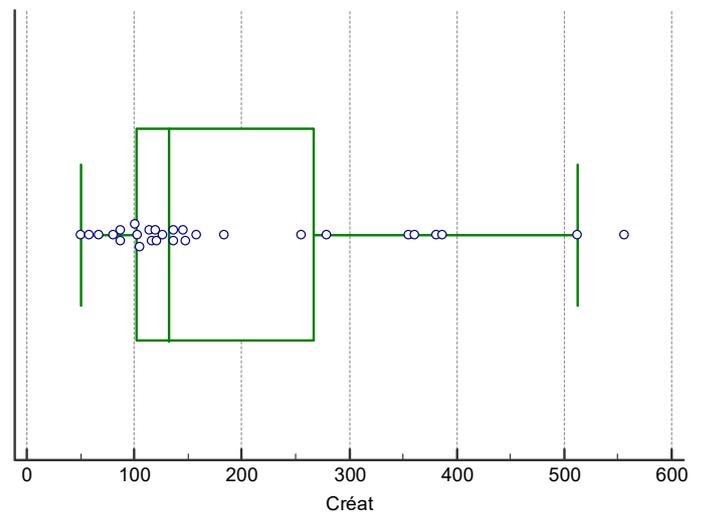
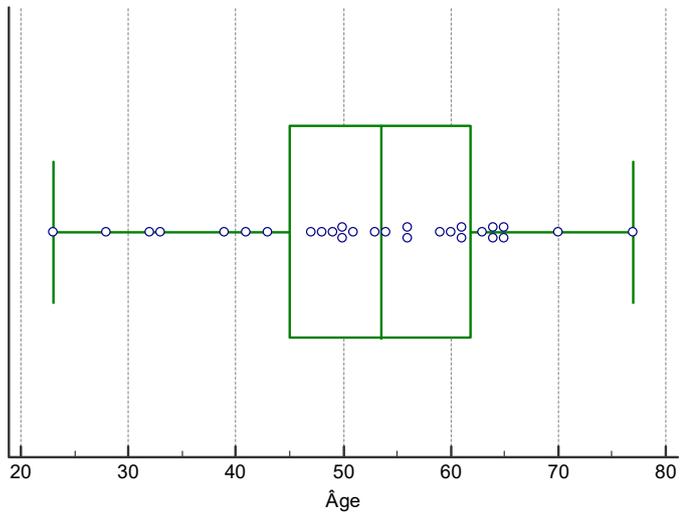


Figure 12 : Diagrammes en boîtes de certaines caractéristiques démographiques

3.2. Objectif principal: DFGBay versus Gold Standard

Le tableau 5 regroupe les résultats bruts des concentrations plasmatiques de l'inuline nécessaires à l'élaboration du modèle bayésien de la clairance plasmatique de l'inuline : P0 à T0, P1 à T90min, P2 à T120min, P3 à T180min, P4 à T240min et P5 à T270min. Le Spaghetti plot (figure 13) montre l'ensemble des concentrations plasmatiques chez les 30 patients. P0 correspondait au blanc et était retranché des concentrations P1, P2, P3, P4 et P5 pour l'élaboration du modèle. La mesure du DFG par le Gold Standard (clairance rénale à l'équilibre de l'inuline) nécessitait 3 concentrations plasmatiques d'inuline : P6 à T380min, P7 à T440min et P8 à T500min et 3 concentrations urinaires d'inuline U1 à T410min, U2 à T470min et U3 à T530min ainsi que les volumes urinaires pour appliquer la formule $(U.V)/P$ sur les trois périodes de temps prédéfinies. A noter que le volume du recueil urinaire de la 3^{ème} période de la clairance rénale à l'équilibre de l'inuline de la patiente n°12 n'a pas été consigné. La mesure de la clairance rénale à l'équilibre a donc été faite à partir de la moyenne des valeurs des deux premières périodes uniquement.

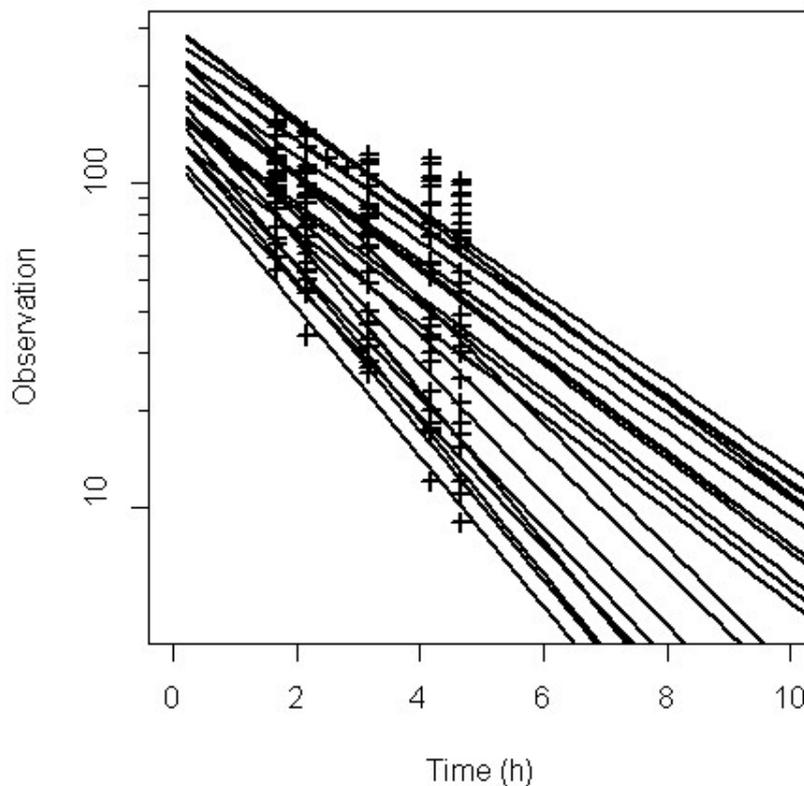


Figure 13 : Spaghetti plot : décroissance des concentrations plasmatiques de l'inuline chez les 30 patients

Tableau 5 : Résultats bruts : Concentrations plasmatiques (P0 à P8), concentrations urinaires (U0 à U3) de l'inuline et volumes urinaires

N° patient	P0	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	U0	U1	U2	U3	V1	V2	V3
1	0	102	93	83	75	70	190	196	163	10	1067	885	896	220	270	260
2	3	62	49	30	21	15	131	110	75	3,22	1369	979	810	460	440	400
3	0	54	34	26	12	9	115	113	90	46	1638	1445	1158	400	340	200
4	0	115	93	70	56	53	208	177	161	33	3188	2504	2040	200	200	200
5	0	65	47	28	17	15	154	144	124	0	1870	1319	1073	280	570	400
6	0,229	84	61	37	23	17	149	120	103	72	1236	1085	1195	450	410	700
7	0	107	99	80	68	66	221	224	217	10	2869	2107	1908	130	120	150
8	3	158	149	125	119	104	314	287	281	19	1177	1062	1003	250	150	80
9	4	123	115	109	102	96	261	250	255	9	1055	968	1617	210	170	150
10	1	128	108	79	58	54	222	199	187	9	2716	2281	2405	170	170	100
11	0	65	54	37	20	21	182	136	123	17	2455	3700	2098	300	120	280
12	2	99	82	67	42	43	200	183	190	4	2193	1626	1516	200	240	-
13	2	69	53	34	23	21	115	102	89	3	3555	1018	936	200	580	560
14	4	99	94	82	73	71	217	207	206	23	2128	1054	808	150	280	500
15	2	85	71	52	39	37	167	156	155	7	1063	1014	1110	420	500	460
16	0	149	140	122	104	99	316	293	295	18	1203	1060	993	330	350	300
17	0	139	129	115	114	85	258	267	259	10	1193	1043	950	350	310	370
18	26	113	90	59	43	37	167	154	154	19	2049	2058	2670	310	250	170
19	1	110	99	79	68	65	261	246	237	20	1631	1495	1539	200	200	200
20	0	121	144	97	87	80	216	213	208	12	1153	1257	1139	420	360	300
21	5	98	79	54	39	35	177	149	138	7	2553	1965	1783	320	270	300
22	0	118	113	86	76	71	254	224	215	3	4117	3693	2034	140	150	160
23	0	74	54	79	29	37	150	145	139	1	1183	1140	805	520	340	500
24	0	154	110	117	102	91	326	255	263	80	4080	2949	2094	180	310	180
25	55	91	73	53	33	31	184	160	136	0	1210	867	816	750	420	810
26	0	116	87	68	52	49	198	178	163	12	1386	1292	1269	330	410	340
27	0	67	46	27	17	12	127	112	102	32	1644	1156	1482	390	370	480
28	0	120	99	79	85	75	279	252	249	2	1400	1498	1876	220	280	180
29	0	73	57	40	30	25	158	118	107	0	1794	1536	1054	640	570	700
30	0	104	91	64	53	46	246	200	177	2	2007	1116	904	270	330	400

Le modèle final retenu était le modèle un compartiment et élimination du 1er ordre (premier ordre, c'est-à-dire que la vitesse d'élimination du médicament était proportionnelle à sa concentration dans le milieu intérieur) avec une transformation logarithmique des paramètres pharmacocinétiques (Cl et Vd) : $C = C_0 \cdot e^{-kt}$

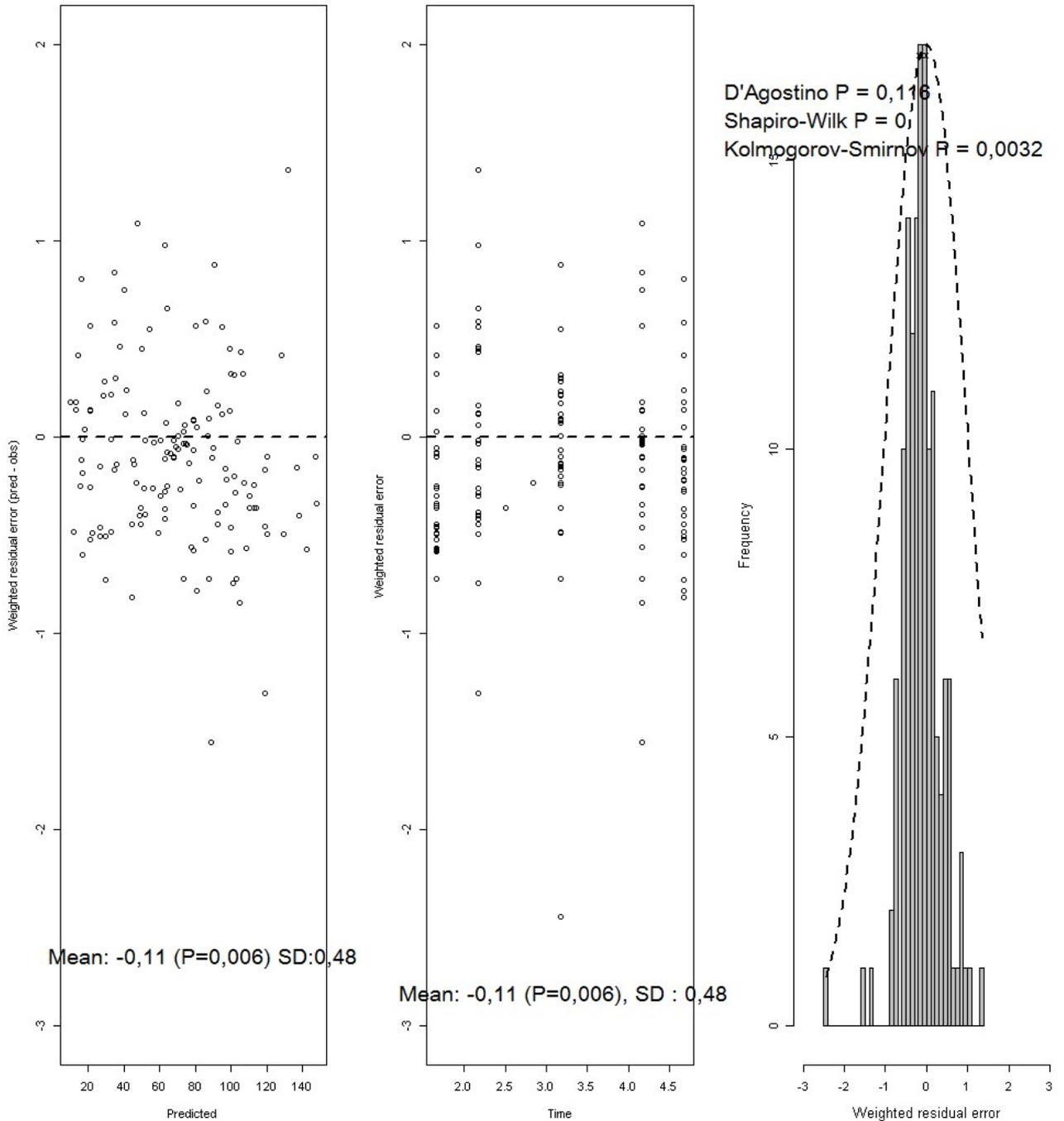


Figure 14

A gauche : représentation des résidus en fonction des valeurs observées et du temps.

A droite : distribution des résidus

Les résidus pondérés (weighted residual error) représentaient la différence entre les concentrations plasmatiques observées et celles prédites par le modèle, pondérées par l'erreur de mesure. Il s'agissait de vérifier qu'il n'existait pas d'erreur systématique (positive ou négative) aussi bien selon les concentrations observées que selon le temps. Les résidus étaient répartis de manière homogène aussi bien selon les concentrations prédites que selon le temps (figure 14).

La distribution des résidus (tests de d'Agostino, de Shapiro-Wilk et de Kolmogorov-Smirnov) était gaussienne, ce qui est un autre critère de validation du modèle

La figure 15 illustre une très bonne corrélation entre les valeurs observées et les valeurs prédites par le modèle, ce qui est corroboré par les courbes individuelles des patients (Figures 16, 17 et 18) ;

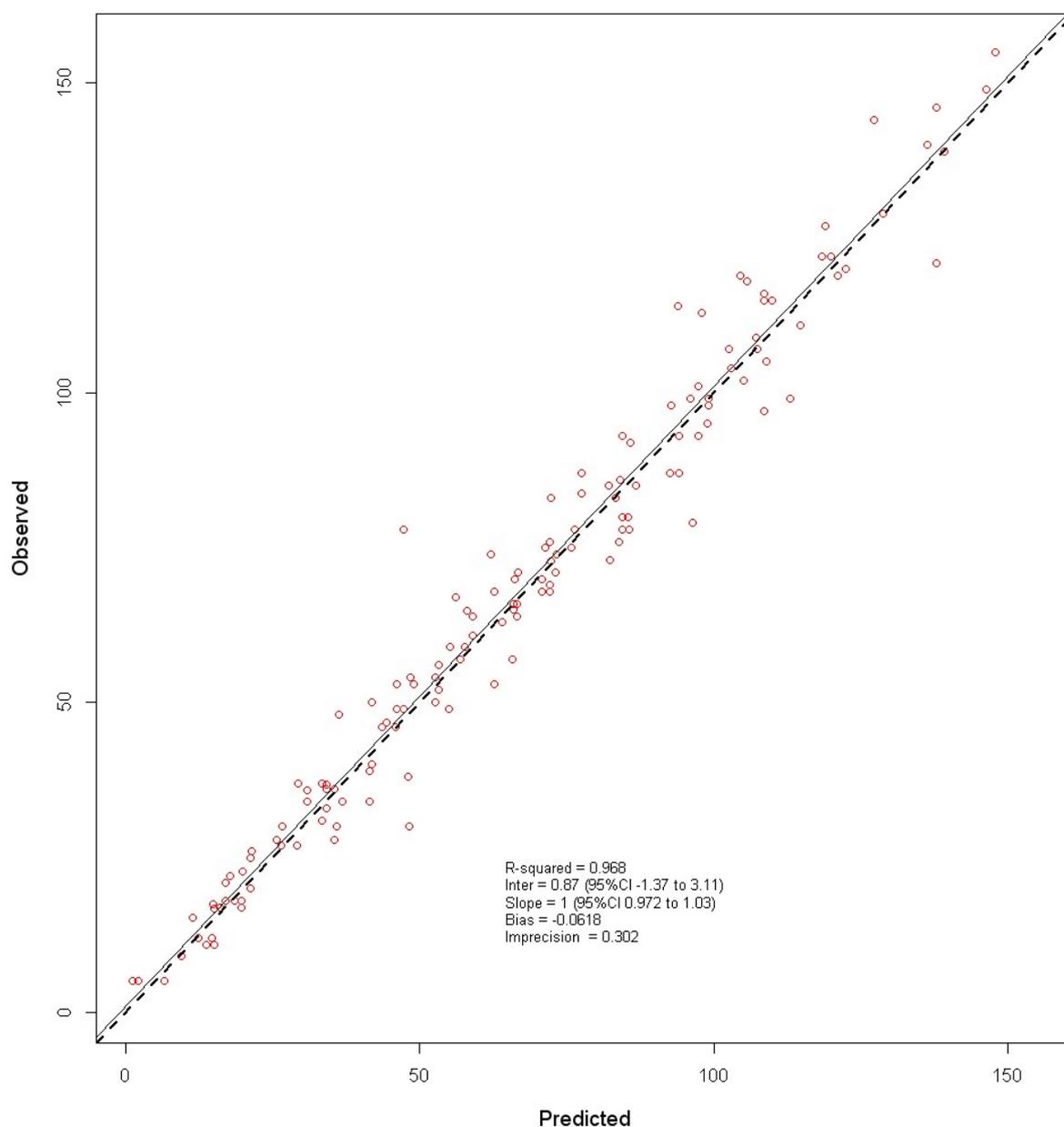


Figure 15 : Valeurs prédites et valeurs observées

La matrice de variance/covariance est reportée dans le tableau 6. Elle correspond à la variabilité pour un paramètre donné (variance) et entre les paramètres (covariance).

Tableau 6 : Variance et covariance

	mean	sd	CV	var	median
V	2.55443497065917	0.163121635895424	6.38582065188884	0.0266086680971993	2.60429687611759
CL	0.75931176209259	0.380683824188123	50.1353782718965	0.144920173998494	0.751464843793656

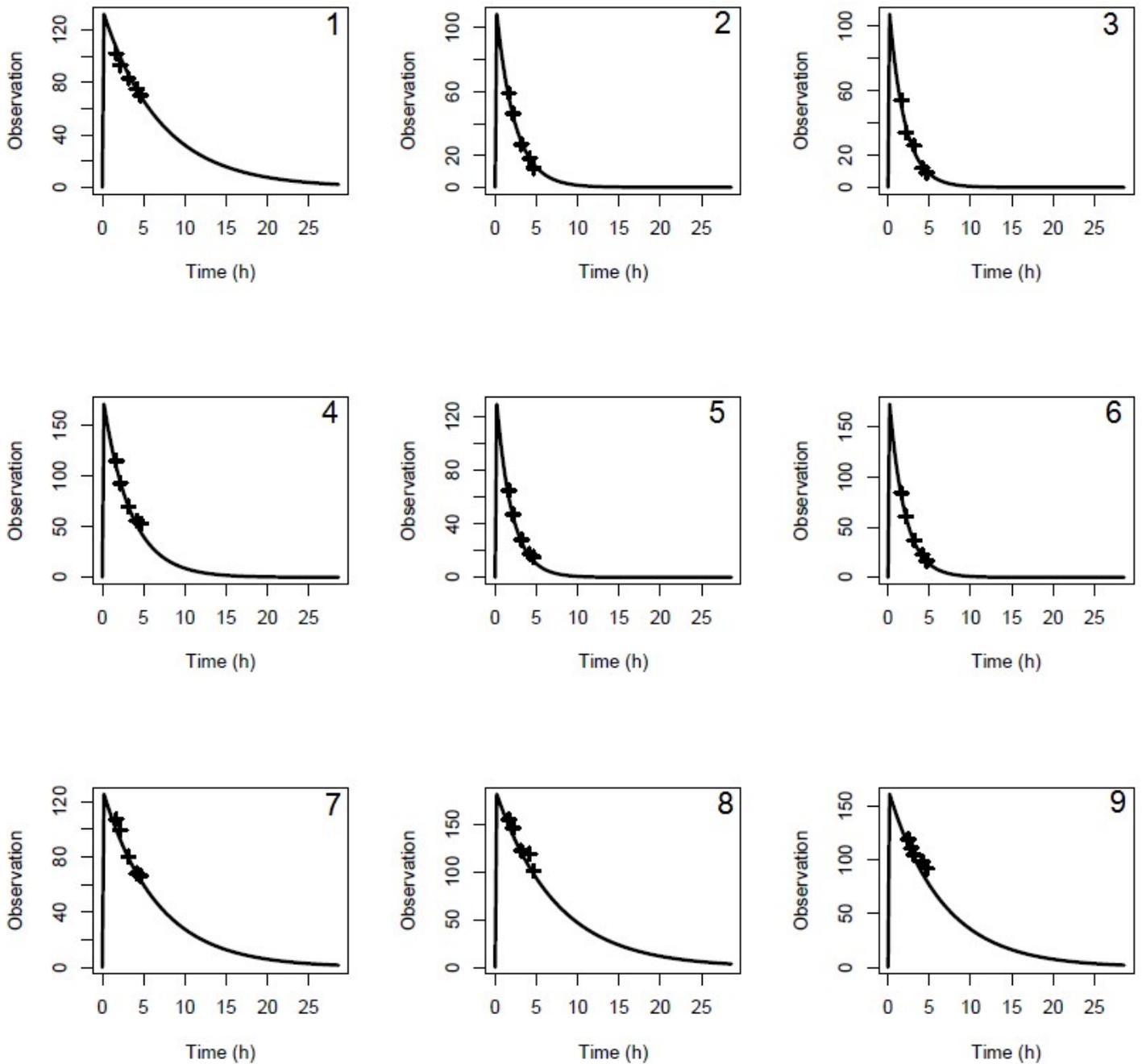


Figure 16 : Courbes individuelles (patients 1 à 9) : courbes prédites et valeurs observées

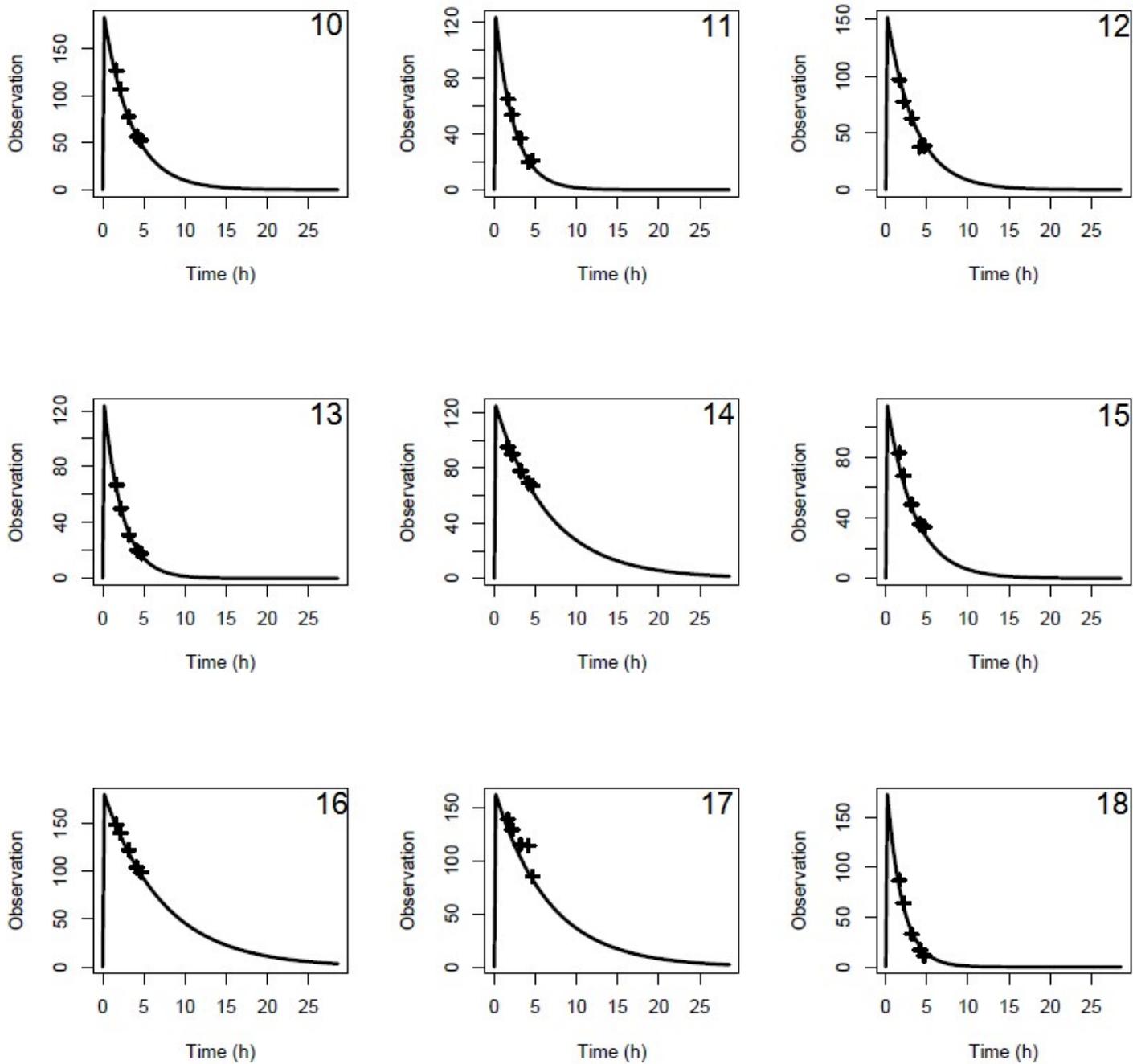


Figure 17 : Courbes individuelles (patients 10 à 18) : courbes prédites et valeurs observées

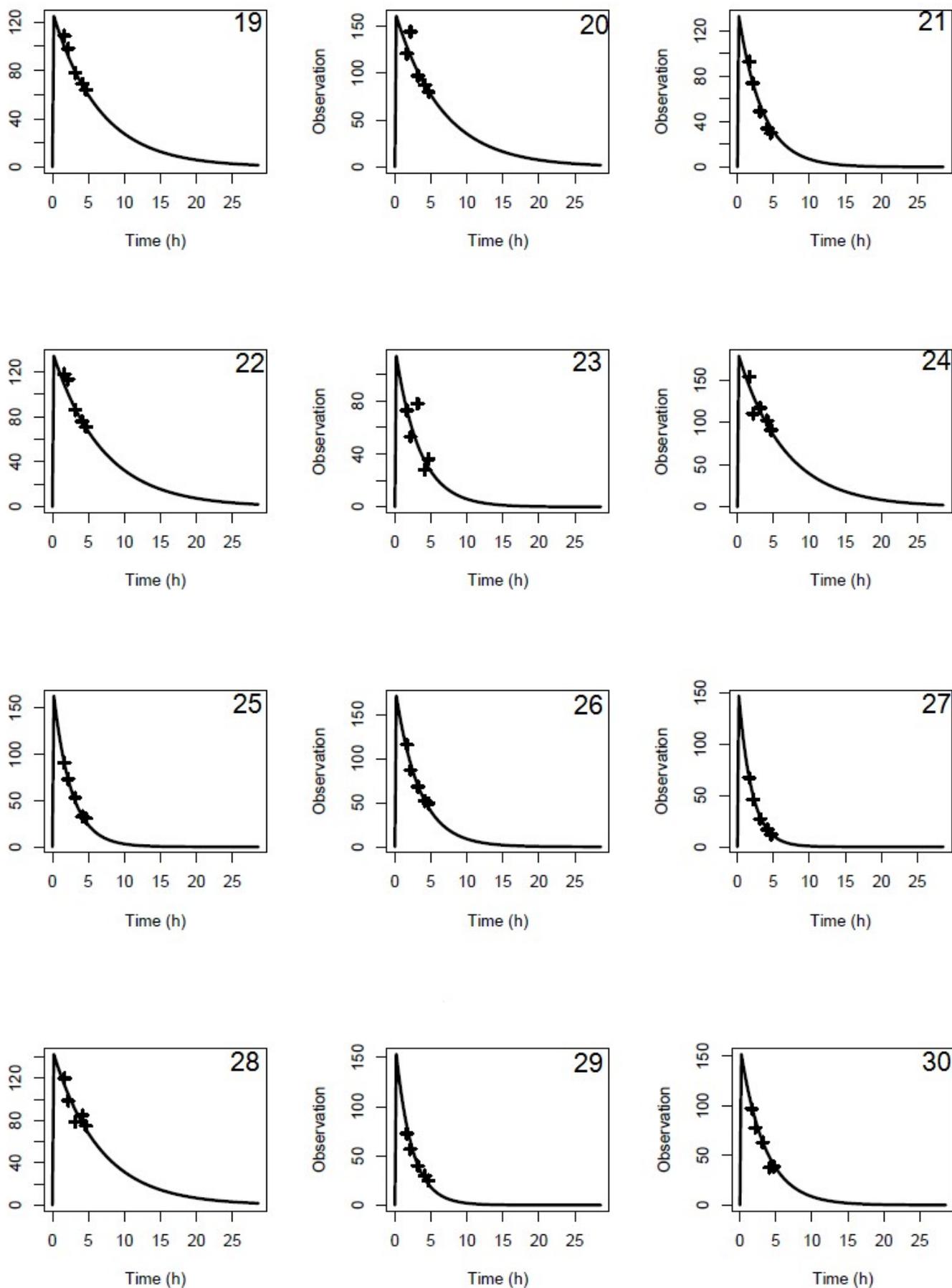


Figure 18 : Courbes individuelles (patients 19 à 30) : courbes prédites et valeurs observées

Le DFG moyen mesuré par la clairance rénale à l'équilibre de l'inuline était de $44,8 \pm 25,2$ ml/min/1,73m², IC95 % = [35,4-54,2].

Le DFGBay moyen était de $35,8 \pm 15,2$ ml/min/1,73m², IC95 % = [30,2-41,5].

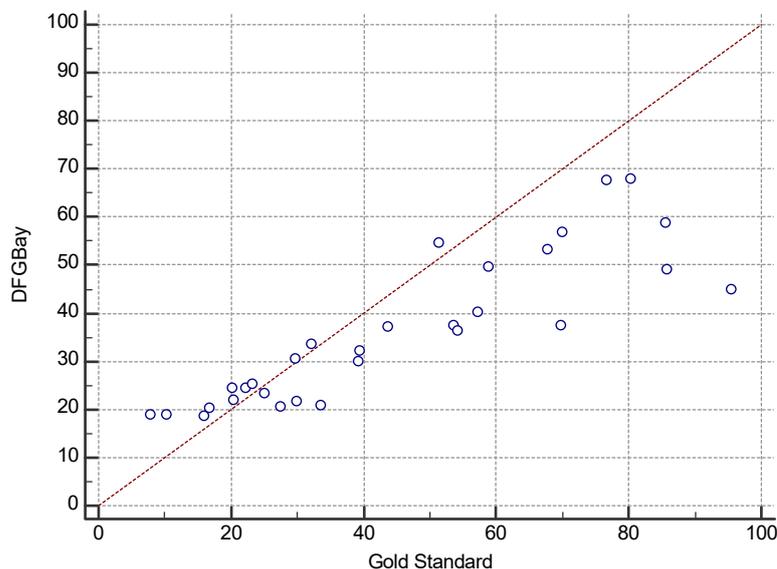


Figure 19 : Corrélation entre le DFGBay et le Gold Standard

La fiabilité du DFGBay par rapport au Gold Standard était évaluée par un coefficient de corrélation intra-classe à 0,72, IC95 % = [0,36-0,87]. Le test de Wilcoxon retrouvait un $p = 0,02$, ce qui témoignait de différences statistiquement significatives entre les résultats des 2 méthodes.

En matière de justesse, DFGBay sous-estimait le DFG avec un biais moyen absolu de -9 ml/min/1,73m². L'écart à la moyenne était de 6,4 %.

La RMSE (qui rend compte de la précision) montrait une dispersion importante : 38 %.

L'exactitude, évaluée par P30, était de 73 %. Le pourcentage de patients bien classés dans le stade de MRC était de 57 %.

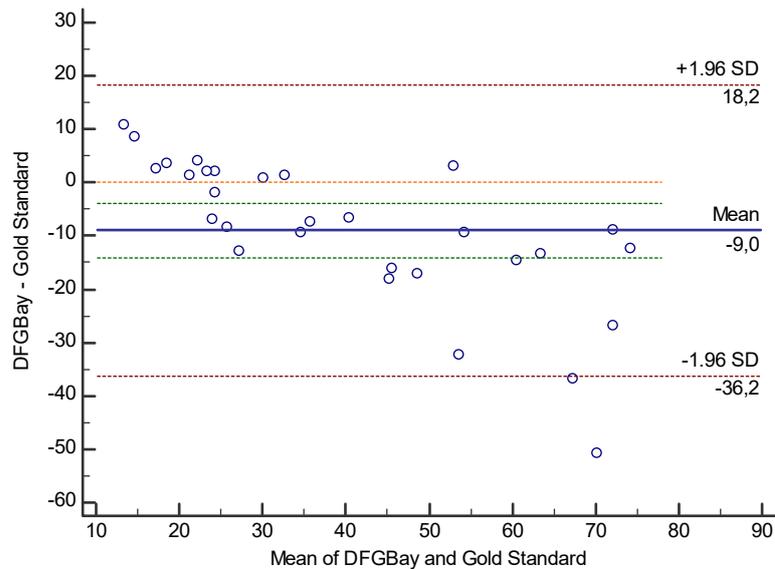


Figure 20 : Graphique de Bland-Altman DFGBay versus Gold Standard

Les performances du DFGBay ont été analysées en sous-groupes en fonction du DFG mesuré par le Gold Standard. Malgré le faible effectif de patients et l'absence de prévision d'une analyse en sous-groupes dans le protocole, 3 sous-groupes ont été distingués : DFG < 30 ml/min/1,73m², DFG compris entre 30 et 60 ml/min/1,73m² et DFG > 60 ml/min/1,73m².

Pour les DFG inférieurs à 30 ml/min/1,73m², le DFGBay surestimait le DFG avec un biais moyen absolu de 2,7 ml/min/1,73m². L'exactitude était évaluée par P30 et le pourcentage de sujets bien classés dans le stade de MRC, qui étaient tous deux à 80 %.

Pour les DFG compris entre 30 et 60 ml/min/1,73m², le DFGBay sous-estimait le DFG avec un biais moyen absolu de -8,3 ml/min/1,73m². L'exactitude était évaluée par un P30 à 75% et une proportion de sujets bien classés dans le stade de MRC de 58 %.

Pour les DFG supérieurs à 60 ml/min/1,73m², le DFGBay sous-estimait le DFG avec un biais moyen absolu de -24,5 ml/min/1,73m². L'exactitude était évaluée par un P30 à 50 % et une proportion de sujets bien classés dans le stade de MRC de 25 %.

3.3. Objectifs secondaires

3.3.1. MDRD versus Gold standard

Le DFG moyen mesuré par la formule du MDRD était de $47,6 \pm 27,9$ ml/min/1,73m² ; IC95 % = [37,2-58,0].

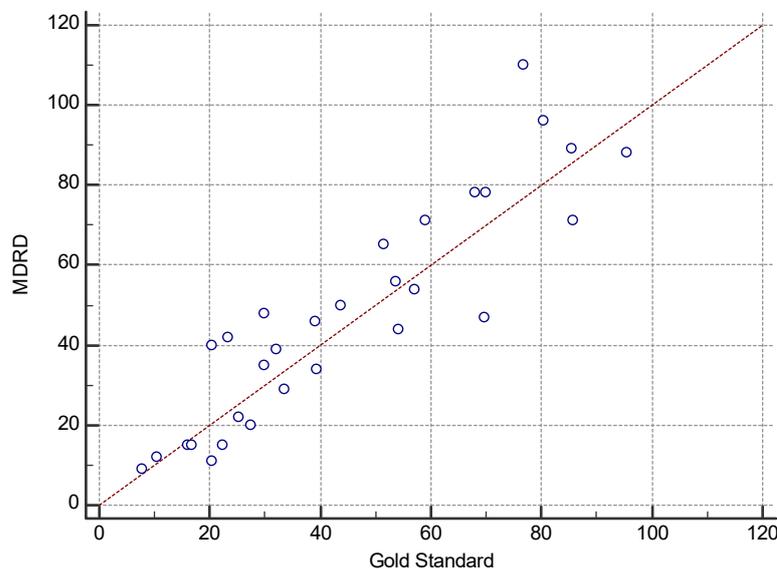


Figure 21 : Corrélation entre MDRD et le Gold Standard

La fiabilité de la formule du MDRD par rapport au Gold Standard était évaluée par un coefficient de corrélation intra-classe de 0,90, IC95 % = [0,80 -0,95]. Le test de Wilcoxon déterminait un $p = 0,27$, témoignant d'une différence non statistiquement significative entre les résultats des 2 méthodes.

En matière de justesse, MDRD surestimait le DFG avec un biais moyen absolu de 2,8 ml/min/1,73m². L'écart à la moyenne était de 7,9 %.

La RMSE (qui rend compte de la précision) montrait une dispersion importante : 32,4 %.

L'exactitude était évaluée par P30, qui était de 76,6 %, et par le pourcentage de patients bien classés dans le stade de MRC, qui était de 53 %.

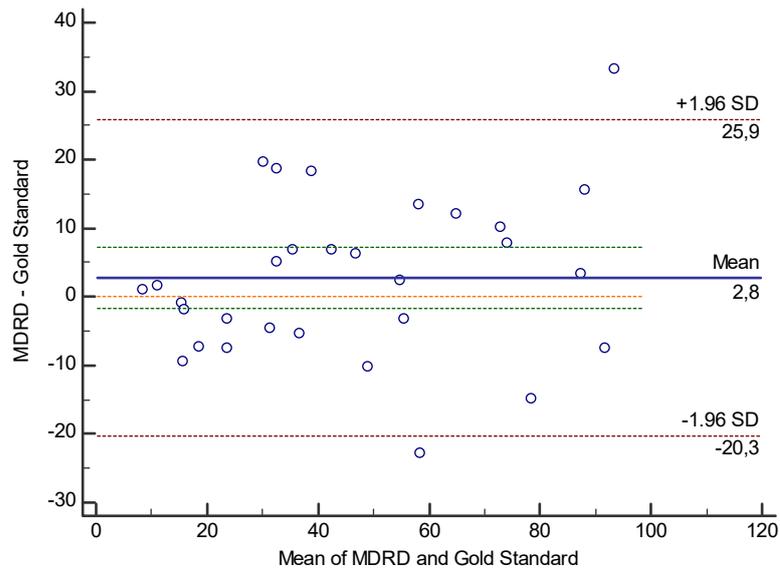


Figure 22 : Graphique de Bland-Altman MDRD versus Gold Standard

3.3.2 CKD-EPI versus Gold standard

Le DFG moyen mesuré par la formule de CKD-EPI était de $50,6 \text{ ml/min/1,73m}^2 \pm 30,3 \text{ IC95 \%} = [39,3-62]$.

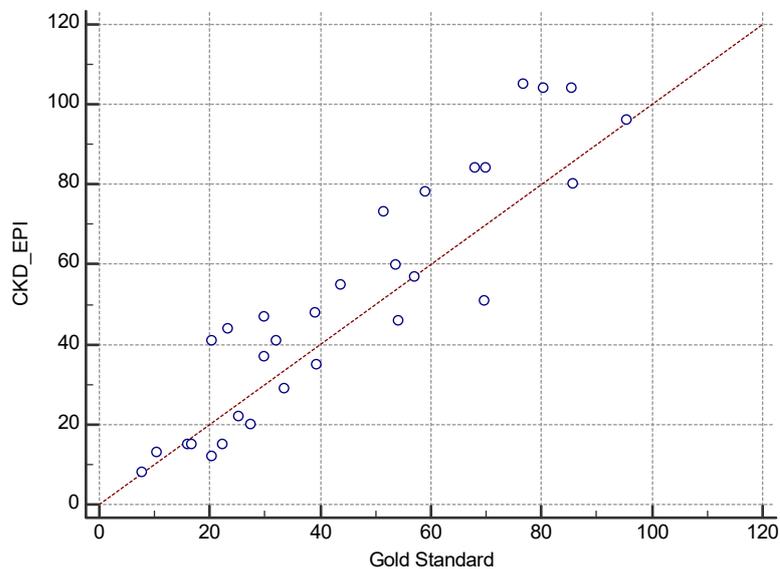


Figure 23 : Corrélation entre CKD-EPI et le Gold Standard

La fiabilité de CKD-EPI par rapport au Gold Standard était évaluée par un coefficient de corrélation intra-classe de 0,89, $\text{IC95 \%} = [0,7521 - 0,9497]$. Le test de Wilcoxon déterminait un $p =$

0,03, ce qui témoignait d'une différence statistiquement significative entre les résultats de ces deux méthodes

En matière de justesse, CKD-EPI surestimait le DFG avec un biais moyen absolu de 5,8 ml/min/1,73m². L'écart à la moyenne était de 12,9 %.

La RMSE montrait une dispersion importante : 34,9 %.

L'exactitude était évaluée par P30, qui était à 73,3 %, et par le pourcentage de patients bien classés dans le stade de MRC, qui était de 53,3 %.

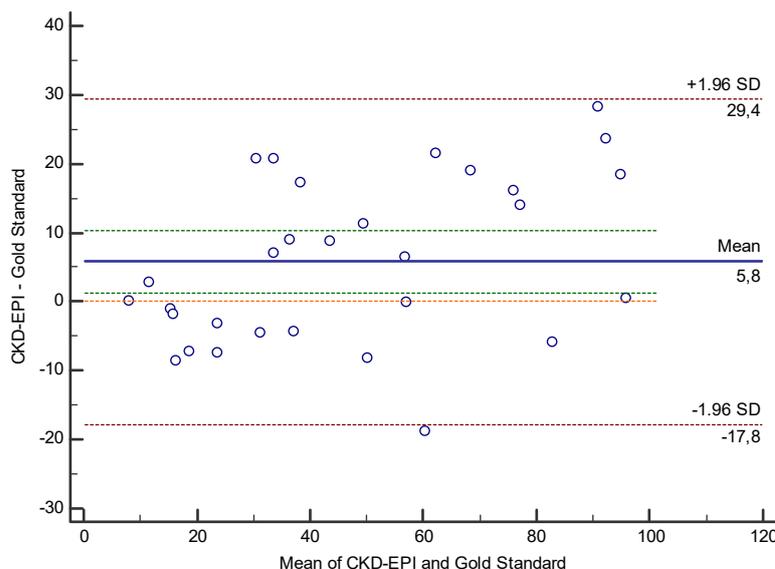


Figure 24 : Graphique de Bland-Altman CKD-EPI versus Gold Standard

3.3.3 Formule de Walser versus Gold Standard

Le DFG moyen mesuré par la formule de Walser était de $50,3 \pm 27,7$ ml/min/1,73m² IC95 % = [40,0-60,6].

La fiabilité de la formule de Walser par rapport au Gold Standard était évaluée par un coefficient de corrélation intra-classe de 0,87, IC95 % = [0,73-0,94]. Le test de Wilcoxon déterminait un $p=0,03$, ce qui témoignait d'une différence statistiquement significative entre les résultats de ces deux méthodes.

En matière de justesse, la formule de Walser surestimait le DFG avec un biais moyen absolu de 5,5 ml/min/1,73m². L'écart à la moyenne était de 17,5 %.

La RMSE montrait une dispersion importante : 39,1 %.

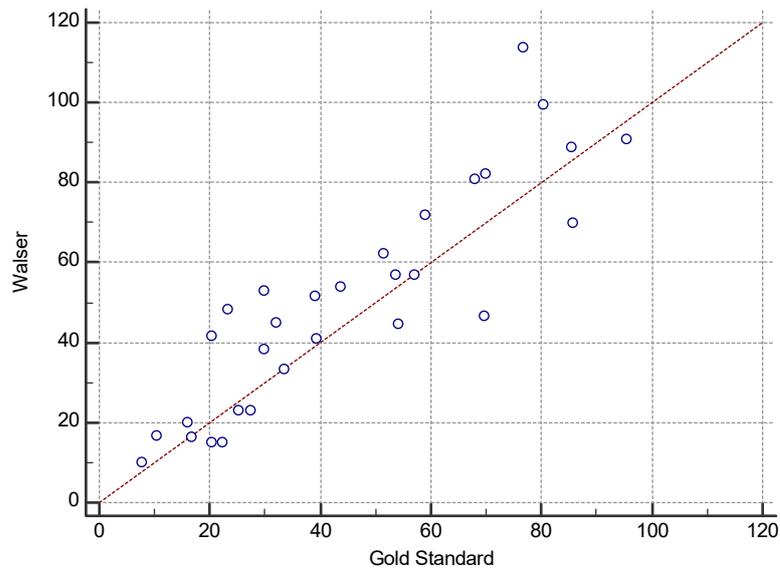


Figure 25 : Corrélation entre la formule de Walser et le Gold Standard

L'exactitude était évaluée par le P30 qui était de 70 %, et par le pourcentage de patients bien classés dans le stade de MRC qui était de 60 %.

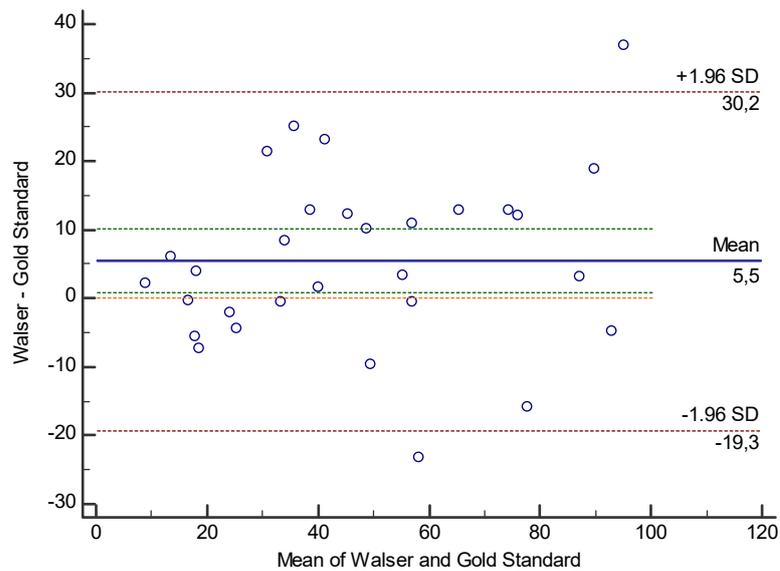


Figure 26 : Graphique de Bland-Altman Walser versus Gold Standard

3.3.4 Clairance plasmatique de l'inuline (corrigée selon la formule de Bröchner-Mortensen) versus Gold Standard

Le DFG moyen mesuré par la clairance plasmatique de l'inuline, corrigée selon la formule de Bröchner-Mortensen était de $50,4 \pm 24,5$ IC95 % = [41,2-59,6].

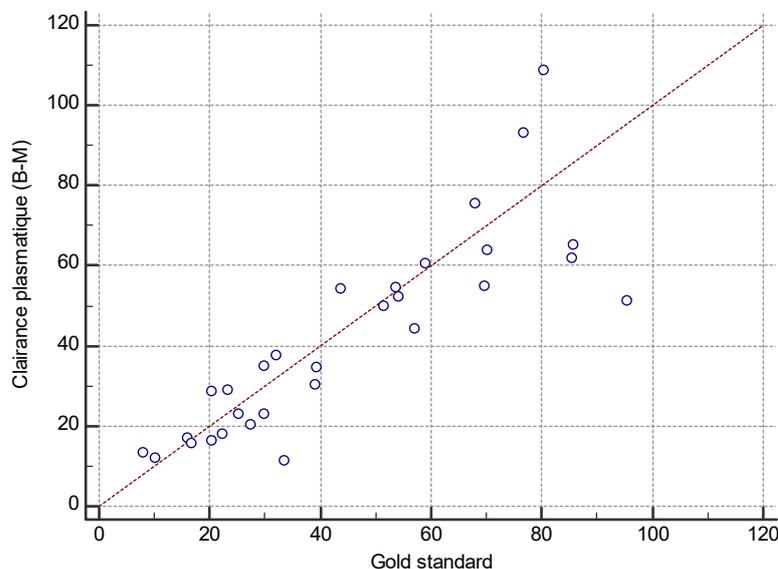


Figure 27 : Corrélation entre la clairance plasmatique (corrigée selon la formule de Bröchner-Mortensen) de l'inuline et le Gold Standard

La fiabilité de la clairance plasmatique de l'inuline (corrigée selon la formule de Bröchner-Mortensen) par rapport au Gold Standard était évaluée par un coefficient de corrélation intra-classe à 0,91, IC95 % = [0,75-0,96]. Le test de Wilcoxon déterminait un $p = 0,004$, ce qui témoignait d'une différence statistiquement significative entre les résultats de ces deux méthodes.

En matière de justesse, la clairance plasmatique de l'inuline (corrigée selon la formule de Bröchner-Mortensen) sur-estimait le DFG avec un biais moyen absolu de $5,6 \text{ ml/min/1,73m}^2$. L'écart à la moyenne était de 23 %.

La RMSE montrait une dispersion importante : 43 %.

L'exactitude était évaluée par P30, qui était de 70 %, et par le pourcentage de patients bien classés dans le stade de MRC, qui était de 53 %.

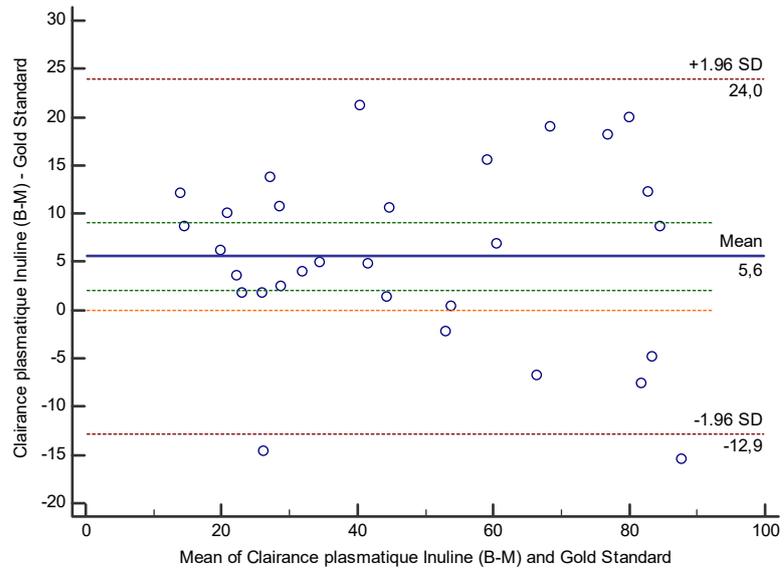


Figure 28 : Représentation de Bland-Altman Clairance plasmatique de l'inuline versus Gold Standard

Tableau 7 : DFG mesurés par la clairance rénale à l'équilibre de l'inuline (Gold Standard) et estimés par le DFGBay, la clairance plasmatique de l'inuline (corrigée selon la formule de Bröchner-Mortensen) et par les formules d'estimation (MDRD, CKD-EPI et Walser)

N°	Créatinine plasmatique μmol/l	Gold standard	DFGBay	Clairance plasmatique (Bröchner-Mortensen)	MDRD	CKD-EPI	Walser
1	355	16	19	26	15	15	20
2	88	68	53	86	78	84	81
3	58	80	68	89	96	104	99
4	137	39	30	44	46	48	51
5	51	77	68	89	110	105	114
6	67	86	59	78	89	104	89
7	114	23	25	34	42	44	48
8	556	8	19	20	9	8	10
9	513	10	19	19	12	13	16
10	120	32	33	37	39	41	45
11	101	59	50	78	71	78	72
12	103	44	37	45	50	55	54
13	105	86	49	81	71	80	70
14	256	25	23	27	22	22	23
15	121	54	37	54	56	60	57
16	387	17	20	23	15	15	16
17	381	21	22	24	11	12	15
18	117	51	55	67	65	73	62
19	158	20	24	34	40	41	42
20	279	27	21	30	20	20	23
21	146	70	37	63	47	51	47
22	184	30	22	34	35	37	38
23	148	54	36	52	44	46	45
24	205	34	21	19	29	29	33
25	125	57	40	64	54	57	57
26	137	39	32	50	34	35	41
27	88	70	57	90	78	84	82
28	361	22	24	24	15	15	15
29	81	95	45	80	88	96	91
30	127	30	31	51	48	47	53

Tableau 8 : Performances des différentes méthodes d'estimation du DFG par rapport à la clairance rénale à l'équilibre de l'inuline

	ICC	Biais absolu	ME	RMSE	P30	Stade IRC
DFGBay	0,72 IC95 % = [0,37 -0,87]	-9ml/min/1,73m ²	6,4%.	38%	73%	57%
Cl.P Inuline (B-M)	0,91 IC95 % = [0,75 -0,96]	5,6ml/min/1,73m ²	23%	43%	70%	53,30%
MDRD	0,90 IC95 % = 0,80 -0,95]	2,8ml/min/1,73m ²	7,9%.	32,40%	76,60%	53%
CKD-EPI	0,89 IC95 % = 0,75 -0,95]	5,8ml/min/1,73m ²	12,9%.	34,90%	73,30%	53,00%
Walser	0,87 IC95 % = 0,72 -0,94]	5,5ml/min/1,73m ²	17,5%.	39,1 %.	70%	60%

3.4 Simulations

La simulation des temps de prélèvements les plus informatifs (figure 29) par l'algorithme mathématique du package R Pmetrics® suggérait deux temps de prélèvements : un précoce (fin de perfusion par exemple) et un plus tardif (vers 5 heures, soit T300min).

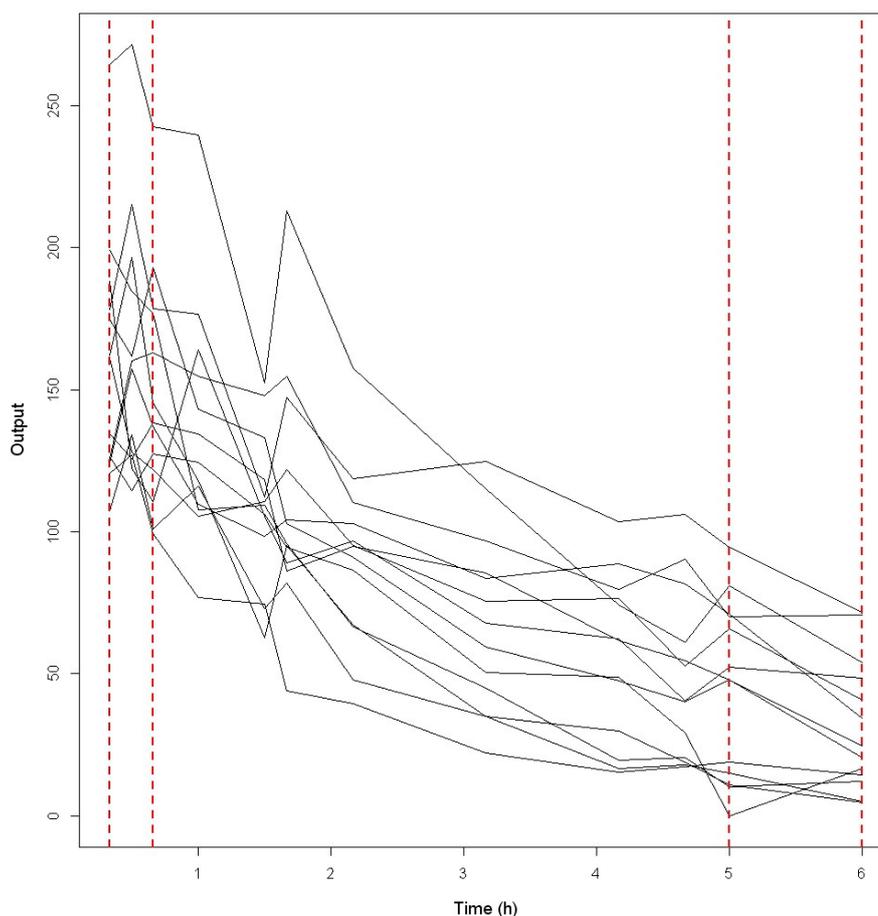


Figure 29 : Simulation des temps de prélèvements optimaux

3.5 Tolérance

Aucun effet indésirable n'a été à déplorer pour les 30 patients.

4 Discussion

Là où le cardiologue possède l'échographie pour évaluer la Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche ou d'autres paramètres fonctionnels cardiaques et là où le pneumologue évalue les capacités respiratoires de son patient à l'aide des Explorations Fonctionnelles Respiratoires, le néphrologue, en pratique clinique quotidienne, n'a en sa possession que des formules d'estimation du Débit de Filtration Glomérulaire à partir de la créatinine plasmatique. Comme toutes les estimations, celles-ci sont imparfaites pour des raisons multiples exposées dans les Généralités. On retient notamment les variations dans le dosage de la créatinine plasmatique selon les laboratoires ou les différents facteurs anthropométriques qui influencent la masse musculaire (sexe, âge, ethnie, perte de masse musculaire par maladie chronique, amputation, paraplégies notamment) et qui sont intégrés à des degrés variables dans les différentes formules d'estimation. D'autres paramètres physiologiques sont impliqués dans cette imprécision comme la sécrétion tubulaire de la créatinine, variable d'un patient à l'autre mais aussi sous l'effet de certains médicaments.

Pour les patients qui nécessitent la connaissance précise du DFG, il existe deux types de mesures : les clairances plasmatiques et les clairances rénales à l'équilibre. La clairance rénale à l'équilibre de l'inuline est un des gold standard mais elle a l'inconvénient d'avoir une mise en œuvre complexe (hospitalisation de jour, position allongée, prélèvements urinaires multiples...). La clairance plasmatique de l'inuline s'affranchit des prélèvements urinaires. Les différentes études s'accordent sur le fait que la clairance plasmatique surestime le DFG mais qu'il existe néanmoins une bonne corrélation avec la clairance rénale à l'équilibre lorsque de nombreux prélèvements sanguins sont réalisés. Ainsi, elle est totalement incompatible avec la pratique clinique.

Afin de pouvoir utiliser la clairance plasmatique de l'inuline de façon courante, certains auteurs se sont attachés à réduire le nombre de prélèvements plasmatiques tout en essayant de maintenir une justesse et une précision satisfaisantes.

4.1 Objectif principal : DFGBay versus Gold standard

L'idée de développer un modèle bayésien de la clairance plasmatique de l'inuline s'est inspirée des méthodes pharmacocinétiques utilisées pour certains antibiotiques (comme les aminosides) ou certains immunosuppresseurs (dont le Mycophénolate Mofétil ou Cellcept®).

A notre connaissance, seules trois études utilisent un modèle bayésien pour l'étude du DFG. Dans les études de Benz et al.(75), de Maeda et al.(76) ainsi que de van Rossum et al.(74), les stratégies de prélèvements limités étaient bien corrélées aux clairances plasmatiques des traceurs. Cependant, aucune de ces études ne comparait ses résultats à une méthode de clairance rénale à l'équilibre.

L'objectif principal de cette étude était de développer un modèle bayésien de la clairance plasmatique de l'inuline afin de disposer d'une méthode d'évaluation du DFG plus précise que les formules d'estimation courantes mais aussi moins contraignante que les méthodes de référence. Le modèle bayésien DFGBay a été ici comparé au gold standard de la clairance rénale à l'équilibre de l'inuline. La réalisation des différentes clairances ne s'est accompagnée d'aucun effet indésirable.

La fiabilité du DFGBay par rapport à de la clairance plasmatique de l'inuline reste insatisfaisante avec un coefficient intra-classe de 0,72, IC95 % = [0,36-0,87]. En matière de justesse, le DFGBay sous-estime le DFG avec un biais moyen absolu important de -9 ml/min/1,73m². En revanche, l'erreur à la moyenne de 6 % traduit une méthode plutôt juste (6%). Néanmoins, la précision de DFGBay est mauvaise (RMSE très élevée) et même moins bonne que celle des formules d'estimation (MDRD, CKD-EPI et Walser) dans notre population. De même, l'exactitude évaluée par un P30 de 73 % est insuffisante et seuls 57 % des patients sont classés dans le bon stade de MRC.

Du fait de ces performances inacceptables du modèle DFGBay pour l'évaluation du DFG, la stratégie de prélèvements limités n'a pas été poursuivie car elle ne pourrait pas être utilisée en pratique en l'état actuel des choses.

4.1.1 Modèle

Parmi tous les modèles testés, celui qui se rapproche le plus de la clairance rénale à l'équilibre est un modèle à 1 compartiment avec une élimination d'ordre 1. Le modèle à 1 compartiment est cohérent avec le choix de débiter les prélèvements à 90 minutes pour que l'inuline ait diffusé en quasi-totalité dans son volume de distribution. L'élimination d'ordre 1 est justifiée par le fait que la vitesse d'élimination du médicament est proportionnelle à sa concentration dans le milieu intérieur. Enfin, une approche non paramétrique est employée du fait d'une distribution non normale de notre population puisque définie a afin que tous les stades de la MRC soient représentés dans l'échantillon malgré l'effectif limité de patients.

La transformation logarithmique des paramètres a été choisie pour faciliter le choix des valeurs initiales des paramètres pharmacocinétiques mais elle a pour conséquence de limiter l'influence des valeurs extrêmes. Cependant, l'utilisation d'une approche non paramétrique permet en théorie de détecter des patients extrêmes là où l'approche paramétrique aurait eu l'effet inverse en rapprochant les patients extrêmes vers la moyenne (= « shrinkage »). Il faut cependant avoir un nombre de mesures de concentrations important pour pouvoir détecter de façon adéquate ces patients extrêmes.

Il existe plusieurs logiciels pour le développement de modèles bayésiens, utilisant des algorithmes différents. Dans l'hypothèse où les résultats de DFGBay seraient influencés par un algorithme inapproprié, la détermination du modèle a aussi été réalisée avec un algorithme paramétrique (logiciel de modélisation NONMEM). L'utilisation de cet autre algorithme a produit des résultats non significativement différents, ce qui a permis de réfuter cette hypothèse.

Un premier critère de validité indispensable du modèle bayésien est la distribution normale des résidus (différences entre les concentrations plasmatiques observées et celles prédites par le modèle), ce qui est bien le cas pour notre modèle (tests de Shapiro-Wilk, de d'Agostino ou de Kolmogorov-Smirnov). Cela signifie que le modèle d'erreur choisi est approprié.

Les courbes individuelles permettent de comparer les points prédits par le modèle aux points observés lors des mesures. Les résultats obtenus sont très satisfaisants puisque le modèle est fidèle aux concentrations plasmatiques d'inuline réellement mesurées.

Cependant, malgré un modèle mathématique qui semble performant et les propriétés de l'inuline qui en font un bon traceur de mesure de la fonction rénale, la clairance déterminée par notre modèle bayésien n'évalue pas correctement le débit de filtration glomérulaire.

4.1.2 Pourquoi cela ne fonctionne-t-il pas ?

Sans même avoir besoin de réaliser une étude en sous-groupes selon le DFG, la lecture des représentations de Bland et Altman met directement en évidence un biais positif pour les DFG inférieurs à 30 ml/min/1,73m² et un biais négatif important pour les DFG supérieurs à 60 ml/min/1,73m².

Ainsi, DFGBay sous-estime le DFG des patients ayant des DFG supérieurs à 60 ml/min/1,73m². L'explication la plus pertinente réside dans l'absence de réalisation de temps précoce pour l'établissement du modèle. Chez les patients ayant une fonction rénale conservée (MRC stades I et II), la première phase de distribution du traceur dans le compartiment associé probablement une élimination rénale plus importante que supposée. Par analogie avec le modèle pharmacocinétique développé au CHU de Limoges pour les aminosides, un temps précoce (30 minutes après la fin de perfusion) serait donc nécessaire.

A contrario, DFGBay sur-estime le DFG des patients ayant des DFG inférieurs à 30 ml/min/1,73m². Ce résultat pourrait également être expliqué par l'influence des points précoces mais souligne aussi l'importance des points tardifs. En effet, l'utilisation de points plus tardifs permettrait d'affiner la faible pente de décroissance, de mieux estimer l'AUC (Aire Sous la Courbe) et donc de prédire la clairance avec davantage de précision. De même, chez les patients ayant une fonction rénale très altérée (MRC stade V), les études publiées prévoient l'ajout d'un temps de prélèvement sanguin plus tardif.

D'ailleurs, la simulation des points discriminants est en faveur de ces hypothèses avec deux points qui sembleraient particulièrement informatifs : un premier point situé entre la fin de perfusion et T=30min et un second entre 5 et 6 heures. Effectuer davantage de prélèvements, répartis tout au long du profil, aboutirait logiquement à une meilleure estimation des paramètres pharmacocinétiques (éventuellement avec l'utilisation d'un modèle à deux compartiments) avec une plus grande variabilité et donc une meilleure estimation des patients « extrêmes ».

De plus, les résultats du modèle peuvent également découler du choix de ne pas se limiter à un seul niveau de DFG mais d'englober l'ensemble des stades de MRC.

En effet, dans les deux études colligées dans la méta-analyse AJKD de 2014 (72) (ces études correspondant à celle de Müller et al. (84) et à celle de Sterner et al. (73)), aucun sujet inclus n'avait un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73m². Leurs populations étaient homogènes, avec des DFG normaux. Les auteurs retrouvaient alors d'excellents résultats en termes de P30 (100 %) et même de P10 (respectivement 74 et 70 %) dans leurs comparaisons des clairances plasmatique et rénale à l'équilibre de l'inuline.

Le développement d'un estimateur bayésien ciblé sur chaque sous-groupe de DFG (supérieur à 60, compris entre 30 et 60 et inférieur à 30 ml/min/1,73m²) pourrait être une solution. En effet, il existe un lien entre DFG et volume extra-cellulaire, ce qui pourrait expliquer des différences dans la distribution et l'élimination de l'inuline en fonction des DFG. Ainsi, il existe des modifications dans la composition corporelle de façon précoce dans les stades de la MRC liés aux déséquilibres de la balance sodée et à l'urémie qui intervient dans des modifications du métabolisme protidique (85).

La détermination de trois modèles bayésiens différents selon le sous-groupe de DFG apporterait donc probablement davantage de précision. Cependant, cette stratégie améliorerait probablement les résultats statistiques de l'étude mais n'améliorerait en rien la pratique quotidienne dans les cas difficiles d'estimation de la fonction rénale. En effet, une première estimation du DFG serait nécessaire par MDRD ou CKD-EPI, estimation qui est prise en défaut dans toutes les situations où le DFG est mal évalué par ces formules d'estimation et qui nécessitent justement une mesure du DFG. Il en résulterait une utilisation inadaptée d'un des estimateurs bayésiens. De fait, le choix de développer un seul estimateur bayésien pour l'ensemble des fonctions rénales est la condition *sine qua non* pour une utilisation en pratique.

Dans les trois études qui utilisent un modèle bayésien pour l'estimation du DFG, les auteurs intègrent des co-variables à leurs modèles. Pour cela, ils évaluent la relation entre les paramètres pharmacocinétiques (volume de distribution Vd, constante de vitesse d'élimination ke) et certains paramètres démographiques ou biologiques. Les paramètres qui sont corrélés de façon statistiquement significative sont alors intégrés dans le modèle. Ainsi, le poids, la surface corporelle, l'âge, la créatinine plasmatique, l'urée sanguine ou encore l'albuminémie peuvent être

intégrés dans ces modèles. Ces artifices mathématiques témoignent de la difficulté d'évaluer le DFG de manière fiable avec des clairances plasmatiques par comparaison aux clairances rénales.

Une autre limite de notre étude est liée au choix de la répartition des sujets en fonction de la faisabilité du recrutement dans chaque stade de DFG de patients qui nécessitent une mesure du DFG et qui répondaient aux critères de stabilité conformément au protocole. Ainsi, les stades III et IV de MRC sont sur-représentés (60 % des patients entre 20 et 60 ml/min/1,73m²), ce qui pourrait expliquer les bonnes performances du modèle dans ce sous-groupe. Pour les études futures, il sera important que l'ensemble des stades de DFG soient représentés de manière égale afin de tenir compte de l'influence des paramètres pharmacocinétiques des DFG extrêmes dans la construction du modèle bayésien. De plus, la réalisation d'une transformation logarithmique des données favorise « le shrinkage » (rétrécissement, resserrement) des résultats autour des valeurs moyennes de DFG.

Enfin, la sur-représentation des transplantés rénaux dans la population étudiée constitue un biais de recrutement. En effet, le transplanté rénal est un insuffisant rénal chronique à part puisque certains paramètres propres peuvent faire varier son DFG comme le rein fonctionnel unique que constitue le greffon, le traitement par les immunosuppresseurs (notamment les anti-calcineurines) ou encore l'antibioprophylaxie fréquente par Bactrim® (Sulfaméthoxazole Triméthoprime) pour la prévention des infections opportunistes, du moins au stade précoce de la greffe. Cependant, ces facteurs n'ont pas d'influence sur la distribution et l'élimination de l'inuline. De fait, la prépondérance des transplantés dans la population étudiée n'a probablement pas d'influence significative dans le développement du modèle. Une analyse en sous-groupes aurait pu être intéressante mais aucun sujet transplanté n'était représenté dans le stade I de la MRC et un seul d'entre eux était en MRC stade V.

Outre les caractéristiques du modèle et de la population, celles du dosage de l'inuline doivent être analysées. En effet, les doses employées pour la réalisation des clairances plasmatiques de l'inuline sont plus élevées dans les données de la littérature que celles réalisées dans le cadre du protocole (72), et ce même dans une population pédiatrique (74). Or le dosage de l'inuline avec une extraction par méthode enzymatique et analyse en spectrométrie de masse dans le laboratoire d'immunologie du CHU de Saint-Etienne a un seuil de détection < 1mg.l⁻¹, avec une précision identique quelles que soient les concentrations plasmatiques en inuline. Il est donc possible d'écarter l'hypothèse que le bolus d'inuline ait été insuffisant, associé à un dosage peu précis des faibles concentrations plasmatiques d'inuline.

4.2 Modèle bayésien de la clairance plasmatique du Calcium édétate de sodium

Le protocole DFGBay avait pour objectif principal initial de développer un modèle bayésien de la clairance plasmatique du Calcium édétate de sodium par comparaison avec la clairance rénale à l'équilibre de l'inuline.

L'EDTA est employé comme traceur pour la mesure du DFG sous forme de radiopharmaceutique ($^{51}\text{Cr-EDTA}$) mais il n'existe pas de données dans la littérature concernant l'utilisation du Calcium édétate de sodium. Il s'agit d'un médicament chélateur des cations divalents et il constitue le traitement de référence du saturnisme (86). D'après la fiche toxicologique de l'Institut National de la Recherche et de la sécurité (INRS), chez l'animal, après injection parentérale, 95 à 98% de l'EDTA radiomarqué sont excrétés sous forme inchangée dans les urines, en 6 heures avec une demi-vie d'élimination de 50 minutes et 0.1% dans l'air expiré sous forme de CO_2 . Chez l'homme, l'EDTA n'est pratiquement pas métabolisé et est rapidement excrété dans l'urine (environ 50% de la dose administrée par voie intraveineuse sont excrétés en 1h et 90% en 7h. L'éventuelle extension d'usage de médicament comme traceur de la mesure de la fonction rénale du Calcium édétate de sodium viendrait donc du fait qu'il est de bas poids moléculaire, non métabolisé, éliminé par filtration glomérulaire exclusive, non réabsorbé et non sécrété au niveau tubulaire. Il cumulerait les avantages d'un traceur froid (non ionisant), non-néphrotoxique et peu-coûteux. Malgré l'absence de données dans la littérature, ce traceur a déjà été utilisé dans une étude pilote au sein du service des explorations fonctionnelles physiologiques du CHU de Toulouse (Tack.I et Allard.J données personnelles) et est en cours d'évaluation dans un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) national qui étudie l'ensemble des traceurs disponibles pour la mesure du DFG (Froissard.M). Une 1^{ère} visite comprenait une mesure de la clairance plasmatique du Calcium édétate de sodium (bolus de Calcium édétate de sodium 5% à la dose de 5 mg.kg^{-1}) de façon strictement parallèle à la clairance plasmatique de l'inuline. Dans un 2^{ème} temps, la clairance rénale à l'équilibre du Calcium édétate de sodium était mesurée simultanément à celle de l'inuline. Un 2^{ème} bolus était réalisé dans les mêmes conditions que le 1^{er}, suivi d'une perfusion continue dont le débit était calculé selon le DFG estimé par MDRD (afin d'obtenir une concentration plasmatique cible de $0,025\text{mg/ml}$). Afin d'évaluer la fiabilité de l'évaluation du modèle bayésien du Calcium édétate de sodium, une 2^{ème} visite était réalisée. Elle permettait de renouveler la mesure du modèle bayésien du Calcium édétate de sodium dans le sous-groupe des transplantés rénaux qui bénéficient d'un suivi régulier. Etaient inclus 20 patients, transplantés rénaux ayant participé à la 1^{ère} visite, avec un état clinique et une fonction rénale stables et ayant donné leur consentement éclairé. La 2^{ème} visite se déroulait lors du bilan annuel de transplantation rénale habituel, dans un délai idéal d'une semaine \pm 48 heures, en conditions cliniques stables. La mesure du DFG était réalisée grâce à une dose de charge unique de Calcium

édétate de sodium permettant ensuite la mesure de la concentration plasmatique de Calcium édétate de sodium aux mêmes temps prédéterminés que lors de la 1^{ère} visite.

En ce qui concerne les effets indésirables du Calcium édétate de sodium, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) décrit des réactions exceptionnelles à type de malaises, de fièvre, d'hypotension artérielle, de vomissements, de céphalées, d'irritations et de thrombophlébites veineuses, surtout observées en cas de perfusion trop rapide (< 1 h). Dans le RCP du Calcium édétate de sodium, il est également rapporté un risque de nécrose tubulaire aiguë lors de son utilisation en tant que chélateur du plomb, ce qui le contre-indique pour le traitement du saturnisme en cas d'insuffisance rénale pré-existante. Cependant, contrairement à l'utilisation du Calcium édétate de sodium dans le cadre du saturnisme, il n'y avait pas d'accumulation plasmatique ni tissulaire (notamment intra-rénale) de métaux lourds qui participent habituellement aux tubulopathies. De plus, les patients étaient hyper-hydratés lors de la réalisation des différentes clairances. Enfin, les doses cumulées de Calcium édétate de sodium et la durée de traitement étaient inférieures à celles prévues dans le cadre d'une prise en charge du saturnisme (5 à 10 fois inférieures). La toxicité tubulaire du Calcium édétate de sodium n'était donc pas un effet indésirable attendu dans le protocole et n'a pas été observée.

Le dosage du Calcium édétate de sodium devait être réalisé dans le service de Pharmacologie du CHU de Limoges, en spectrométrie de masse. Cependant, le modèle bayésien de la clairance plasmatique du Calcium édétate de sodium n'a pu être développé du fait de difficultés techniques non soupçonnées lors de la rédaction du protocole relatif au dosage du Calcium édétate de sodium. En effet, il existe de grandes difficultés concernant l'extraction plasmatique du Calcium édétate de sodium qui interagit avec de nombreux composants plasmatiques cationiques. Des investigations complémentaires sont en cours dans le service de Pharmacologie du CHU de Limoges.

Les principaux avantages du Calcium édétate de sodium comme traceur sont son coût (le prix d'une ampoule de Calcium édétate de sodium est 30 fois moins élevé que celui d'une ampoule d'inuline) mais également un dosage qui devait, théoriquement, être moins lourd que celui de l'inuline (qui nécessite une longue phase initiale manuelle). La réalisation du dosage au CHU de Limoges était également l'occasion de développer une expertise locale dans ce domaine comme c'est déjà le cas pour le dosage des immunosuppresseurs.

4.3 Objectifs secondaires

4.3.1 Formules d'estimation : MDRD, CKD-EPI et formule de Walser versus gold standard

Dans la population étudiée, les 3 formules d'estimation MDRD, CKD-EPI et Walser présentent également de mauvaises performances pour évaluer le DFG par rapport à la clairance rénale à l'équilibre de l'inuline.

Le fait que la méthode de dosage de la créatinine plasmatique ait changé en cours de protocole rend compte de résultats probablement légèrement différents mais reste négligeable au vu des différences importantes avec le gold standard.

Le DFG est globalement surestimé avec des biais respectivement à 2,8, 5,8 et 5,5 ml/min/1,73m² pour MDRD, CKD-EPI et Walser. La formule du MDRD est la plus juste avec un écart à la moyenne de 7,9 % contre 12,9 % pour CKD-EPI et 17,5 % pour la formule de Walser. L'analyse du P30 retrouve des résultats concordants avec l'écart à la moyenne : 76,6 % pour MDRD, 73,3 % pour CKD-EPI et 70 % pour la formule de Walser. La précision est également insuffisante pour les trois formules avec une RMSE comprise entre 32 et 39 %. Ceci confirme néanmoins certaines données de la littérature chez le transplanté rénal pour lequel la formule du MDRD demeure la meilleure formule d'estimation (55).

Dans la même tendance que les résultats de l'étude de Gaspari et al. (56), ce travail montre que l'exactitude de la formule de Walser est supérieure aux autres formules. De fait, c'est elle qui classe le plus de patients dans le bon stade de la MRC.

En analysant les résultats de façon individuelle, l'exemple de la patiente n°17 est démonstratif. En effet, il s'agit d'une patiente obèse (IMC = 32kg.m⁻²) présentant un DFG estimé à 11 ml/min/1,73m² selon MDRD contre 21 ml/min/1,73m² avec la clairance rénale à l'équilibre de l'inuline. Une différence de DFG de 10 ml/min/1,73m² peut paraître anodine mais elle est particulièrement importante dans les faibles fonctions rénales, que ce soit en termes de complications liées à l'insuffisance rénale chronique qu'en terme de préparation aux techniques de suppléance. Finalement, cette patiente a bénéficié d'une greffe pré-emptive quelques mois après la réalisation du protocole, avec un DFG vrai de 21 ml/min/1,73m².

La patiente n°6 est dans une démarche de don de rein vivant avec un DFG estimé à 110ml/min/1,73m² selon MDRD contre un DFG mesuré à 70 ml/min/1,73m² avec la clairance rénale à l'équilibre de l'inuline. La mauvaise estimation peut être expliquée par un IMC inférieur à 20kg/m² et une faible surface cutanée (1,51m²). Même si sa fonction rénale initiale est normale, le DFG post-don de cette patiente aurait été d'autant plus réduit qu'elle part non pas d'un DFG de 110 mais de 70 ml/min/1,73m².

Les patients 7 et 19, tous deux transplantés rénaux ont un DFG estimé aux alentours de 40 ml/min/1,73m² par la formule du MDRD mais un DFG mesuré à 20 ml/min/1,73m². Ceci peut conduire à un surdosage de tous les médicaments à élimination rénale, à un retard à la création d'une Fistule Artério-Veineuse ainsi qu'un retard à l'inscription sur la liste de greffe avec une évolution vers le stade terminal probablement plus rapide que celle attendue.

A *contrario*, le patient n°21 a une fonction rénale meilleure que ne le laissent croire les formules d'estimation (DFG mesuré de 70 ml/min/1,73m² versus DFG estimé à 47 ml/min/1,73m²),

ce qui pourrait conduire à des traitements insuffisants car prescrits à posologie insuffisante (par exemple, une prophylaxie anti-CMV par Rovalcyte® (Valganciclovir) inadaptée au long cours).

A noter par contre que le seul patient sous Bactrim® (Sulfaméthoxazole Triméthoprim) présente un DFG parfaitement bien estimé par MDRD et CKD-EPI probablement expliqué par une compensation de l'augmentation de la sécrétion tubulaire de la créatinine due à l'insuffisance rénale terminale par la diminution de la sécrétion tubulaire par le Bactrim®.

Malgré l'effectif limité, ces résultats secondaires confirment que les résultats des formules d'estimation doivent toujours être considérés avec prudence, en étant conscient de leurs limites en fonction des différentes caractéristiques anthropométriques ou cliniques du patient. Peu de médecins y sont sensibilisés et il est probable que de nombreux patients nécessiteraient une mesure de leur DFG exact pour optimiser leur prise en charge médicale.

4.3.2 Clairance plasmatique de l'Inuline corrigée selon la formule de Bröchner-Mortensen versus gold standard

La clairance plasmatique de l'inuline corrigée selon la formule de Bröchner-Mortensen présente les performances les plus médiocres des cinq méthodes testées. L'écart à la moyenne est de 23 %, la RMSE de 43% bien que le P30 reste à 70 %. Ceci témoigne de la difficulté d'évaluer correctement le DFG par la clairance plasmatique avec un nombre limité de prélèvements. De plus, cela confirme que la clairance plasmatique de l'inuline corrigée selon la formule de Bröchner-Mortensen ne doit pas être utilisée lorsque le DFG nécessite d'être connu avec précision.

Conclusion

La mesure de la fonction rénale est un véritable challenge. En effet, les formules d'estimation couramment utilisées sont inadaptées dans de nombreuses situations cliniques. Ceci est confirmé dans notre échantillon de 30 patients avec les formules de MDRD, CKD-EPI et de Walser inexactes et très peu précises. Au contraire, les méthodes gold standard sont exactes et précises mais de mise en œuvre difficile et peu accessibles en pratique clinique courante.

Ce travail était justifié par la nécessité de développer une méthode d'estimation simple, peu coûteuse et fiable en classant le maximum de patients dans le bon stade de MRC, pour une utilisation en pratique clinique quotidienne.

Cependant malgré un modèle mathématique qui semble excellent, le modèle bayésien de la clairance plasmatique de l'inuline DFGBay n'évalue pas correctement le DFG par comparaison avec le gold standard qu'est la clairance rénale à l'équilibre de l'inuline. Or du fait des propriétés de l'inuline, la clairance plasmatique de l'inuline devrait être égale au DFG. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées. La 1^{ère} dépend de la nécessité de choisir d'inclure des sujets aux fonctions rénales explorant tous les stades de MRC pour établir un seul modèle pharmacocinétique malgré une composition corporelle potentiellement différente. La 2nde hypothèse réside dans l'inégale répartition des patients dans les différents stades de la MRC pour des nécessités pratiques d'inclusion, avec une prépondérance des stades MRC II, III et IV. La 3^{ème} hypothèse est celle d'un profil pharmacocinétique de l'inuline incomplet avec un manque de points précoces (avant 90 minutes) et probablement d'un point tardif pour l'élaboration plus fine du modèle bayésien.

Même si elle n'a pas pu être évaluée dans cette étude, la clairance plasmatique du Calcium édétate de sodium constitue une piste prometteuse pour diminuer le coût de l'estimation bayésienne de la fonction rénale et développer une expertise du CHU de Limoges.

Références bibliographiques

1. Rapport REIN (Réseau Epidémiologie Information Néphrologie) 2013.
2. Haute Autorité de Santé. Evaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale en France. HAS. 2010.
3. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte-Recommandations. ANAES-Service des recommandations et références professionnelles. sept 2002.
4. Haute Autorité de Santé. Néphropathie chronique grave. HAS. juin 2007.
5. KDOQI. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. Am J Kidney Dis.2002.
6. KDIGO. Clinical Practice Guideline for anemia in chronic kidney disease. Kidney Int. 2012;2:279.
7. KDIGO. Clinical Practice Guideline for blood pressure in chronic kidney disease. Kidney Int. 2012;2:337.
8. Rocco MV, Berns JS. KDOQI Clinical Practice Guideline for diabetes and CKD: 2012 Update. Am J Kidney Dis. 2012;60(5):850-86.
9. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2013;3:259.
10. Eckardt KU, Kasiske BL. KDIGO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of CKD and mineral and bone disorder. Kidney Int. 2009;76:S1-2.
11. Haute Autorité de Santé. Évaluation du débit de filtration glomérulaire, et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. HAS. 2011.
12. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG, et al. Evaluation of the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation in a Large Diverse Population. J Am Soc Nephrol. 2007;18(10):2749-57.
13. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. Kidney Int. 2011;80(1):17-28
14. Coresh J, Astor BC, McQuillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F, et al. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. Am J Kidney Dis. Off J Natl Kidney Found. 2002;39(5):920-9.
15. Abderhalden E, Komm E. Uber die Anhydridstruktur der Proteine. Z Physiol Chem 1924;139:181.
16. Creatine and creatinine. By A. Hunter, Monographs on Biochemistry 1928. J Soc Chem Ind. 1928;47(23):599.

17. Hunter A, Campbell WR. The probable accuracy, in whole blood and plasma, of colorimetric determinations of creatinine and creatine. *J Biol Chem.* 1917;32(2):195-231.
18. Fabiny DL, Ertingshausen G. Automated reaction-rate method for determination of serum creatinine with the CentrifChem. *Clin Chem.* 1971;17(8):696-700.
19. Bowers LD, Wong ET. Kinetic serum creatinine assays. II. A critical evaluation and review. *Clin Chem.* 1980;26(5):555-61.
20. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Working Group on Standardization of Glomerular Filtration Rate Assessment (WG-GFRA), Panteghini M, Myers GL, Miller WG, Greenberg N. The importance of metrological traceability on the validity of creatinine measurement as an index of renal function. *Clin Chem Lab Med CCLM FESCC.* 2006;44(10):1287-92.
21. Miller BF, Dubos R. Determination by a specific, enzymatic method of the creatinine content of blood and urine from normal and nephritic individuals. *J Biol Chem.* 1937;121(2):457-64.
22. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem.* 2006;52(1):5-18.
23. Delanghe JR, Cobbaert C, Galteau MM, Harmoinen A, Jansen R, Kruse R, et al. Trueness verification of actual creatinine assays in the European market demonstrates a disappointing variability that needs substantial improvement. An international study in the framework of the EC4 creatinine standardization working group. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(9).
24. Miller WG, Myers GL, Ashwood ER, Killeen AA, Wang E, Thienpont LM, et al. Creatinine measurement: state of the art in accuracy and interlaboratory harmonization. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(3):297-304.
25. DeSanto NG, Coppola S, Anastasio P, Coscarella G, Capasso G, Bellini L, et al. Predicted creatinine clearance to assess glomerular filtration rate in chronic renal disease in humans. *Am J Nephrol.* 1991;11(3):181-5.
26. Coresh J, Toto R, Kirk K, Whelton P, Massry S, Jones C, et al. Creatinine clearance as a measure of GFR in screenees for the African-American Study of Kidney Disease and Hypertension pilot study. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(1):32-42.
27. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985;28(5):830-8.
28. Hilton PJ, Roth Z, Lavender S, Jones NF. Creatinine clearance in patients with proteinuria. *Lancet Lond Engl.* 1969;2(7632):1215-6.
29. Trollfors B, Wahl M, Alestig K. Co-trimoxazole, creatinine and renal function. *J Infect.* 1980;2(3):221-6.
30. Miller BF, Leaf A, Mamby AR, Miller Z. Validity of the endogenous creatinine clearance as a measure of glomerular filtration rate in the diseased human kidney. *J Clin Invest.* 1952;31(3):309-13.

31. Mitch WE, Walser M. A proposed mechanism for reduced creatinine excretion in severe chronic renal failure. *Nephron*. 1978;21(5):248-54.
32. Koopman MG, Koomen GC, Krediet RT, de Moor EA, Hoek FJ, Arisz L. Circadian rhythm of glomerular filtration rate in normal individuals. *Clin Sci Lond Engl* 1989;77(1):105-11.
33. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
34. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461-70.
35. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate with Standardized Serum Creatinine Values. *Clin Chem*. 2007;53(4):766-72.
36. Levey AS. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604.
37. Froissart M. Predictive Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations for Estimating Renal Function. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(3):763-73.
38. Poggio ED. Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations in the Estimation of GFR in Health and in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(2):459-66.
39. Delanaye P, Krzesinski JM. Estimation du débit de filtration glomérulaire en 2014. *Rev Médicale Liège*. 2014;69.
40. Lamb EJ, Webb MC, O’Riordan SE. Using the modification of diet in renal disease (MDRD) and Cockcroft and Gault equations to estimate glomerular filtration rate (GFR) in older people. *Age Ageing*. 2007;36(6):689-92.
41. Murata K, Baumann NA, Saenger AK, Larson TS, Rule AD, Lieske JC. Relative Performance of the MDRD and CKD-EPI Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate among Patients with Varied Clinical Presentations. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(8):1963-72.
42. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKD-EPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(6):1003-9.
43. Koppe L, Klich A, Dubourg L, Ecochard R, Hadj-Aissa A. Performance of creatinine-based equations compared in older patients. *J Nephrol*. 2013;26(4):716-23.
44. Vidal-Petiot E, Haymann JP, Letavernier E, Serrano F, Clerici C, Boffa JJ, et al. External Validation of the BIS (Berlin Initiative Study)-1 GFR Estimating Equation in the Elderly. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(5):865-7.
45. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J, Jakob O, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med*. 2012;157(7):471-81.

46. Bouquegneau A, Vidal-Petiot E, Vrtovsnik F, Cavalier E, Rorive M, Krzesinski JM, et al. Modification of Diet in Renal Disease versus Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation to estimate glomerular filtration rate in obese patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(suppl 4):iv122-30.
47. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKD-EPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(6):1003-9.
48. Delanaye P, Mariat C, Cavalier E, Krzesinski JM. Errors induced by indexing glomerular filtration rate for body surface area: reductio ad absurdum. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(12):3593-6.
49. Delanaye P, Mariat C, Maillard N, Krzesinski JM, Cavalier E. Are the Creatinine-Based Equations Accurate to Estimate Glomerular Filtration Rate in African American Populations? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):906-12.
50. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S. Modification of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Equation for Japanese: Accuracy and Use for Population Estimates. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(1):32-8.
51. Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH, Chen J, Horio M, Imai E, et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. *Kidney Int*. 2011;79(5):555-62.
52. Brucker M, Caillard S, Moulin B. Quelles méthodes choisir pour évaluer la fonction rénale chez le transplanté ? *Néphrologie Thérapeutique*. 2008;4:S40-4.
53. Nankivell BJ, Gruenewald SM, Allen RD, Chapman JR. Predicting glomerular filtration rate after kidney transplantation. *Transplantation*. 1995;59(12):1683-9.
54. Walser M, Drew HH, Guldan JL. Prediction of glomerular filtration rate from serum creatinine concentration in advanced chronic renal failure. *Kidney Int*. 1993;44:1145.
55. Poggio ED, Wang X, Weinstein DM, Issa N, Dennis VW, Braun WE, et al. Assessing Glomerular Filtration Rate by Estimation Equations in Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2006;6(1):100-8.
56. Gaspari F, Ferrari S, Stucchi N, Centemeri E, Carrara F, Pellegrino M, et al. Performance of Different Prediction Equations for Estimating Renal Function in Kidney Transplantation. *Am J Transplant*. 2004;4(11):1826-35.
57. Masson I, Flamant M, Maillard N, Rule AD, Vrtovsnik F, Peraldi MN, et al. MDRD Versus CKD-EPI Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate in Kidney Transplant Recipients: *Transplant J*. 2013;95(10):1211-7.
58. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang Y, Beck GJ, Froissart M, et al. Comparative Performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equations for Estimating GFR Levels Above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis*. 2010;56(3):486-95.

59. Vinge E, Lindergård B, Nilsson-Ehle P, Grubb A. Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. *Scand J Clin Lab Invest.* 1999;59(8):587-92.
60. Galteau MM, Guyon M, Gueguen R, Siest G. Determination of serum cystatin C: biological variation and reference values. *Clin Chem Lab Med CCLM FESCC.* 2001;39(9):850-7.
61. Pöge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Palmedo H, Klehr HU, Sauerbruch T, et al. Cystatin C-based calculation of glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 2006;70(1):204-10.
62. Maillard N, Mariat C, Bonneau C, Mehdi M, Thibaudin L, Laporte S, et al. Cystatin C-based Equations in Renal Transplantation: Moving Toward a Better Glomerular Filtration Rate Prediction? *Transplantation.* 2008;85(12):1855-8.
63. Zahran A, Qureshi M, Shoker A. Comparison between creatinine and cystatin C-based GFR equations in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(9):2659-68.
64. Bröchner-Mortensen J. A simple method for the determination of glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest.* 1972;30(3):271-4.
65. Rehberg PB. Studies on Kidney Function: The Rate of Filtration and Reabsorption in the Human Kidney. *Biochem J.* 1926;20(3):447-60.
66. The kidney structure and function in health and disease. By Homer W. Smith. 1951. Oxford University Press, New York. *Anat Rec.* 1951;111(2):271-2.
67. Medeiros FSR, Sapienza MT, Prado ES, Agena F, Shimizu MHM, Lemos FBC, et al. Validation of plasma clearance of ⁵¹Cr-EDTA in adult renal transplant recipients: comparison with inulin renal clearance. *Transpl Int.* 2009;22(3):323-31.
68. Brandstrom E. GFR measurement with iohexol and ⁵¹Cr-EDTA. A comparison of the two favoured GFR markers in Europe. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(5):1176-82.
69. Orlando R, Floreani M, Padriani R, Palatini P. Determination of inulin clearance by bolus intravenous injection in healthy subjects and ascitic patients: equivalence of systemic and renal clearances as glomerular filtration markers. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;46:605-9.
70. Florijn KW, Barendregt JN, Lentjes EG, van Dam W, Prodjosudjadi W, van Saase JL, et al. Glomerular filtration rate measurement by « single-shot » injection of inulin. *Kidney Int.* 1994;46(1):252-9.
71. Hellerstein S, Berenbom M, Alon U, Warady BA. The renal clearance and infusion clearance of inulin are similar, but not identical. *Kidney Int.* 1993;44(5):1058-61.
72. Soveri I, Berg UB, Björk J, Elinder CG, Grubb A, Mejare I, et al. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2014;64(3):411-24.
73. Sterner G, Frennby B, Mansson S, Nyman U, Van Westen D, Almén T. Determining « true » glomerular filtration rate in healthy adults using infusion of inulin and comparing it with values obtained using other clearance techniques or prediction equations. *Scand J Urol Nephrol.* 2008;42(3):278-85.

74. van Rossum LK, Mathot RA, Cransberg K, Vulto AG. Optimal sampling strategies to assess inulin clearance in children by the inulin single-injection method. *Clin Chem*. 2003;49(7):1170-9.
75. Benz-de Bretagne I, Le Guellec C, Halimi JM, Gatault P, Barbet C, Alnajjar A, et al. New Sampling Strategy Using a Bayesian Approach to Assess Iohexol Clearance in Kidney Transplant Recipients. *Ther Drug Monit*. 2012;34(3):289-97.
76. Maeda Y, Araki Y, Uno T, Yoshida A, Nishigaki K, Inaba N, et al. Measurement of Glomerular Filtration Rate by Rapid Intravenous Injection of a Newly Developed Inulin Fraction. *J Rural Med*. 2011;6(1):9.
77. Gaspari F, Guerini E, Perico N, Mosconi L, Ruggenenti P, Remuzzi G. Glomerular filtration rate determined from a single plasma sample after intravenous iohexol injection: is it reliable? *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(12):2689-93.
78. Sterner G, Frennby B, Hultberg B, Almen T. Iohexol clearance for GFR-determination in renal failure—single or multiple plasma sampling? *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(3):521-5.
79. Neely MN, van Guilder MG, Yamada WM, Schumitzky A, Jelliffe RW. Accurate Detection of Outliers and Subpopulations With Pmetrics, a Nonparametric and Parametric Pharmacometric Modeling and Simulation Package for R: *Ther Drug Monit*. 2012;34(4):467-76.
80. Bonett DG. Sample size requirements for estimating intraclass correlations with desired precision. *Stat Med*. 2002;21(9):1331-5.
81. Bartko JJ. The intraclass correlation coefficient as a measure of reliability. *Psychol Rep*. 1966;19(1):3-11.
82. Portney LG, Watkins MP. *Foundations of clinical research: applications to practice*. 3rd ed. Upper Saddle River, N.J: Pearson/Prentice Hall; 2009. 892 p.
83. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
84. Müller-Suur R, Göransson M, Olsen L, Bäcklund G, Bäcklund L. Inulin single injection clearance. Microsample technique useful in children for determination of glomerular filtration rate. *Clin Physiol*. 1983;3(1):19-27.
85. Essig M, Vrtovsnik F. Quelles méthodes d'évaluation de la composition corporelle doivent être utilisées en néphrologie ? *Néphrologie Thérapeutique*. 2008;4(2):92-8.
86. Garnier R. Toxicité du plomb et de ses dérivés. *EMC - Pathol Prof Environ*. 2006;1(1):1-15.

Table des matières

Droits d'auteurs.....	14
Plan.....	15
1. Généralités	19
1.1. Fonctions rénales.....	19
1.1.1. Fonction excrétrice.....	19
1.1.1.1. Rappels anatomiques.....	19
1.1.1.2. Rappels d'histologie rénale.....	20
1.1.2. Fonctions endocrines du rein	23
1.1.2.1. Erythropoïétine (EPO)	23
1.1.2.2. 1-25 dihydroxycalciférol.....	24
1.1.2.3. Substances vasoactives	24
1.2. Débit de Filtration Glomérulaire.....	25
1.2.1. Déterminants physiques du DFG	25
1.2.2. Régulation du DFG	27
1.2.2.1. Régulation intrinsèque : autorégulation rénale	28
1.2.2.2. Régulation extrinsèque.....	29
1.2.3. Variations du débit sanguin rénal.....	29
1.3. Méthodes d'estimation du DFG	31
1.3.1. Créatinine	31
1.3.2. Dosage de la créatinine	31
1.3.2.1. Méthodes colorimétriques basées sur la réaction de Jaffé	32
1.3.2.2. Méthodes enzymatiques	33
1.3.2.3. Méthodes chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse	33
1.3.2.4. Comparaison des différentes méthodes de dosage de la créatinine et recommandations	34
1.3.3. Variabilité interindividuelle de la créatinine.....	34
1.3.3.1. Facteurs anthropométriques	34
1.3.3.2. Sécrétion tubulaire de créatinine.....	34
1.3.3.3. Réabsorption tubulaire de créatinine.....	35
1.3.3.4. Excrétion extra-rénale de la créatinine.....	35
1.3.4. Variabilité nyctémérale de la créatinine.....	35
1.3.5. Différentes formules d'estimation basées sur la créatinine plasmatique	35
1.3.5.1. Formule de Cockcroft	36
1.3.5.2. Formule du MDRD	37
1.3.5.3. Formule CKD-EPI	37
1.3.6. Comparaison de la performance globale des formules entre elles.....	37
1.3.7. Performances des formules selon les caractéristiques cliniques des patients	38
1.3.7.1. Age	38
1.3.7.2. Poids.....	40
1.3.7.3. Masse musculaire et sexe	40
1.3.7.4. Ethnie	41
1.3.7.5. Transplantés	42
1.3.7.6. Variation selon le DFG	43
1.3.8. Cystatine C.....	43
1.4. Méthodes de mesure du DFG.....	46
1.4.1. Concept de clairance	46
1.4.2. Différents types de clairances	47
1.4.2.1. Clairances plasmatiques	47
1.4.2.2. Clairances rénales (ou urinaires) à l'équilibre	48

1.4.3. Traceurs.....	49
1.4.3.1. Créatinine : un traceur endogène	49
1.4.3.2. Traceurs exogènes.....	50
1.4.3.3. Clairance rénale versus clairance plasmatique de l'inuline	51
2. Matériel et méthodes.....	55
2.1. Population étudiée.....	55
2.1.1. Critères d'inclusion.....	55
2.1.2. Critères de non-inclusion	55
2.2. Traceur étudié	56
2.3. Schéma de la recherche.....	56
2.3.1. Visite de pré-inclusion	56
2.3.2. Visite pour la conception de l'estimateur bayésien	57
2.3.3. Déroulement en pratique.....	58
2.3.3.1. Clairance plasmatique de l'inuline.....	58
2.3.3.2. Clairance rénale à l'équilibre de l'inuline.....	59
2.4. Aspects règlementaires	62
2.5. Dosages	63
2.6. Modèle Bayésien.....	63
2.7. Aspects statistiques	64
2.7.1. Calcul de la taille d'étude.....	64
2.7.2. Méthodes statistiques employées	64
2.7.2.1. Analyse descriptive	64
2.7.2.2. Analyse du résultat principal.....	64
2.7.2.3. Analyse des résultats secondaires	66
3. Résultats.....	67
3.1. Population	67
3.2. Objectif principal: DFGBay versus Gold Standard	71
3.3. Objectifs secondaires	80
3.3.1. MDRD versus Gold standard.....	80
3.3.2. CKD-EPI versus Gold standard	81
3.3.3. Formule de Walser versus Gold Standard.....	82
3.3.4. Clairance plasmatique de l'inuline (Corrigée selon la formule de Bröchner-Mortensen) versus Gold Standard	84
3.4 Simulations.....	87
3.5 Tolérance.....	88
4. Discussion	89
4.1. Objectif principal : DFGBay versus Gold standard.....	89
4.1.1. Modèle	90
4.1.2. Pourquoi cela ne fonctionne-t-il pas ?.....	91
4.2. Modèle bayésien de la clairance plasmatique du Calcium édétate de sodium.....	94
4.3. Objectifs secondaires	95
4.3.1. Formules d'estimation : MDRD, CKD-EPI et formule de Walser versus gold standard	95
4.3.2. Clairance plasmatique de l'Inuline corrigée selon la formule de Bröchner-Mortensen	97
Conclusion	98
Références bibliographiques.....	99
Table des matières.....	105
Annexe 1. Principe du dosage de l'inuline (Laboratoire d'Immunologie de Saint-Etienne).....	108
Table des figures	114
Table des tableaux.....	115
SERMENT D'HIPPOCRATE	116

Table des annexes

Annexe 1. Principe du dosage de l'inuline (Laboratoire d'Immunologie de Saint-Etienne).....	108
Annexe 1.1. Généralités	108
Annexe 1.2. Principes du dosage de l'inuline	108
Annexe 1.3. Les réactifs.....	109
Annexe 1.4. Le matériel.....	111
Annexe 1.5. Préparation de la gamme d'inuline et des CTR.....	111

Annexe 1. Principe du dosage de l'inuline (Laboratoire d'Immunologie de Saint-Etienne)

Annexe 1.1. Généralités

Nom du produit : inutest

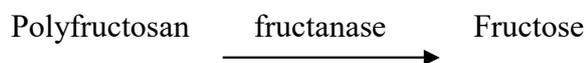
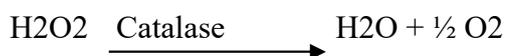
Code du produit : 802 267 produit Fresenius

Conditionnement : ampoule 25% 250000 mg/l

Annexe 1.2. Principes du dosage de l'inuline

1^{ère} Etape

Dégradation du glucose + hydrolyse du polyfructosan

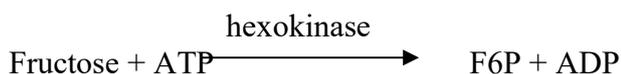
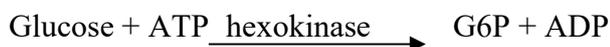


2^{ème} Etape

Dégradation de la PGI (phosphoglucose-isomérase) « parasite » d'origine plasmatique

3^{ème} Etape

Dosage (et dégradation) du glucose restant



Lecture D01 à 340 nm

4^{ème} Etape

Transformation F6P en G6P et dosage glucose 6P (dosage polyfructosan : équivalent fructose)



Lecture D02 à 340 nm

La DO finale correspond à DO2-D01

Annexe 1.3. Les réactifs

Tampon citrate 100mM

Acide citrique mono hydraté (C₆H₈O₇, H₂O) n°1' :

MERCK, Ref 159 134- Ref CHU : stocké armoire salle 1075

PM = 210.14

Citrate trisodique dihydraté (C₆H₅Na₃O₇, 2H₂O) n°1'' :

MERCK, Ref 106 430: stocké armoire salle 1075

PM = 294.10

Préparation Tampon citrate 100mM pH 5 :

- 2,2 g acide citrique QSP 100 ml eau = 100mM

- 7 g citrate de sodium QSP 240 ml eau = 100mM

Soit 340 ml final

Mesuré à l'éprouvette

PH = 5 vérifié à la bandelette

Aliquoté en **9 ml** et stocké à -20°C

Glucose oxidase (GOD):

SIGMA Ref. G 0543 stockée à + 4°C salle 1075

Vérifier la concentration à chaque nouveau flacon refaire les calculs pour avoir une quantité finale :

4 U /puits → ~ 0,4 µl / puits

(calculé en fonction de la concentration du flacon : nombre d'unités/ unité de volume µl)

Catalase

SIGMA Ref C100 stockée à + 4°C salle 1075

Vérifier pour chaque nouveau lot la concentration de catalase et refaire les calculs pour avoir une quantité finale :

Quantité finale : **2 U/puits**

(Exemple : 35 mg prot/ ml et 40300 u/mg prot soit 1410,5 u/µl → **14 u/µl si dilution au 1/100**

10µl de catalase + 1000µl d'eau

Quantité finale : **2 U/puits → 0,14 µl / puits)**

La dilution se conserve 1 mois à + 4°C salle 1075

Fructanase

LIBIOS Réf : E- FRMXLQ sous 40ml stocké dès réception à - 20°C en aliquot de 1ml

Le jour de la manip sortir un aliquot, remettre en suspension en « aspirant-refoulant » (*ne pas vortexer*)

Peut être congelée décongelée 3 fois de suite au maximum

H₂O₂ 3%

SIGMA Cat. : 32.338-1 en 25ml

Stockée à température ambiante armoire à réactifs

Tampon TRIS base 0.5M

TRIS (Tris hydroxymethyl)-aminomethane (C₄H₁₁NO₃)

MERCK Ref 108 382 PM = 121.14 g

Préparation :

24.2g TRIS + QSP 400ml eau
Aliquoter en 5 ml et conservation 6 mois à - 20°C

Tampon TRIS HCl 1M pH 8.1

TRIS (Tris hydroxymethyl)-aminomethane (C₄H₁₁NO₃)

MERCK Ref 108 382 PM = 121.14 g

Préparation :

48.4g TRIS

+ H₂O QSP 300ml

+ 100 ml HCl 2M

➤ HCl 2M :

500 ml d'H₂O

+ 100 ml d'HCl 37% (acide chlorhydrique MERCK réf 109063)

Conservation température ambiante

Vérification du PH au papier PH ≈ 8

Enzymes et coenzymes pour le dosage du glucose :

ATP: adénosine 5' triphosphate disodium salt – 1g

ROCHE Ref 10 519 979 001

PM = 605,2

NADP grade I – 1g

ROCHE Réf 10 128 058 001

PM = 787,4

MgCl₂ (anhydre) n° 34 bis armoire salle 1075

SIGMA, Ref M8266

PM = 95,21

Préparation Solution « KIT » dosage de glucose

TRIS 1 M pH 8,1	200 ml
MgCl ₂	570 mg
ATP	900 mg
NAD 1000 mg si utilisation de NADP	1100mg
Eau	<u>40 ml</u>
Vol total	240 ml

Répartir en tubes de 5 ml → 2 tubes pour 2 plaques

Conservation à -20°C 6 mois salle 1075

HK + G₆PDH:

hexokinase (from yeast/ glucose 6 phosphate deshydrogénase (from leuconostoc)

15mg = 5 ml soit

ROCHE, Ref 10 127 825 001
340 u Hexokinase /ml et 170 u G6PDH/ml
0,2 u d'hexokinase /puits et 0,1 u de G6PDH /puits
Stocké à + 4°

Phosphogluco-isomérase (PGI) :
ROCHE Ref 10 127 396 001 (2mg=1ml) 350 U/mg
stockée au frigo salle 1075
2 mg/1 ml soit 700 U / ml → dilution au 1/30^{ème}
10 µl par puits (0,23 u/puits)

Tween 20
SIGMA Ref. P.1379 (100 ml)
Stocké salle 1078 sur la paillasse centrale
Dilution au 1/40 3900µl d'eau + 100µl tween 20
Dilution stockée à + 4°C

Microplaque Cliniplat 96 puits Thermo scientifics Réf 9502227 50 plaques

Annexe 1.4. Le matériel

Lecteur de plaque ELISA Biotek
Diluteur Hamilton
Pipettes de précision
2 étuves 47°C et 70°C
Agitateur

Annexe 1.5. Préparation de la gamme d'inuline et des CTR

Préparation de la gamme d'inuline :
A partir d'une ampoule d'inutest à 25% récupérée auprès des infirmières de l'hôpital de jour de néphrologie

Faire une solution mère d'inutest à 1g/l (dans fiole jaugée de 250ml)
1ml d'inutest à 25% + QSP 250 ML d'eau osmosée

Répartir dans des tubes de 5 ml selon le tableau suivant :

concentration	50mg/l	100mg/l	200mg/l	300mg/l	400mg/l	500mg/l	600mg/l
INUTEST 1g/l (ml)	0.250	0.500	1	1.5	2	2.5	3
Eau osmosée (ml)	4.75	4.5	4	3.5	3	2.5	2

Conservation à + 4°C pendant 1 mois

Préparation des contrôles de qualité : se reporter à la procédure CQ interne inuline

A chaque série on passera un ctr à 250 mg/l et un ctr 6250 mg/l dilué au 1/25 avec le diluteur hamilton. Si série avec 2 plaques passer ces CTR sur chacune des plaques

- **Mode opératoire :**

- **Préparation des réactifs extemporanément**

Se reporter aux tableaux annexe 5

- **Dosage :**

Programmer les étuves aux bonnes températures (46 et 70°C)

Préparer le plan de manip éditer le plan (à partir du poste informatique de la salle technique allez dans dossier « technique » puis « inuline » et « plan de manip ») : tous les dosages se font en double 1 contrôle 250mg/l et 6250mg/l (dilué au 1/25 avec diluteur automatique) sont passés à chaque série de dosage et sur chaque plaque si manip avec 2 plaques.

Les dilutions des urines sont déterminées selon le volume urinaire et la créatinémie (voir feuille de demande des clairances) :

- **Créatinémie < 200**

- **Volume urinaire <50 ml** **dilution au 1/50**
- **Volume urinaire de 50 à 120 ml** **dilution au 1/25**
- **Volume urinaire de 121 à 190 ml** **dilution au 1/10**
- **Volume urinaire > 190 ml** **dilution au 1/5**

- **Créatinémie ≥ 200**

Diviser par 2 les dilutions ci-dessus

Les dilutions seront effectuées à l'aide du diluteur Hamilton (se reporter au mode opératoire d'utilisation du diluteur Hamilton)

Etape 1 : Elimination du glucose par la glucose oxidase (GOD) et hydrolyse de polyfructosan en fructose

Préparer les solutions 1 et 2 : solution 1 = tampon citrate 100Mm + GOD+ Catalase +fructanase)
solution 2 = Tampon citrate 100Mm + H2O2

Déposer dans chacun des puits :

- 25 µl d'échantillons, standards et contrôles
- 50 µl de la solution 1 (répartiteur eppendorf)
- 25 µl de la solution 2 (répartiteur eppendorf)

Agiter

Couvrir avec le papier collant

Incubation 1 h à 46°C

Etape 2 : Dégradation de la PGI « parasite » d'origine plasmatique

Déposer dans chacun des puits :
50µl de tampon TRIS Base 0.5M
Agiter
Couvrir avec le papier collant
Incubation 30 min entre 65 et 70 °C

Etape 3 : Dosage (elimination) du glucose restant = DO1

Préparer la solution de dosage du glucose
Ajouter dans tous les puits 200µl de solution de dosage du glucose
Agiter *Ne pas couvrir*
Attendre 10 minutes à température ambiante

Lecture 1 (se reporter à la procédure spécifique de la lecture sur le lecteur de plaque)

Etape 4 : Dosage du fructose (provenant de l'hydrolyse du polyfructosan) = dosage du polyfructosan

Préparer la PGI en la diluant au 1/30^{ème} (cf tableau en annexe 1)
Ajouter dans chacun des puits 10 µl de PGI diluée (au répartiteur)
Agiter
Attendre 20 minutes à température ambiante

Lecture 2 à 340nm (se reporter à la procédure spécifique de la lecture sur le lecteur de plaque)

Table des figures

Figure 1 : Structure anatomique du rein droit (Atlas d'anatomie humaine Netter, MD)	19
Figure 2 : Représentation schématique d'un corpuscule rénal (Bloom et Fawcett)	20
Figure 3 : Coupe schématique d'un lobule glomérulaire	21
Figure 4 : Stades MRC KDIGO 2009	25
Figure 5 : Pressions régnant dans l'arbre vasculaire rénal	28
Figure 6 : Autorégulation rénale	28
Figure 7 : Métabolisme de la créatine	31
Figure 8 : Variabilité de la créatinine plasmatique selon le DFG	36
Figure 9 : Modèle pharmacocinétique unicompartmental	47
Figure 10 : Clairance rénale à l'équilibre	49
Figure 11 : Résumé des prélèvements plasmatiques et urinaires du protocole	60
Figure 12 : Diagramme en boîtes de certaines caractéristiques démographiques	70
Figure 13 : Spaghettis plot	71
Figure 14 : Résidus	73
Figure 15 : Valeurs prédites et valeurs observées	74
Figure 16 : Courbes individuelles (Patient 1 à 9)	75
Figure 17 : Courbes individuelles (Patient 10 à 18)	76
Figure 18 : Courbes individuelles (Patient 19 à 30)	77
Figure 19 : Corrélation entre DFGBay et le Gold Standard	78
Figure 20 : Graphique de Bland-Altman DFGBay versus Gold Standard	79
Figure 21 : Corrélation entre MDRD et le Gold Standard	80
Figure 22 : Graphique de Bland-Altman MDRD versus Gold Standard	81
Figure 23 : Corrélation entre CKD-EPI et le Gold Standard	81
Figure 24 : Graphique de Bland-Altman CKD-EPI versus Gold Standard	82
Figure 25 : Corrélation entre la formule de Walser et le Gold Standard	83
Figure 26 : Graphique de Bland-Altman Walser versus Gold Standard	83
Figure 27 : Corrélation entre clairance plasmatique de l'inuline et le Gold Standard	84
Figure 28 : Bland-Altman Clairance plasmatique de l'inuline versus Gold Standard	85
Figure 29 : Simulation des temps de prélèvements optimaux	87

Table des tableaux

Tableau 1 : Avantages et inconvénients des principales formules d'estimation du DFG.....	45
Tableau 2 : Résumé du déroulement de la recherche.....	61
Tableau 3 : Caractéristiques des patients de l'étude : recueil des données.....	68
Tableau 4 : Caractéristiques des patients de l'étude	69
Tableau 5 : Résultats bruts : Concentrations plasmatiques et urinaires de l'inuline et volumes urinaires.....	72
Tableau 6 : Variance et covariance.....	75
Tableau 7 : DFG mesurés et estimés.....	86
Tableau 8 : Performances des DFG estimés.....	87

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Marie ESTEBE LECOMTE

Evaluation of Glomerular Filtration Rate by a bayesian model of plasma clearance of inulin

DFGBay Study

Abstract :

Glomerular Filtration Rate (GFR) is the indicator used to assess renal function. It can be either estimated by formulas (MDRD, CKD-EPI) which are false in many clinical situations or measured by barely accessible methods in routine clinical practice. The objective of this study was to design a Bayesian model of the plasma clearance of inulin (DFGBay) to calculate GFR and evaluate its validity versus the gold standard of the renal clearance of inulin. In practice, a limited sampling strategy should be developed to estimate GFR with one injection of inulin and two blood samples.

This single-center prospective study was performed at the University Hospital of Limoges on 30 patients (including 21 kidney transplant patients) who needed an accurate measurement of GFR. The patients were 52 ± 13 years old and had a GFR of 48 ± 28 ml/min/1.73m² (MDRD). After a bolus of inulin, blood samples were taken at T90, T120, T180, T240 and T270min. The intraclass correlation coefficient was 0.72 (95%CI = [0,36-0.87]) compared with the gold standard. The DFGBay underestimated GFR with an absolute bias of -9 ml/min/1.73m²; the deviation from the average was 6.4%, RMSE 38% and P30 73%. The limited sampling strategy was therefore not continued.

DFGBay did not assess GFR reliably in this study. A more complete kinetics with early time samples and a larger population would probably improve the model.

Keywords : Glomerular Filtration Rate, renal function measurement, bayesian model, plasma clearance of inuline, renal clearance of inuline

Marie ESTEBE LECOMTE

Evaluation du Débit de Filtration Glomérulaire par un modèle bayésien de la clairance plasmatique de l'inuline

Etude DFGBay

Résumé :

Le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) est l'indicateur utilisé pour évaluer la fonction rénale. Il peut être estimé par des formules (MDRD, CKD-EPI) qui sont erronées dans de nombreuses situations cliniques ou mesuré par des méthodes de référence peu accessibles en pratique clinique courante. L'objectif de cette étude était de concevoir un modèle bayésien de la clairance plasmatique de l'inuline (DFGBay) pour calculer le DFG et d'évaluer sa validité par comparaison avec la méthode de référence de la clairance rénale à l'équilibre de l'inuline. En pratique, une stratégie de prélèvements limités devait être développée pour estimer le DFG avec une injection d'inuline et deux prélèvements sanguins.

Cette étude prospective monocentrique a été réalisée au Centre Hospitalier Universitaire de Limoges chez 30 patients (dont 21 transplantés rénaux) devant bénéficier d'une mesure exacte du DFG, âgés de 52 ± 13 ans, avec un DFG moyen de 48 ± 28 ml/min/1,73m² (MDRD). Après un bolus d'inuline, des prélèvements sanguins étaient réalisés à T90, T120, T180, T240 et T270min. Le coefficient de corrélation intra-classe était de 0,72 (IC95%= [0,36 -0,87]) par rapport au gold standard. DFGBay sous-estimait le DFG avec un biais moyen absolu de -9 ml/min/1,73m² ; l'écart à la moyenne était de 6,4%, la RMSE de 38% et le P30 de 73%. La stratégie des prélèvements limités n'a donc pas été poursuivie.

DFGBay n'a pas permis une évaluation fiable du DFG dans cette étude. Une cinétique plus complète avec des temps de prélèvements précoces, sur une population plus large, permettrait probablement d'améliorer le modèle.

Mots-clés : Débit de Filtration Glomérulaire, mesure de la fonction rénale, modèle bayésien, clairance plasmatique de l'inuline, clairance rénale à l'équilibre de l'inuline