



UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2018-2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Application de l'équation Full Age Spectrum aux patients du GHICL**

Présentée et soutenue publiquement le 12 juillet 2019 à 18h00  
au Pôle Formation par  
**Mr Nicolas Bertier**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Eric Boulanger**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Thierry Brousseau**

**Madame le Docteur Christelle Cauffiez**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Professeur Gérard Forzy**



**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs**

## Sommaire

|   |    |
|---|----|
| <b>Introduction</b> .....   | 4  |
| <b>Avant-propos</b> .....   | 4  |
| <b>1. La maladie rénale chronique</b> .....   | 4  |
| <b>1.1. Définition</b> .....  | 4  |
| <b>1.2. Epidémiologie</b> .....   | 4  |
| 1.2.1. <u>Incidence en 2016</u> .....   | 4  |
| 1.2.2. <u>Prévalence en 2016</u> .....  | 5  |
| <b>1.3. Classification</b> .....  | 5  |
| 1.3.1. <u>Stades de sévérité proposés par la KDIGO</u> .....  | 5  |
| 1.3.2. <u>Facteurs de susceptibilité et de progression de la maladie</u> .....                          | 7  |
| <b>2. Mesure du débit de filtration glomérulaire et marqueurs</b> .....                                 | 9  |
| <b>2.1. Le débit de filtration glomérulaire</b> .....   | 9  |
| <b>2.2. Traceurs de filtration glomérulaire et clairance</b> .....                                      | 9  |
| <b>2.3. Traceur endogène : la créatinine</b> .....  | 10 |
| 2.3.1. <u>Déterminants physiologiques et pathologiques</u> .....  | 11 |
| 2.3.2. <u>Mesures de la créatininémie</u> .....   | 11 |
| 2.3.3. <u>Standardisation des méthodes de mesure de la créatininémie</u> .....                          | 13 |
| <b>2.4. Traceur endogène : la cystatine C</b> .....   | 13 |
| 2.4.1. <u>Déterminants physiologiques et pathologiques</u> .....  | 13 |
| 2.4.2. <u>Mesure et standardisation</u> .....   | 14 |
| 2.4.3. <u>Avantages et inconvénients par rapport à la créatinine</u> .....                              | 14 |
| <b>3. Estimation du DFG</b> .....   | 14 |
| <b>3.1. Précision, biais et exactitude d'une estimation</b> .....                                       | 14 |
| <b>3.2. Un prototype : la formule de Cockcroft-Gault</b> .....  | 15 |
| <b>3.3. Formule de MDRD</b> .....   | 16 |
| <b>3.4. Equation CKD-EPI</b> .....  | 18 |
| <b>3.5. Equations pour les âges extrêmes : Schwartz et BIS-1</b> .....                                  | 20 |
| 3.5.1. <u>Formule de Schwartz</u> .....   | 20 |
| 3.5.2. <u>Les équations BIS</u> .....   | 21 |
| <b>3.6. Rationnel pour l'équation FAS</b> .....   | 22 |
| <b>Matériel et méthodes</b> .....   | 25 |
| <b>1. Population de l'étude</b> .....   | 25 |
| <b>2. Construction de l'équation FAS</b> .....  | 26 |
| <b>3. Répartition de la population selon la classification de l'insuffisance rénale chronique</b> ..... | 28 |

|   |    |
|---|----|
| 4. Représentation des écarts d'estimation vis-à-vis de l'équation FAS chez les patients majeurs ..... | 29 |
| 5. Représentation de l'agrément entre les équations FAS et MDRD .....                                 | 29 |
| 6. Représentation des corrélations entre les équations .....  | 30 |
| 7. Suivi longitudinal au GHICL .....  | 30 |
| 8. Effet des interférences sur l'estimation du DFG .....  | 30 |
| 9. Impact des incertitudes de mesure .....  | 31 |

## Résultats .....

|   |    |
|---|----|
| 1. Différences de classification en stades IRC selon les équations.....                               | 33 |
| 1.1. Chez les patients majeurs .....  | 33 |
| 1.1.1. Répartition selon l'équation FAS .....   | 33 |
| 1.1.2. Répartition selon l'équation MDRD .....  | 36 |
| 1.1.3. Répartition selon l'équation CKD-EPI .....   | 39 |
| 1.1.4. Répartition selon l'équation BIS-1 .....   | 42 |
| 1.2. Chez les patients pédiatriques .....   | 44 |
| 2. Représentation des écarts d'estimation vis-à-vis de l'équation FAS chez les patients majeurs ..... | 45 |
| 3. Représentation de l'agrément entre les équations FAS et MDRD au GHICL .....                        | 46 |
| 4. Corrélation des différentes équations .....  | 48 |
| 5. Suivi longitudinal au GHICL .....  | 49 |
| 5.1. Suivi avec l'équation FAS .....  | 49 |
| 5.2. Suivi avec l'équation MDRD .....   | 49 |
| 5.3. Suivi avec l'équation CKD-EPI .....  | 50 |
| 5.4. Suivi avec l'équation BIS-1 .....  | 53 |
| 6. Interférence de l'hyperbilirubinémie .....   | 53 |
| 7. Incertitudes d'estimation du débit de filtration glomérulaire .....                                | 55 |
| 7.1. MDRD .....   | 55 |
| 7.2. CKD-EPI .....  | 55 |
| 7.3. FAS .....  | 56 |
| 7.4. BIS-1 .....  | 56 |
| 7.5. Conclusion Incertitudes .....  | 56 |

## Discussion .....

|   |    |
|---|----|
| 1. Sur la population .....                                  | 58 |
| 2. Sur les différences de stadification et l'agrément ..... | 58 |
| 3. Sur les effets de l'hyperbilirubinémie .....             | 59 |
| 4. Le DFG moyen .....                                       | 59 |
| 5. Facteurs et avantages de l'équation FAS .....            | 59 |

|   |           |
|---|-----------|
| 6. Sur les incertitudes de mesure.....  | 61        |
| 7. Limites de l'estimation du DFG ..... | 62        |
| 8. Multiplication des marqueurs ? ..... | 62        |
| <b>Conclusion</b> .....                 | <b>63</b> |
| <b>Références</b> .....                 | <b>64</b> |

## **Introduction**

Ce travail a pour but de comparer l'équation Full Age Spectrum (FAS) d'estimation du Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) aux équations déjà existantes que sont la formule MDRD, l'équation CKD-EPI et l'équation BIS-1 par leurs corrélations et leurs concordances. L'équation FAS a été choisie pour ce travail en vertu de sa création récente et de son rationnel premier qui est de permettre un suivi longitudinal du malade rénal chronique quel que soit son âge. La population recrutée pour cette étude est issue des données du Groupement Hospitalier de l'Institut Catholique de Lille (GHICL). Ce travail explore également les limites actuelles des formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire et celles posées par l'utilisation de la créatininémie en tant que marqueur de la fonction rénale.

## **Avant-propos**

### **1. La maladie rénale chronique :**

#### **1.1. Définition**

La maladie rénale chronique (MRC) est définie indépendamment de sa cause par la présence, pendant plus de 3 mois :

- d'une baisse du DFG estimé inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> [1],
- et/ou d'une anomalie rénale morphologique ou histologique à condition qu'elle soit « cliniquement significative »,
- et/ou d'une anomalie des ionogrammes sanguin et urinaire, du sédiment urinaire ou la présence d'une albuminurie secondaires à une atteinte rénale, (tableau 1).

#### **1.2. Epidémiologie**

##### **1.2.1. Incidence en 2016**

En 2016, la Société Française de Néphrologie et l'Agence de biomédecine rapportent une incidence de l'insuffisance rénale terminale de 165 par million d'habitants en France métropolitaine [2]. Les comorbidités associées étaient fréquentes, en particulier le diabète (46 % des cas incidents) et les comorbidités

cardiovasculaires (60 %) telles que l'hypertension artérielle, la fréquence de ces dernières augmentant avec l'âge. L'incidence de la greffe rénale était alors de 7 par million d'habitant et plus d'une personne sur deux était âgée de plus de 70 ans au démarrage d'un premier traitement de suppléance (dialyse ou greffe) pour insuffisance rénale chronique terminale (IRCT).

### 1.2.2. Prévalence en 2016

La prévalence brute de l'insuffisance rénale terminale traitée par dialyse ou greffe dans le réseau REIN était estimée à 1262 par million d'habitants [2]. Cette prévalence était 1,7 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes et augmentait de façon exponentielle avec l'âge jusqu'à 75 ans. Le nombre total de patients traités par dialyse ou greffe augmente de 3,5 % par an environ.

Le diagnostic et la prise en charge de l'insuffisance rénale restent tardifs en 2016, en effet le réseau REIN estime que 32 % des patients hémodialysés ont démarré leur traitement en urgence. Cette maladie silencieuse représente un problème de santé publique, le nombre de personnes atteintes en France étant en effet estimé à 3 millions de personnes selon la HAS [3].

## 1.3. **Classification**

### 1.3.1. Stades de sévérité proposés par la KDIGO

L'organisation KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcomes) propose en 2013 une classification de la maladie rénale chronique basée sur l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG), et de la mesure de l'albuminurie stratifiées en stades de sévérité pour faciliter la prise en charge précoce et les recommandations de bonnes pratiques à visée thérapeutique.

En se basant sur le débit de filtration glomérulaire, généralement accepté comme le meilleur indicateur de la fonction rénale à l'état physiologique et pathologique, la maladie rénale chronique peut être classée en cinq stades (tableau 2). A ces stades s'ajoutent une classification stratifiant l'atteinte rénale selon le ratio albuminurie/créatininurie se déclinant en trois stades (tableau 3).

Tableau 1 : Critères de maladie rénale chronique

| Critères de maladie rénale chronique (au moins un présent sur plus de 3 mois) |  |
|---|--|
| <b>Marqueurs d'atteinte rénale (<math>\geq 1</math>)</b>                      | <p>Microalbuminurie (Débit d'Excrétion <math>\geq 30</math> mg/24 heures ou Ratio Albuminurie/Créatininurie <math>\geq 30</math> mg/g [<math>\geq 3</math> mg/mmol])</p> <p>Anomalies du sédiment urinaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hématurie : hématies <math>&gt; 10/\text{mm}^3</math> ou 10000/mL (après élimination d'une cause urologique)</li> <li>- Leucocyturie : leucocytes <math>&gt; 10/\text{mm}^3</math> ou 10000/mL (en l'absence d'infection)</li> </ul> <p>Perturbations du ionogramme sanguin et autres anomalies dues aux atteints tubulaires</p> <p>Anomalies à l'examen histologique</p> <p>Anomalies détectées à l'imagerie : asymétrie de taille, contours bosselés, reins de petite taille ou gros reins polykystiques, néphrocalcinose, kyste.</p> <p>Antécédents de transplantation rénale</p> |
| <b>Baisse du DFG</b>  | DFG $< 60$ mL/min/1,73m <sup>2</sup> (stades 3A à 5)   |

Tableau 2 : Classification des stades de la maladie rénale chronique selon le DFG

| Classification des stades de la maladie rénale chronique |                                   |  |
|--|-----------------------------------|--|
| Stade  | DFG (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | Insuffisance rénale                                  |
| 1  | $\geq 90$                         | Maladie rénale chronique avec DFG normal ou augmenté |
| 2  | 60-89                             | Maladie rénale chronique avec DFG légèrement diminué |
| 3A   | 45-59                             | Insuffisance rénale chronique modérée                |
| 3B   | 30-44                             |  |
| 4  | 15-29                             | Insuffisance rénale chronique sévère                 |
| 5  | $< 15$                            | Insuffisance rénale terminale                        |

Tableau 3 : Classification de l'atteinte rénale selon l'albuminurie

| Catégories de ratio albuminurie/créatininurie |   |   |
|---|---|---|
| Stade   | Albuminurie (en mg par g de créatinine) |   |
| A1  | < 30                                    | Normale à modérément augmentée                                    |
| A2  | 30-300                                  | Augmentation modérée (ancienne microalbuminurie)                  |
| A3  | > 300                                   | Augmentation importante (inclut le syndrome néphrotique (> 2000)) |

### 1.3.2. Facteurs de susceptibilité et de progression de la maladie

Un diagnostic précoce de la maladie, en vue d'un traitement précoce permettant de ralentir la progression et les complications, suppose le dépistage des patients à risque rénal.

En médecine ambulatoire, le dépistage de la maladie rénale chronique est limité à celui de la population à risque définie comme suit [3] :

- Diabète ;
- Hypertension artérielle traitée ou non ;
- Age > 60 ans ;
- Obésité (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) ;
- Maladie cardio-vasculaire athéromateuse ;
- Insuffisance cardiaque ;
- Maladie de système ou auto-immune (lupus, vascularite, polyarthrite rhumatoïde...) ;
- Affection urologique (uropathie obstructive, infections urinaires à répétition...) ;
- Antécédents familiaux de maladie rénale ayant évolué au stade d'IRCT ;
- Antécédents de néphropathie aiguë ;
- Exposition à des toxiques professionnels (plomb, cadmium, mercure) ;
- Traitement néphrotoxique antérieur (médicaments néphrotoxiques en particulier AINS, exposition aux produits de contraste iodés, chimiothérapie, radiothérapie, etc)

Ce dépistage est réalisé une fois par an [3] et porte sur :

- L'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG estimé ou eDFG), réalisée à partir du dosage de la créatininémie ;
- La mesure de l'albuminurie réalisée à partir d'un échantillon urinaire à tout moment de la journée, et dont le résultat est exprimé sous la forme d'un ratio albuminurie/créatininurie

De la même façon, plusieurs marqueurs de détérioration rapide de la fonction rénale ont été identifiés chez les patients atteints d'une maladie rénale avérée, permettant de cibler les « progresseurs » rapides potentiels et d'adopter des mesures préventives.

En 2013, la KDIGO identifiait les facteurs de progression suivants [1] : étiologie de la MRC, niveau de DFG, albuminurie, âge avancé, sexe masculin, ethnologie, hypertension artérielle, hyperglycémie, dyslipidémie, tabagisme, obésité, antécédents de cardiopathie, exposition à des substances néphrotoxiques.

Les stades de maladie rénale chronique selon le DFG et selon le ratio Albuminurie/Créatininurie peuvent être combinés en une classification du risque de progression de la maladie (tableau 4).

*Tableau 4 : Risque de progression de la maladie rénale chronique selon le stade*

| Stades selon le DFG | Ratio albuminurie/créatininurie (en mg/g) |                   |                   |
|---------------------|---|-------------------|-------------------|
|                     | A1  | A2                | A3                |
| Stade 1             | risque faible                             | risque modéré     | risque élevé      |
| Stade 2             | risque faible                             | risque modéré     | risque élevé      |
| Stade 3a            | risque modéré                             | risque élevé      | risque très élevé |
| Stade 3b            | risque élevé                              | risque très élevé | risque très élevé |
| Stade 4             | risque très élevé                         | risque très élevé | risque très élevé |
| Stade 5             | risque très élevé                         | risque très élevé | risque très élevé |

La KDIGO préconise un rythme de suivi orienté sur cette classification du risque,

le suivi préconisé sera annuel en cas :

- de risque faible de progression chez un malade déjà dépisté
- de risque modéré
- de risque élevé

le suivi sera fait deux fois par an :

- en cas de risque très élevé hors insuffisance rénale terminale ou insuffisance rénale chronique sévère associée à un ratio albuminurie/créatininurie > 300 mg/g.

le suivi préconisé doit être fait trois fois par an :

- en cas d'insuffisance rénale terminale.

## **2. Mesure du débit de filtration glomérulaire et marqueurs**

### **2.1. Le débit de filtration glomérulaire**

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est le processus physiologique par lequel un ultrafiltrat du sang est constitué suite à son passage au sein des capillaires glomérulaires. En principe, le DFG « global » est le produit du DFG néphronique moyen multiplié par le nombre de néphrons. Ce DFG néphronique moyen est notamment déterminé par les facteurs hémodynamiques au sein du réseau capillaire glomérulaire et les propriétés hydrauliques de la barrière capillaire [3].

Le débit de filtration moyen chez l'adulte caucasien en bonne santé tel que défini à la fin des années 60 est de 125 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Indexer le DFG à la surface corporelle réduit les variations interindividuelles chez les sujets sains et permet de le comparer à des valeurs moyennes. Le DFG est déterminé par de nombreux états physiologiques et pathologiques et varie selon le moment de la journée, l'apport protéique alimentaire, l'exercice physique, l'âge, la grossesse, l'obésité, l'hyperglycémie, l'administration d'un traitement anti-hypertenseur, l'hyper ou l'hypohydratation extra-cellulaire, et par les atteintes rénales chroniques et aiguës.

### **2.2. Traceurs de filtration glomérulaire et clairance**

Mesurer le DFG fait appel au concept de clairance rénale. La clairance est le rapport d'une quantité de marqueur de filtration ou traceur éliminée du plasma pendant un temps donné (en mg/min) sur la concentration plasmatique de ce traceur (en mg/mL).

Historiquement, d'après les critères définis par HW Smith en 1951, pour être utilisée en tant que traceur, une molécule doit idéalement :

- Être inerte
- Être librement filtrée à travers la barrière capillaire glomérulaire
  - Être d'un poids moléculaire < 20000 Da
  - Ne pas se lier aux protéines
- Ne pas être sécrétée ou réabsorbée par le tubule rénal
- Ne pas être métabolisé par le rein
- Facile à mesurer

Pour un traceur possédant ces propriétés, la quantité excrétée dans les urines (UV en mg/min) est égale à la quantité filtrée à travers la barrière glomérulaire (le DFG multiplié par la concentration plasmatique P en mg/mL), le DFG peut être assimilé à la clairance urinaire UV/P [4].

Les traceurs exogènes utilisés dans les mesures de clairance comprennent :

- L'inuline (5200 Daltons=Da), traceur historique
- L'iothalmate (640 Da)
- L'iohexol (821 Da)
- Le <sup>51</sup>Cr-EDTA (372 Da)
- Le <sup>99m</sup>Tc-DTPA (938 Da)

La clairance de l'inuline, obtenue durant une perfusion continue d'inuline et son recueil dans les urines est considérée comme le gold-standard de la mesure du DFG [6], l'accès à l'inuline est toutefois restreint et cette méthode s'avère contraignante pour le patient. Les clairances des autres traceurs sont obtenues par décroissance plasmatique suite à l'injection de bolus de concentration connue de ces traceurs [5].

Les traceurs endogènes utilisés pour l'estimation du DFG comprennent des métabolites excrétés dans les urines tels que la créatinine (113 Da) et l'urée (60 Da), ainsi que des protéines de bas poids moléculaire telles que la cystatine C (13300

Da), la bêta-2 microglobuline (11700 Da), et la bêta-trace protéine (23300-29000 Da) [4].

L'accès à une méthode de mesure facile à utiliser en routine varie selon les marqueurs, de nombreuses méthodes de mesure sont cependant disponibles pour la créatinine et la cystatine C.

### **2.3. Traceur endogène : la créatinine**

#### 2.3.1. Déterminants physiologiques et pathologiques

La créatinine est un déchet métabolique azoté, produit final du métabolisme de la créatine musculaire. Elle est aussi bien filtrée par le glomérule que sécrétée par le tubule rénal, ainsi, la clairance de la créatinine dépasse le DFG [7]. Cette sécrétion tubulaire varie entre les sujets et chez un même sujet au cours du temps, plus particulièrement chez les sujets ayant une diminution faible à modérée du débit de filtration glomérulaire [8]. Certains médicaments, dont le triméthoprime et la cimétidine, inhibent la sécrétion de créatinine, réduisant la clairance sans affecter le DFG [8, 9]. La génération de créatinine est déterminée en premier lieu par la masse musculaire et l'apport protéique alimentaire, apport d'autant plus important en cas de consommation de viande bouillie [10,11], ce qui peut expliquer les différences de créatininémie selon le sexe, le groupe d'âge ou l'ethnie du sujet. Cette dépendance de la créatinine vis-à-vis de la masse musculaire rend l'interprétation des résultats de créatininémie difficile chez des patients à la masse musculaire extrêmement réduite ou importante (anorexiques, obèses, culturistes) [12,13]. La créatinine sérique serait également éliminée au niveau extra-rénal, possiblement par les bactéries du microbiote intestinal, cette élimination n'aurait cependant d'impact clinique qu'au stade terminal de la maladie rénale chronique [13]. Enfin, la production de créatinine peut diminuer lors d'une insuffisance hépatique sévère ou augmenter dans le cas d'une rhabdomyolyse [10,15].

#### 2.3.2. Mesures de la créatininémie

La créatininémie peut être mesurée par les méthodes de Jaffé ou les méthodes enzymatiques [16, 17, 18]. Ces deux types de méthodes sont colorimétriques. Dans les méthodes de Jaffé, la créatinine sérique réagit avec le picrate pour former un

composé de couleur jaune-orange pouvant être mesuré à 520 nm en spectrophotométrie. Cette réaction n'est cependant pas spécifique à la créatinine, le picrate pouvant réagir avec d'autres composés, qualifiés de pseudo-chromogènes (l'acéto-acétate, le pyruvate, les corps cétoniques, les protéines, le glucose et l'acide ascorbique) [10, 16, 17]. Les méthodes de Jaffé sont également sujettes à des interactions avec la bilirubine ou des médicaments spécifiques [19]. Les méthodes de Jaffé ont connu différentes améliorations techniques lors des dernières décennies (méthode cinétique, méthode avec blanc, méthode de Jaffé compensée où la part moyenne d'interférence des pseudochromogènes est systématiquement soustraite), un certain degré d'imprécision persiste toutefois malgré ces améliorations [18].

Les méthodes enzymatiques reposent sur différentes réactions enzymatiques successives [17,18]. Les enzymes utilisés varient selon les kits fabricant. La sensibilité et la spécificité analytiques des méthodes enzymatiques sont plus importantes que celles des méthodes de Jaffé. La précision analytique (ou coefficient de variation analytique  $CV_A$ ) s'avère systématiquement meilleure chez les méthodes enzymatiques [19,20]. Cette différence de précision possède un impact dans les valeurs basses de créatininémie, où les résultats de créatininémie seront plus élevés en méthode de Jaffé qu'en méthode enzymatique. De ce fait, les méthodes de mesure enzymatiques sont à favoriser chez des populations spécifiques comme les patients pédiatriques ou chez les patients en hyperfiltration ainsi que dans les situations où les méthodes de Jaffé subiront des interférences comme l'ictère ou l'acido-cétose. Toutefois, pour des valeurs de créatininémie plus élevées, la différence de précision entre les deux types de méthode reste négligeable.

Avant l'établissement d'une procédure de standardisation des mesures de la créatininémie, chaque méthode possédait ses caractéristiques propres et était calibrée avec des calibrants propres à chaque fabricant. Ainsi, chez un même patient, différents kits utilisant la méthode de Jaffé amenaient à rendre des valeurs de créatininémie différentes [21-25]. Le manque de standardisation inter-méthodes avait des conséquences significatives quant à la capacité à évaluer la prévalence de la maladie rénale chronique [26-28] et affectait également le monitoring longitudinal de la fonction rénale chez les patients. Chez un même sujet, la différence systématique peut atteindre 2 mg/L, ainsi, pour un sujet de 60 ans, une mesure selon une méthode de Jaffé peut donner une valeur de créatininémie à 11,2 mg/L, tandis

que le même échantillon pourra donner une valeur à 13,2 mg/L avec une autre méthode de Jaffé. Les valeurs de DFG estimées par l'équation CKD-EPI en se basant sur ces deux résultats seraient respectivement de 71 et 58 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, le classement ou non de ce patient en maladie rénale chronique ne tenant alors qu'à la méthode de Jaffé utilisée. La créatininémie étant liée au DFG par une relation hyperbolique, l'impact des différences entre les résultats de créatininémie sera plus important pour des valeurs basses (en pédiatrie), normales, ou proches de la normale, alors qu'à des valeurs importantes de créatininémie (et donc des DFG réduits), cet impact est négligeable. En effet, en reprenant l'exemple précédent, pour une créatininémie à 3 g/dL, (et une autre à 3,2 g/dL avec l'autre méthode), les DFG estimés par l'équation CKD-EPI sont respectivement de 22 et de 20 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, le stade de la maladie rénale chronique du sujet n'étant alors plus affecté par les variations inter-méthodes.

### 2.3.3. Standardisation des méthodes de mesure de créatininémie

Malgré l'établissement en 2006 de standards de créatininémie obtenus par spectrométrie de masse (standards IDMS et NIST SRM 967 : matériel de référence recommandé par le NKDEP Working Group pour la calibration de la créatinine), les résultats de créatininémie obtenus avec des méthodes standardisées (dont les méthodes de Jaffé et certaines méthodes enzymatiques) sont encore éloignés de ceux obtenus avec la méthode de référence [29,30], ces différences se manifestant surtout aux valeurs basses de créatininémie. En revanche, la plupart des méthodes de mesure enzymatiques sont actuellement standardisées, avec une bonne reproductibilité inter-essais [31-33].

## **2.4. Traceur endogène : la cystatine C**

### 2.4.1. Déterminants physiologiques et pathologiques

La cystatine C est un polypeptide non glycosylé, basique, appartenant à la famille des inhibiteurs de la cystéine-protéase [34]. Elle est synthétisée et sécrétée de façon constante par toutes les cellules nucléées de l'organisme et est librement filtrée à travers le glomérule, réabsorbée et catabolisée par le tubule rénal. Les concentrations sériques de cystatine C sont moins dépendantes de l'âge, du sexe, de la masse musculaire et de l'apport protéique alimentaire, que celles de créatinine

[35]. Les facteurs extra-rénaux déterminants les concentrations de cystatine C ne sont pas encore tous connus, mais incluent les hormones thyroïdiennes et stéroïdiennes, l'obésité, l'inflammation et le tabagisme [36].

#### 2.4.2. Mesure et standardisation

Actuellement, le dosage de la cystatine C s'effectue principalement par méthodes PETIA (Particle Enhanced Turbidimetric ImmunoAssay) et PENIA (Particle Enhanced Nephelometric ImmunoAssay), ces méthodes utilisent des particules de latex ou de polystyrène recouvertes d'anticorps anti-cystatine C, ces méthodes automatisées ont permis en gain en précision des mesures par rapport aux mesures en ELISA peu adaptées à un dosage en routine [37,38].

Des calibrants internationaux de référence du dosage de la cystatine C ont été constitués en 2010 [39], cependant il n'existe pas encore de standardisation des méthodes de dosage de la cystatine C. Des écarts de mesure inadaptés entre certains kits et le calibrant de référence persistent toutefois [38,40].

#### 2.4.3. Avantages et inconvénients par rapport à la créatinine

Les équations combinant l'utilisation de la concentration sérique en cystatine C et de la créatininémie offriraient une meilleure estimation du DFG que les équations basées sur la concentration en créatinine ou la cystatine C seules [41], de plus les équations d'estimation se basant sur la cystatine C seule n'offrent pas plus de précision dans l'estimation du DFG que les équations d'estimation se basant sur la créatininémie seule. Si l'automatisation des dosages de la concentration sérique en cystatine C a permis de réduire leur coût, celui-ci reste cependant plus important que celui du dosage de la créatininémie.

### **3. Estimation du DFG**

La mesure du DFG, même par clairance urinaire de la créatinine, étant difficile à obtenir et potentiellement contraignante pour le patient, le dépistage de la maladie rénale chronique s'effectue par le biais d'équations d'estimation du DFG, dépendant de la concentration d'un marqueur endogène, de l'âge, du sexe voire de l'ethnie du patient.

#### **3.1. Précision, biais et exactitude d'une estimation**

Pour juger de la pertinence d'une équation d'estimation du DFG par rapport à une mesure de référence, deux outils statistiques s'avèrent indispensables : le biais et la précision [42,43]. Pour rappel, le biais représente l'erreur systématique et correspond à la moyenne (ou médiane) des différences en DFG mesuré et estimé. La précision représente l'erreur aléatoire autour du biais et correspond à l'écart-type (ou écart interquartile) autour de ce biais. Enfin, l'exactitude à 30 % ou P30 est fréquemment utilisée et simple à calculer pour le clinicien. Elle correspond à un pourcentage de résultats de débit de filtration glomérulaire estimé qui est compris dans une fourchette qui correspond à +/- 30 % du débit de filtration glomérulaire mesuré. Cette dernière valeur arbitraire s'avère cependant lâche dans les débits de filtration glomérulaire les plus élevés (+/- 30 % de 100 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> correspondant à une fourchette de 70 à 130 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et trop restrictive dans les débits les plus bas (+/- 30 % de 10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> correspondant alors à une fourchette de 7 à 13 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). La manière de calculer cette exactitude n'est pas uniforme et peut influencer significativement les résultats et interprétations [44]. Malgré ces limitations, l'exactitude est souvent considérée comme le paramètre le plus intéressant pour juger de la pertinence d'une formule car il est facile à interpréter et dépend à la fois de la précision et du biais.

### **3.2. Un prototype : la formule de Cockcroft-Gault**

Cette formule a été établie en 1976 [45], à partir d'une population masculine (249 hommes d'âge, poids et fonction rénale variables). Il s'agit d'une estimation de la clairance urinaire de la créatinine et non du DFG basée sur plusieurs principes : l'élimination et la production de créatinine sont identiques à l'état d'équilibre ; la production de créatinine est proportionnelle à la masse musculaire ; il est possible pour chaque sujet d'estimer sa masse musculaire en connaissant son poids, son âge et son sexe.

La clairance urinaire de la créatinine peut être remplacée par l'équation mathématique suivante :

➤ **Avec la créatininémie exprimée en  $\mu\text{mol/L}$  :**

DFG (en mL/min) = [(140-âge) x poids/créatininémie en  $\mu\text{mol/L}$ ] x k

*Avec k = 1,23 pour les hommes, 1,04 pour les femmes, poids en kg, âge en années.*

➤ **Avec la créatininémie exprimée en mg/L :**

Chez l'homme : DFG (en mL/min) = [(140-âge) x poids / 7,2 x créatininémie en mg/L]

Chez la femme : DFG (en mL/min) = [(140-âge) x poids / 7,2 x créatininémie en mg/L] x 0,85

L'ajustement proportionnel déterminé pour la femme dérive des données théoriques disponibles lors de l'établissement de l'équation sur la différence moyenne de masse musculaire en fonction du sexe (15 % de moins pour la femme) [45]. Depuis 2002, l'HAS recommande de normaliser la formule de Cockcroft à la surface corporelle pour améliorer la performance de prédiction.

Cette normalisation est effectuée de la façon suivante :

[DFG estimé (mL/min) x 1,73] / Surface corporelle

### **3.3. Formule de MDRD**

La formule de MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) a été établie par l'équipe de Levey en 1999 [46] à partir de mesures de DFG (mesure de clairance urinaire du 125 I-iothalamate) d'une population d'insuffisants rénaux chroniques, de stades 2 à 5, participant à une étude d'intervention diététique et tensionnelle sur la progression de la maladie rénale chronique (étude MDRD).

Dans sa version initiale, elle prend en compte l'âge, le sexe, l'origine ethnique, les taux d'urée et d'albumine, mais pas le poids. Du fait de leurs contributions à

l'équation finale et leur variabilité en fonction des méthodologies, la formule MDRD finale retenue a été simplifiée à quatre variables :

➤ **Avec la créatininémie (Scr) exprimée en  $\mu\text{mol/L}$  :**

DFG estimé (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)

=

$32789 \times (\text{Scr}) - 1,154 \times (\text{âge en années}) - 0,203 \times (0,742 \text{ si femme}) \times (1,212 \text{ si Afro-Américain})$

➤ **Avec la créatininémie exprimée en mg/dL :**

DFG estimé (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)

=

$186 \times (\text{Scr}) - 1,154 \times (\text{âge en années}) - 0,203 \times (0,742 \text{ si femme}) \times (1,212 \text{ si Afro-Américain})$

Initialement développée avec des créatininémies obtenues par méthode de Jaffé, la formule MDRD a fait l'objet d'une actualisation [47] afin de pouvoir être utilisée avec des créatininémies obtenues par des méthodes raccordées à la spectrométrie de masse (LC/IDMS) en 2006. Pour les laboratoires utilisant une méthode de Jaffé compensée ou enzymatique raccordées à la méthode de référence (standard IDMS obtenus en chromatographie liquide ou gazeuse couplée à la spectrométrie de masse), l'équation utilisée prend la forme :

➤ **Avec la créatininémie en  $\mu\text{mol/L}$  :**

$e\text{DFG} = 30850 \times (\text{Scr})^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si femme}) \times (1,212 \text{ si Afro-Américain})$

➤ **Avec la créatininémie en mg/dL :**

$$eDFG = 175 \times (\text{Scr})^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si femme}) \times (1,212 \text{ si Afro-Américain})$$

### **3.4. Equation CKD-EPI**

Une autre équipe comptant également Levey parmi ses membres est à l'initiative d'une nouvelle équation d'estimation du débit de filtration glomérulaire : c'est la Chronic Kidney Disease Epidemiologic Collaboration (CKD-EPI) qui donnera son nom à l'équation en 2009. Ce groupe de recherche a été constitué à l'initiative du National Institutes of Diabetes, Digestive and Kidney Disease [48]. L'objectif du groupe CKD-EPI était de concevoir une équation palliant aux limites principales de la formule MDRD : en effet, la formule MDRD ayant été développée à partir d'une population de malades rénaux chroniques, ses biais et précision se révélaient satisfaisants chez ces malades, mais l'équation se révélait imprécise et s'accompagnait d'un biais de sous-estimation systématique du DFG chez les patients au DFG mesuré  $> 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  [49]. Ainsi, le groupe CKD-EPI cherchait à développer une équation aussi efficace que la formule MDRD pour estimer le DFG chez les malades rénaux chroniques sans sous-estimation systématique des DFG plus importants.

Cette équation a été développée à partir d'une régression linéaire des variables de 10 études épidémiologiques comptant l'âge, le sexe, l'ethnie, et la mesure standardisée de la créatinine. Sur ces 10 études (comptant 8254 patients), le DFG était mesuré par clairance du iothalamate. La validation de l'équation s'est faite sur les données de 16 autres études (3896 patients), où le DFG était mesuré aussi bien par la clairance du iothalamate que par d'autres marqueurs.

La mesure de la créatininémie était alors effectuée par méthode de Jaffé raccordée sur la spectrométrie de masse chez tous les sujets. La population globale des études utilisées pour le développement avait un DFG moyen de  $68 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , le DFG étant compris dans une fourchette allant de 2 à  $190 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ .

L'équation ainsi obtenue varie selon l'ethnie, l'âge, le sexe et la créatininémie et adopte la forme d'une spline créatininémie-dépendante :

- **Chez un sujet Afro-Américain :**

- **De sexe féminin :**

Pour une créatininémie  $\leq 62 \mu\text{mol/L}$  ( $\leq 0,7 \text{ mg/dL}$ ) :  $\text{DFG} = 166 \times (\text{Scr}/0,7)^{-0,239} \times (0,993)^{\text{Âge}}$

Pour une créatininémie  $> 62 \mu\text{mol/L}$  ( $> 0,7 \text{ mg/dL}$ ) :  $\text{DFG} = 166 \times (\text{Scr}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Âge}}$

- **De sexe masculin :**

Pour une créatininémie  $\leq 80 \mu\text{mol/L}$  ( $\leq 0,9 \text{ mg/dL}$ ) :  $\text{DFG} = 163 \times (\text{Scr}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{Âge}}$

Pour une créatininémie  $> 80 \mu\text{mol/L}$  ( $> 0,9 \text{ mg/dL}$ ) :  $\text{DFG} = 163 \times (\text{Scr}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Âge}}$

- **Chez les sujets d'une autre origine ethnique :**

- **De sexe féminin :**

Pour une créatininémie  $\leq 62 \mu\text{mol/L}$  ( $\leq 0,7 \text{ mg/dL}$ ) :  $\text{DFG} = 144 \times (\text{Scr}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{Âge}}$

Pour une créatininémie  $> 62 \mu\text{mol/L}$  ( $> 0,7 \text{ mg/dL}$ ) :  $\text{DFG} = 144 \times (\text{Scr}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Âge}}$

- **De sexe masculin :**

Pour une créatininémie  $\leq 80 \mu\text{mol/L}$  ( $\leq 0,9 \text{ mg/dL}$ ) :  $\text{DFG} = 141 \times (\text{Scr}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{Âge}}$

Pour une créatininémie  $> 80 \mu\text{mol/L}$  ( $> 0,9 \text{ mg/dL}$ ) :  $\text{DFG} = 141 \times (\text{Scr}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Âge}}$

- **Pour tous les sujets :**

$DFG = 141 \times \min (Scr/\kappa, 1)^\alpha \times \max (Scr/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\hat{Age}} \times 1,018$  (pour une femme)  $\times 1,159$  (pour un Afro-Américain).

Le coefficient  $\kappa$  est égal à 0,7 chez les femmes et à 0,9 chez les hommes, l'exposant  $\alpha$  est égal à -0,329 pour les femmes et à -0,411 pour les hommes, min est utilisé pour les créatininémies inférieures à la valeur  $\kappa$ , il est égal à 1 pour les valeurs supérieures tandis que max est utilisé pour les créatininémies supérieures à la valeur  $\kappa$ , il est égal à 1 pour les valeurs inférieures.

Chez les patients de la population de validation, l'équation CKD-EPI amenait un gain de précision par rapport aux estimations du DFG par la formule MDRD, apportant ainsi une correction du biais de sous-estimation du DFG chez les patients au DFG > 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Suite à l'établissement de matériaux de référence pour la mesure de la concentration sérique de cystatine C en 2010, l'équation CKD-EPI a pu être adaptée à ce traceur [50], la formule obtenue pour la concentration en cystatine C standardisée s'écrivait de la façon suivante :

$DFG \text{ estimé} = 127,7 \times (0,105 \times \text{Cystatine C sérique standardisée})^{-1,17} \times \hat{Age}^{-0,13} \times (0,91 \text{ pour une femme}) \times (1,06 \text{ pour un Afro-Américain})$

*Concentration sérique en Cystatine C en mg/L, Âge en années*

La formule CKD-EPI est la formule recommandée par les recommandations de la KDIGO de 2013 (1), c'est également la formule recommandée par la HAS pour diagnostiquer l'insuffisance rénale chronique [51].

### **3.5. Equations pour les âges extrêmes : Schwartz et BIS-1**

#### **3.5.1. Formule de Schwartz :**

Les formules d'estimation MDRD, Cockcroft et CKD-EPI ont été établies à partir d'une population adulte et sont donc inadaptées à l'estimation du DFG chez l'enfant. La formule la plus utilisée chez l'enfant à l'heure actuelle est la formule de Schwartz [52] :

$$e\text{DFG (mL/min)} = K \times \text{taille (cm)} / \text{Scr (mg/dL)}$$

K = 0,35 si âge < 1 an et poids < 2,5 kg

K = 0,45 si âge < 1 an et poids > 2,5 kg

K = 0,55 si âge compris entre 2 et 13 ans

K = 0,55 si âge > 13 ans et sexe féminin

K = 0,7 si âge > 13 ans et sexe masculin

En 2006, lors d'une étude pilote menée sur une population pédiatrique atteinte de maladie rénale chronique de stades 2 à 3, le DFG était mesuré par clairance plasmatique de l'iohexol, et estimé par la formule de Schwartz, les résultats obtenus montraient une surestimation du DFG par la formule de Schwartz, biais attribué par les auteurs à l'apparition des nouvelles méthodes de mesure de la créatininémie depuis le développement de la formule originelle [53], les résultats de cette étude ont conduit en 2009 l'équipe de Schwartz à modifier la formule éponyme dans le cadre d'une nouvelle étude de cohorte pédiatrique, la Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Study [54].

La nouvelle formule fut développée à partir de données de 349 patients âgés de 1 à 16 ans ayant tous eu une mesure du DFG par clairance de l'iohexol. Une analyse de régression linéaire a conduit à développer une équation combinant la créatininémie, la cystatine C, et l'urée, se basant également sur le sexe et la taille :

$$\text{DFG (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 39,1 [\text{taille (m)}/\text{Scr (mg/dL)}]^{0,516} \times [1,8/\text{cystatin C (mg/L)}]^{0,294} \times [30/\text{Urée}]^{0,169} \times [1,099]^{\text{si masculin}} \times [\text{taille}/1,4]^{0,188}$$

*Taille exprimée en mètres*

87,7 % des résultats obtenus avec cette formule satisfaisaient le critère d'exactitude à 30 % vis-à-vis de la clairance de l'iohexol.

### 3.5.2. Les équations BIS

De même qu'il existe une équation adaptée à l'estimation du DFG chez l'enfant, en octobre 2012, le groupe d'étude de la Berlin Initiative Study (BIS) a développé deux équations, BIS-1 et BIS-2 à partir des données d'une cohorte de 610 patients âgés de plus de 70 ans [55]. La BIS avait été montée suite à la sous-représentation des patients âgés au sein des études de validation des équations d'estimation du DFG, afin de comparer les performances d'équations spécialement développées pour le sujet à celles de formules classiques comme le Cockcroft, le MDRD, et la CKD-EPI. Tous les patients inclus dans l'étude avaient eu une mesure du DFG par clairance plasmatique de l'iohexol qui servait de gold standard, les créatininémies étaient quant à elles mesurées par méthode enzymatique standardisée. Quatre variables avaient été déterminées à l'avance pour établir les équations : l'âge, le sexe, la créatininémie, la concentration en cystatine C, l'ethnie était exclue car la population incluse était intégralement caucasienne. D'autres variables, connues pour influencer le DFG, furent également incluses dans l'analyse de régression.

L'équation BIS-1, basée sur la créatininémie, a été développée pour des raisons de praticabilité, elle s'écrit sous la forme suivante :

$$\text{BIS-1} = 3736 \times \text{créatininémie}^{-0,87} \text{ (en mg/dL)} \times \text{Âge}^{-0,95} \text{ (en années)} \times 0,82 \text{ (pour une femme)}$$

L'équation BIS-2, utilisant à la fois la créatininémie et la concentration en cystatine C s'écrit :

$$\text{BIS-2} = 767 \times \text{concentration en cystatine C}^{-0,61} \text{ (en mg/dL)} \times \text{créatininémie}^{-0,40} \text{ (en mg/dL)} \times \text{Âge}^{-0,57} \text{ (en années)} \times 0,87 \text{ (pour une femme)}$$

Dans cette cohorte, les deux équations présentaient une meilleure performance que leurs équivalents en CKD-EPI et que la formule MDRD dans le cas de la BIS-1, ces deux équations présentaient le biais de surestimation du DFG mesuré le plus faible en comparaison des autres équations. Les résultats de la BIS se sont vus confirmés par des validations externes [56,57], la majorité des études montrant une meilleure exactitude à 30 % des équations BIS chez le sujet âgé.

### **3.6. Rationnel pour l'équation FAS**

Suite au développement d'équations adaptées à des tranches d'âge spécifiques, de nouveaux problèmes émergent : pour les équations BIS, le problème est celui de la

transition à l'âge charnière de 70 ans tandis que du côté de la formule de Schwartz, le même problème se pose lorsque le patient atteint la majorité, et que du jour au lendemain, une autre équation doit leur être appliquée, entraînant des sauts en valeur d'estimation du DFG non négligeables, alors que le DFG du patient n'a pas bougé. C'est cette observation qui est à l'origine de la Full Age Spectrum (FAS) Equation, basée sur la concentration sérique de créatinine et de cystatine C publiée respectivement en 2016 [58] et 2017 [59].

Contrairement aux autres équations qui ont été développées à partir d'analyses de régression dans des cohortes où la mesure du DFG, la créatininémie, le sexe et l'âge étaient disponibles, la construction de l'équation FAS est théorique. L'équation utilise au départ une formule construite pour l'enfant et l'adolescent dans laquelle une valeur de créatininémie normalisée est prise en considération (c'est-à-dire un ratio entre cette créatininémie et une valeur Q définie comme la valeur de créatininémie médiane d'une population en bonne santé qui varie dans l'enfance mais qui reste stable à l'âge adulte à 7 mg/L pour les femmes et 9 g/L pour les hommes) [60,61]. Cette valeur de créatininémie normalisée est interprétée en fonction de la valeur normale du débit de filtration glomérulaire mesuré, déterminée à 107,3 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> [62], en partant du principe que la moyenne de concentration sérique de créatinine d'une population doit correspondre à la moyenne de DFG mesuré : un ratio de créatininémie sur la valeur Q égal à 1 doit correspondre à un DFG de 107,3 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. De plus, l'équation FAS prend en compte la décroissance physiologique du DFG après 40 ans [58]. Cette décroissance a été calculée pour se connecter mathématiquement sur les résultats de l'équation BIS-1 chez le sujet de plus de 70 ans. L'équation FAS basée sur la créatininémie est donc théoriquement applicable à partir de l'âge de 2 ans jusqu'à des âges avancés. Dans l'étude princeps incluant 6870 patients (dont 735 enfants ou adolescents) [58], l'équation FAS basée sur la créatininémie donnait une meilleure estimation du DFG chez l'enfant que l'équation de Schwartz, connaissait des performances similaires à celles de l'équation CKD-EPI chez l'adulte, et s'avérait plus performante que la CKD-EPI chez le sujet âgé.

La construction théorique de l'équation FAS basée sur la concentration en cystatine C étant identique, la forme de cette équation dérive de celle basée sur la créatininémie. Ces deux formules étant identiques, les traceurs ont pu être combinés

dans une nouvelle étude comptant 6132 patients, l'équation FAS combinant les deux marqueurs montrait alors une meilleure performance (dont une meilleure précision) que les équations FAS utilisant un seul marqueur, l'équation FAS basée sur la concentration sérique en cystatine C n'avait alors quant à elle de valeur ajoutée uniquement au sein de la population pédiatrique [58]

Equation FAS basée sur la créatininémie :

- **Pour un Âge de 2 à 40 ans inclus :**

$$\text{FAS} = 107,3 / (\text{Scr} / \text{Q}_{\text{créat}})$$

*Scr et  $\text{Q}_{\text{créat}}$  en mg/dL,  $\text{Q}_{\text{créat}} = 0,7$  chez la femme,  $\text{Q}_{\text{créat}} = 0,9$  chez l'homme*

- **Pour un Âge > 40 ans :**

$$\text{FAS} = 107,3 / (\text{Scr} / \text{Q}_{\text{créat}}) \times 0,988^{(\text{Âge}-40)}$$

*Âge en années*

Equation FAS basée sur la concentration sérique en cystatine C :

- **Pour un Âge de 2 à 40 ans inclus :**

$$\text{FAS} = 107,3 / (\text{Cystatine C} / \text{Q}_{\text{cystatine}})$$

*Cystatine C et  $\text{Q}_{\text{cystatine}}$  en mg/L,  $\text{Q}_{\text{cystatine}} = 0,82$  pour un âge < 70 ans,  $\text{Q}_{\text{cystatine}} = 0,95$  pour un âge  $\geq 70$  ans*

- **Pour un Âge > 40 ans :**

$$\text{FAS} = 107,3 / (\text{Cystatine C} / \text{Q}_{\text{cystatine}}) \times 0,988^{(\text{Âge}-40)}$$

*Âge en années*

Equation FAS basée sur les concentrations sériques des deux marqueurs :

- **Pour un Âge de 2 à 40 ans inclus :**

$$\text{FAS} = [107,3 / (0,5 \times (\text{Scr} / \text{Q}_{\text{créat}}) + 0,5 \times (\text{Cystatine C} / \text{Q}_{\text{cystatine}})]$$

- **Pour un Âge > 40 ans :**

$$\text{FAS} = [107,3 / (0,5 \times (\text{Scr} / \text{Q}_{\text{créat}}) + 0,5 \times (\text{Cystatine C} / \text{Q}_{\text{cystatine}})] \times 0,988^{(\text{Âge}-40)}$$

Ces équations très récentes n'ont fait l'objet que de peu de validations externes à l'heure actuelle.

Dans la présente étude, notre objectif sera d'appliquer l'équation FAS basée sur la créatininémie à une cohorte extraite de la base de données du Groupement Hospitalier de l'Institut Catholique de Lille, de décrire les estimations de DFG ainsi obtenues tout en les comparant aux estimations obtenues par les formules de MDRD, CKD-EPI, et BIS-1 sur ces mêmes patients.

## **Matériel et méthodes**

### **1. Population de l'étude**

Les données utilisées dans la présente étude sont issues de l'extraction des données de 121863 prélèvements effectués lors de l'année 2018 depuis le SIL du laboratoire. Les paramètres sélectionnés incluaient l'âge, le sexe, la créatininémie, les bilirubinémies totale et directe, et la protidémie, afin de considérer les principaux paramètres susceptibles d'interférer avec la mesure de la créatininémie. Les 21 prélèvements trop ictériques ou lactescents pour obtenir une mesure de la créatininémie ont été exclus.

La population de prélèvements exploitables a été divisée en deux groupes : un groupe pédiatrique de 4111 prélèvements, dont l'âge, le sexe et la créatininémie ont été utilisées pour calculer des estimations du débit de filtration glomérulaire selon les équations MDRD et CKD-EPI, ainsi que l'équation FAS. Les données ethniques n'étant pas disponibles, les estimations du DFG selon les équations MDRD et CKD-EPI ont été calculées en considérant tous les patients comme caucasiens.

Un deuxième groupe de 117727 patients adultes pour qui les mêmes paramètres étaient utilisés pour calculer l'estimation du DFG selon ces mêmes équations. Ce groupe possédait un Sex Ratio légèrement déséquilibré : en effet, 62752 prélèvements étaient issus de patients de sexe féminin pour 54975 prélèvements issus de patients de sexe masculin. Un sous-groupe de 64057 prélèvements issus de patients âgés d'au moins 70 ans avait été constitué afin d'estimer également le DFG par l'équation BIS-1.

## 2. Construction de l'équation FAS

Cette construction débute à partir d'une équation d'estimation du DFG précédemment validée chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte, s'écrivant :

$$eDFG = 107,3/(Scr/Q) \text{ (équation 1).}$$

Cette équation a été validée pour les sujets âgés de 2 à 25 ans [61,63].

Cette équation a été conçue par l'équipe de Pottel en tant qu'équation taille-dépendante destinée aux enfants de moins de 15 ans, à l'instar de l'équation de Schwartz. L'équipe de Hoste a par la suite étendu cette équation aux adolescents et adultes de moins de 26 ans [61].

Le facteur 107,3 est le DFG médian (en mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) mesuré par clairance du <sup>51</sup>Cr-EDTA chez les enfants de plus de 3 ans inclus lors de l'étude de conception et de validation de cette première équation [63].

Les valeurs Q adaptées aux adultes de 20 à 70 ans dans une population caucasienne ont été mises en évidence dans une autre étude menée par Pottel en 2008 [60]. Ces valeurs issues de bases de données hospitalières belges sont de 0,7 mg/dL pour le sexe féminin et de 0,9 mg/dL pour le sexe masculin, ce qui correspond aux constantes de normalisation utilisées dans l'équation CKD-EPI.

Cette équation a également fait l'objet de validations externes, et peut s'appliquer de deux façons : les valeurs Q de créatininémie peuvent être corrélées à l'âge ou à la taille. Pour corréliser les valeurs Q à la taille, l'équipe de Pottel a utilisé les courbes de croissance belges pour l'enfant et l'adolescent, considérées comme représentatives des populations pédiatriques européennes [63]. Les valeurs Q ont également été corrélées par l'équipe de Hoste à l'âge dans des polynômes du quatrième degré genre-dépendant [61]. Lors de la validation de l'équation 1, le rapport Scr/Q présentait chez le sujet sain les propriétés suivantes : ce rapport était indépendant vis-à-vis de l'âge et du sexe, et connaissait une distribution normale autour de la valeur Scr/Q = 1, qui correspondait au sujet en bonne santé moyen, pour des valeurs comprises entre Scr/Q = 0,67 et Scr/Q = 1,33 chez 95 % des sujets de cette population [63].

Lors de l'étude de conception et de validation de l'équation FAS, cette équation pédiatrique a été étendue aux patients de plus de 25 ans, en ajoutant un nouveau

facteur dépendant de l'âge de forme  $C^{(\text{âge}-\text{âgeCO})}$ , où le terme âgeCO correspond à l'âge charnière où la fonction rénale commence à décliner.

L'équation étendue devient alors :

$$eDFG = A [\text{Scr}/Q]^B C^{(\text{âge}-\text{âgeCO})}, \text{ où } A = 107,3, B = -1, C = -1 \text{ (équation 2).}$$

Au lieu d'utiliser une régression linéaire à partir de  $\ln(\text{DFG}_{\text{mesuré}})$ , de  $\ln(\text{Scr}/Q)$ , de l'âge et du sexe, l'équipe de Pottel a utilisé une autre approche pour déterminer les paramètres A, B, C et âgeCO [58].

En établissant une continuité entre les équations 1 et 2 à l'âge charnière où l'âge est égal au terme âgeCO pour le sujet sain moyen (le rapport Scr/Q étant alors égal à 1), les paramètres A et B ont pu être déterminés.

Ainsi, l'équipe de Pottel a considéré la forme  $eDFG = 107,3/[\text{Scr}/Q]$  comme valide jusqu'à un âge égal au terme âgeCO. La fonction rénale commençant à décliner à partir de cet âge charnière, la forme  $eDFG = A [\text{Scr}/Q]^B C^{(\text{âge}-\text{âgeCO})}$  devient appropriée à partir de cet âge.

L'équipe de Pottel a également posé que les deux équations devaient donner le même résultat lorsque l'âge du patient égalait le terme âgeCO, afin d'établir une continuité entre les estimations données par les deux équations.

Ainsi, à l'âge charnière, l'équipe obtenait l'égalité suivante lorsque l'âge égalait le terme âgeCO :

$$107,3/[\text{Scr}/Q] = A [\text{Scr}/Q]^B C^0 = A [\text{Scr}/Q]^B \text{ le terme } C \text{ à la puissance } 0 \text{ étant alors égal à } 1.$$

Pour le sujet en bonne santé moyen, au rapport  $[\text{Scr}/Q] = 1$ , cette égalité devenait :

$$107,3/1 = A \times 1^B, A \text{ étant égal à } 107,3$$

Pour un facteur  $A = 107,3$ , l'équation pouvait alors s'écrire (pour un âge = âgeCO) :

$$107,3/[\text{Scr}/Q] = 107,3 \times [\text{Scr}/Q]^B \times C^0$$

Cette égalité ne devenant exacte que pour une valeur du terme B égale à -1.

$$\text{L'équation 2 devenait alors : } eDFG = 107,3 [\text{Scr}/Q]^{-1} C^{(\text{âge}-\text{âgeCO})}$$

Pour déterminer le facteur C, l'équipe de Pottel a posé une continuité entre l'équation 2 et l'équation BIS-1.

L'équation BIS-1 a d'abord fait l'objet d'une réécriture afin de lui faire adopter une forme similaire à celle de l'équation CKD-EPI. La première étape était la substitution du facteur correcteur lié au sexe par la valeur Q, en se basant sur la forme adaptée au sexe masculin, l'équation BIS-1 devenait alors :

$eGFR = 4095 \times [Scr/Q]^{-0,87} Age^{-0,95}$  avec  $Q = 0,7$  mg/dL chez les femmes et  $Q = 0,9$  mg/dL chez les hommes.

En remplaçant le facteur  $Age^{-0,95}$  par un facteur  $C^{âge}$  suite à une mise à forme logarithmique de cette équation et l'usage de valeurs de DFG estimées à deux tranches d'âge selon l'équation BIS-1, l'équation BIS-1 pouvait alors s'écrire

$eDFG = 173 \times [Scr/Q]^{-0,87} 0,988^{Age}$  (équation 3)

Relier cette nouvelle équation à l'équation 2, toujours en considérant le patient comme un adulte en bonne santé au rapport  $[Scr/Q] = 1$  permettait d'établir l'égalité

$107,3 \times C^{(âge-âgeCO)} = 173 \times [1]^{-0,87} 0,988^{âge} = 173 \times 0,988^{âge}$

La forme logarithmique de cette égalité donnait alors :

$\ln(107,3) + (âge-âgeCO) \times \ln(C) = \ln(173) + âge \times \ln(0,988)$

Pour rendre cette égalité indépendante de l'âge et ainsi mettre en évidence l'âge charnière adapté pour la seconde forme de l'équation FAS, l'équipe de Pottel a posé que le facteur C devait prendre la valeur 0,988, l'égalité devenant alors :

$\ln(107,3) - âgeCO \times \ln(0,988) = \ln(173)$

Ce qui donne  $âgeCO = \ln(107,3/173) / \ln(0,988) = 39,6$  soit environ 40 ans.

Ce travail d'association et de réécriture d'équations déjà existantes a permis de donner à l'équation FAS ses termes et facteurs, sa première forme utilisable avant l'âge de 40 ans et sa seconde forme utilisable à partir de l'âge de 40 ans.

### **3. Répartition de la population selon la classification de l'insuffisance rénale chronique**

Afin de comparer les équations, nous avons calculé les DFG estimés par les équations FAS, MDRD, et CKD-EPI pour tous les prélèvements issus de patients majeurs en utilisant le logiciel Microsoft Excel en se basant sur l'âge (en années), le sexe, et la créatininémie (en mg/L). Les données ethniques ne pouvant être obtenues, les estimations selon MDRD et CKD-EPI ont été calculées en considérant tous les patients comme caucasiens. Les équations MDRD et CKD-EPI n'ayant pas été conçues pour les patients pédiatriques, nous n'avons pas inclus les estimations du DFG selon ces équations dans notre travail. Les données issues des patients de plus de 69 ans ont été utilisées afin d'estimer leur DFG par l'équation BIS-1, également calculé par le biais du logiciel Microsoft Excel.

Pour répartir notre population de patients majeurs selon le stade d'insuffisance rénale chronique selon ces quatre équations, la fonction filtre du logiciel Microsoft Excel a été utilisée pour chacune des équations. Ces filtres ont également servi à donner le nombre de prélèvements pour lesquels les différentes estimations étaient suffisamment en accord et classifiaient le patient dans le même stade d'insuffisance rénale chronique. Les accords observés dans cette population étaient l'accord FAS/MDRD, l'accord FAS/CKD-EPI, l'accord MDRD/CKD-EPI et l'accord commun entre les trois estimations. Ces répartitions ont été également menées sur un sous-groupe de patients de sexe féminin et un sous-groupe de patients de sexe masculin.

De même, chez les patients âgés de plus de 69 ans, les accords FAS/MDRD, FAS/CKD-EPI, MDRD/CKD-EPI, FAS/BIS-1, MDRD/BIS-1, CKD-EPI/BIS-1, et l'accord entre les quatre équations ont été estimés pour chaque stade d'insuffisance rénale chronique en utilisant les filtres numériques du logiciel Microsoft Excel. La répartition a également été menée selon le sexe des patients.

#### **4. Représentation des écarts d'estimation vis-à-vis de l'équation FAS chez les patients majeurs**

Afin de représenter les différences d'estimation au sein-même des stades, nous avons choisi de calculer les différences de DFG estimé entre les équations, en fixant le seuil à une différence supérieure ou égale à 5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en valeur absolue. L'équation FAS était alors utilisée en équation de référence et les différences étaient exprimées en tant que biais vis-à-vis de l'équation FAS. Nous avons ensuite appliqué ce seuil de différence d'estimation pour chaque stade d'insuffisance rénale chronique

sur les prélèvements pour lesquels les équations FAS et MDRD, puis FAS et CKD-EPI étaient en accord.

### **5. Représentation de l'agrément entre l'équation FAS et MDRD**

Les DFG n'ayant pas été mesurés lors de ce travail, il n'était pas possible de calculer les coefficients d'agrément Kappa pour les différentes équations. Toutefois, afin d'estimer l'agrément entre les résultats obtenus par estimation MDRD (équation la plus utilisée au sein du GHICL) et ceux obtenus par estimation FAS, les proportions d'accord entre les deux équations ont été calculées pour toutes les associations de stades, par exemple, entre le stade 1 tel que réparti en se basant sur les estimations selon la FAS et les stades 1 à 5 répartis selon l'équation MDRD.

### **6. Représentation des corrélations entre les équations**

Nous avons choisi de nous concentrer sur l'échantillon de prélèvements issus de patients majeurs pour calculer les coefficients de corrélation, cet échantillon représente la majorité des patients de notre étude et présente la meilleure puissance statistique. Les coefficients de corrélation  $r^2$  entre les équations FAS/MDRD, FAS/CKD-EPI, MDRD/CKD-EPI ont été calculés chez ces patients en utilisant le logiciel STATISTICA.

### **7. Suivi longitudinal au GHICL**

Afin de représenter un suivi longitudinal du DFG chez les patients majeurs de notre population d'étude, le DFG moyen selon l'âge ainsi que l'écart-type standard a été calculé pour les trois équations en utilisant le logiciel Microsoft Excel. Ne disposant pas de données sur la taille des patients, il nous était impossible d'estimer le DFG au sein de notre population pédiatrique par l'équation de Schwartz. Ainsi nous n'avons pas inclus notre population pédiatrique dans la représentation du suivi longitudinal. En effet ce suivi n'est pas mené en pratique par le biais des équations MDRD et CKD-EPI chez les patients pédiatriques. En revanche, pour les patients âgés de plus de 69 ans, nous avons pu calculer un DFG estimé moyen selon l'âge pour l'équation BIS-1 ainsi que l'écart-type standard, également en utilisant le logiciel Microsoft Excel.

### **8. Effet des interférences sur l'estimation du DFG :**

Nous avons évoqué dans l'avant-propos les interférences auxquelles la méthode de Jaffé était sujette. Nous avons choisi de nous concentrer sur une interférence fréquente, à savoir l'hyperbilirubinémie qui est une interférence négative entraînant une sous-estimation de la créatininémie mesurée pour des valeurs de bilirubinémie supérieures à ou égales à 180 mg/L. Afin de décrire les effets de l'hyperbilirubinémie sur l'estimation du DFG au GHICL, nous avons sélectionné six valeurs de créatininémie obtenues par mesure directe chez des patients présentant une hyperbilirubinémie, ainsi que les valeurs corrigées chez ces mêmes patients, afin de comparer les DFG estimés avant et après correction des valeurs de créatininémie. Afin de comparer les effets d'une même interférence à des valeurs basses et à des valeurs hautes de créatininémie, nous avons choisi des valeurs de créatininémie où les différences de mesure induites par l'hyperbilirubinémie étaient équivalentes.

La correction de la valeur mesurée de créatininémie au GHICL s'effectuait suite à une dilution. Le sérum présentant l'interférence était dilué dans un autre sérum dont la créatininémie nous était connue et qui était non touché par cette interférence. La dilution se faisait au 1/2 (un volume de sérum ictérique pour un volume de sérum non ictérique) voire au 1/3 (un volume de sérum ictérique pour deux volumes de sérum non ictérique) selon le taux de bilirubinémie. Ainsi la formule permettant de déterminer la créatininémie corrigée s'écrit de la façon suivante :

Créatininémie corrigée = Facteur de dilution x Créatininémie du mélange – (Facteur de dilution – 1) x Créatininémie du sérum non ictérique

Nous avons utilisé cette formule afin de déterminer les six valeurs de créatininémie corrigée servant au calcul du DFG estimé sans interférence de la bilirubinémie. Pour la comparaison des DFG estimés avant et après correction de la créatininémie, nous avons converti la différence entre les deux estimations en pourcentage, modélisant ainsi l'impact relatif de l'hyperbilirubinémie sur l'estimation du DFG.

## **9. Impact des incertitudes de mesure**

Un autre élément est à considérer dans notre travail. La fiabilité et la reproductibilité des résultats rendus, dont la créatininémie, dépendent notamment des incertitudes de mesure, erreurs systématiques pour lesquelles les laboratoires sont tenus de garder des relevés réguliers et consultables facilement conformément aux exigences de la norme ISO 15189. Tout comme les interférences évoquées dans l'avant-

propos, ces incertitudes sont susceptibles d'affecter non seulement les résultats de créatininémie rendus, mais également l'estimation du débit de filtration glomérulaire. Ainsi, nous avons d'abord établi une équation permettant d'établir l'incertitude de mesure en fonction de la valeur mesurée de créatininémie en mg/L, en se basant sur les données du relevé annuel 2018 de l'incertitude de mesure de la créatininémie sur l'automate Vista 1500 au sein du laboratoire de l'hôpital St-Philibert. Les données de ce relevé suggéraient un profil parabolique à la relation liant la créatininémie et à la valeur absolue de son incertitude de mesure. En utilisant les valeurs issues de ce relevé, nous avons établi l'équation suivante :

$$\text{Valeur absolue d'Incertitude} = 0,00038983 * \text{Créatininémie}^2 - 0,02840315 * \text{Créatininémie} + 0,75928891$$

*La créatininémie et la valeur absolue d'incertitude sont exprimées en mg/L.*

En considérant la créatininémie mesurée comme moyenne et la valeur absolue d'incertitude comme écart-type, nous avons ensuite calculé les Coefficients de Variation (CV) liés à ces valeurs absolues comme suit :

$$CV_{\text{Créatininémie}} \text{ (en \%)} = (\text{Valeur absolue d'incertitude} / \text{Créatininémie mesurée}) * 100$$

*La créatininémie mesurée et la valeur absolue d'incertitude sont exprimées en mg/L.*

Dans une revue menée en 2018, l'équipe de Farrance et coll avait exploré l'utilisation des procédures issues du *Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement* (GUM) et de la procédure de simulation selon Monte Carlo (MCS) dans l'expression de la variation biologique du DFG estimé (64). L'équipe avait notamment avancé qu'en ne considérant que l'incertitude de la créatininémie mesurée seule, l'équation déterminant les incertitudes de mesure du DFG estimé pouvait être exprimée de façon simplifiée. Cette simplification est rendue possible par l'incertitude quasi nulle des constantes des principales équations, pour l'âge du patient, si l'âge complet en jours divisé par la valeur ordinale de 365 est utilisé dans l'équation, cette incertitude est inférieure à 0,08 %. L'expression simplifiée établit un lien de proportionnalité directe entre le CV du DFG estimé et celui de la créatininémie mesurée, le coefficient de proportionnalité étant la valeur absolue de l'exposant du facteur « créatininémie » présent dans l'équation. La relation s'écrit alors de la façon suivante :

$$CV_{\text{DFG estimé}} \text{ (en \%)} = |D| * CV_{\text{Créatininémie}} \text{ (en \%)}$$

D étant l'exposant du facteur « créatininémie ».

En comparaison, l'expression de l'incertitude du DFG estimé par l'équation FAS selon les recommandations du GUM pouvait s'écrire de la façon suivante :

Pour les patients âgés de moins de 40 ans :

$$u^2(\text{FAS}) = (\delta\text{FAS}/\delta 107,3) * u^2(107,3) + (\delta\text{FAS}/\delta\text{Créatininémie}) * u^2(\text{Créatininémie}) + (\delta\text{FAS}/\delta\text{Valeur-Q}) * u^2(\text{Valeur-Q}) + (\delta\text{FAS}/\delta(-1)) * u^2(-1)$$

Pour les patients âgés d'au moins 40 ans :

$$u^2(\text{FAS}) = (\delta\text{FAS}/\delta 107,3) * u^2(107,3) + (d\text{FAS}/d\text{Créatininémie}) * u^2(\text{Créatininémie}) + (\delta\text{FAS}/\delta\text{Valeur-Q}) * u^2(\text{valeur-Q}) + (\delta\text{FAS}/\delta(-1)) * u^2(-1) + (\delta\text{FAS}/\delta 0,988) * u^2(0,988) + (\delta\text{FAS}/\delta(\hat{\text{Age}} - 40)) * u^2(\hat{\text{Age}} - 40)$$

$u(\text{FAS})$  étant l'incertitude du DFG estimé par l'équation FAS,  $u(107,3)$  l'incertitude de la constante empirique de DFG normalisé,  $u(\text{Créatininémie})$  l'incertitude de mesure de la créatininémie mesurée en mg/dL, et ainsi de suite pour les autres termes et exposants de l'équation.

$\delta(\text{FAS})/\delta(\text{variable})$  est la dérivée partielle du DFG estimé par l'équation FAS en fonction de l'une de ses variables ou de l'un de ses exposants.

Puisque nous voulions évaluer en priorité les conséquences de l'incertitude de mesure de la méthode de Jaffé standardisée utilisée aux laboratoires du GHICL, nous avons choisi d'utiliser la relation simplifiée pour estimer les CV des DFG estimés par les équations MDRD, CKD-EPI, FAS et BIS-1 pour des valeurs de créatininémie allant de 8 à 20 mg/L, en considérant les intervalles de valeurs de créatininémies pour lesquels les CV de ces différentes méthodes d'estimation dépassaient 5 %.

## Résultats

### 1. Différences de classification en stades IRC selon les équations

#### 1.1. Chez les patients majeurs

### 1.1.1. Répartition selon l'équation FAS

Pour les prélèvements issus de patients majeurs, l'équation FAS les répartissait ainsi : 36227 en stade 1, 33887 en stade 2, 36678 en stade 3, 9594 en stade 4 et 1294 en stade 5.

La répartition apparaissait équivalente entre les trois premiers stades. La répartition était plus en accord avec la répartition issue de l'équation CKD-EPI qu'avec celle issue de l'équation MDRD, cet agrément apparent était d'autant plus important pour les prélèvements classés en stade 1 (Figure 1). Nous observons également une bonne convergence pour la répartition des prélèvements en stade 5 toutes équations confondues.

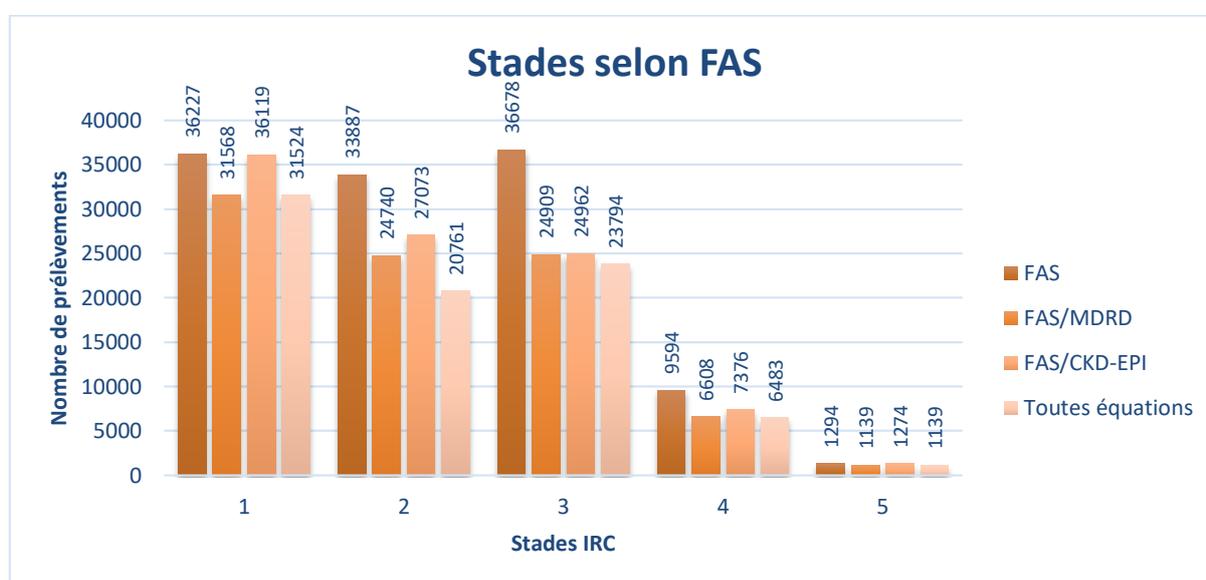


Figure 1 : Répartition des prélèvements issus de patients majeurs selon l'équation FAS

En séparant les prélèvements selon le sexe des patients, les principales différences observées reposaient sur le nombre de prélèvements présents dans les stades 1 et 3, les prélèvements répartis en stade 3 étaient majoritaires dans le groupe féminin (Figure 2), tandis que les prélèvements répartis en stade 1 étaient majoritaires dans le groupe masculin (Figure 3). Nous observons également que le sexe n'influçait pas la convergence plus importante entre les répartitions données par les équations

FAS et CKD-EPI, convergence davantage observable sur le stade 1. Le DFG diminuant avec l'âge, la répartition selon FAS chez les plus de 69 ans était décalée vers les stades 2 et 3 de la classification de l'IRC, le nombre de prélèvements étant plus faible en stade 1 (3981). Les répartitions obtenues avec l'équation FAS étaient toujours davantage en accord avec celles obtenues par le CKD-EPI qu'avec celles obtenues par le MDRD, mais la meilleure concordance était observée avec les répartitions données par l'équation BIS-1 (Figure 4).

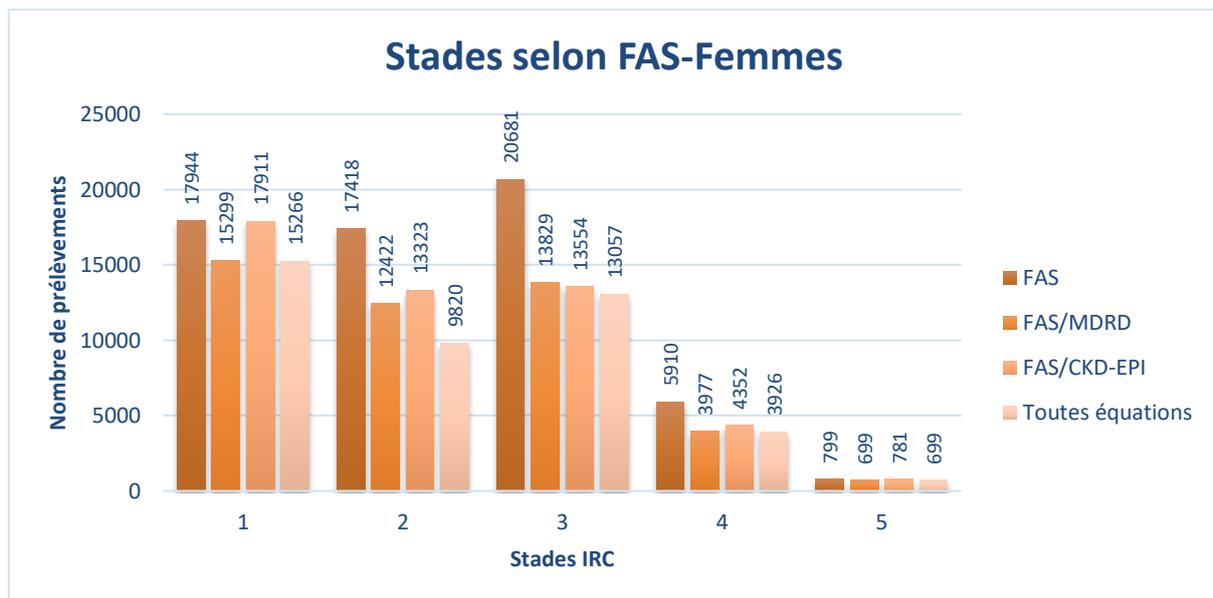


Figure 2 : Répartition des prélèvements issus de patients majeurs de sexe féminin selon l'équation FAS

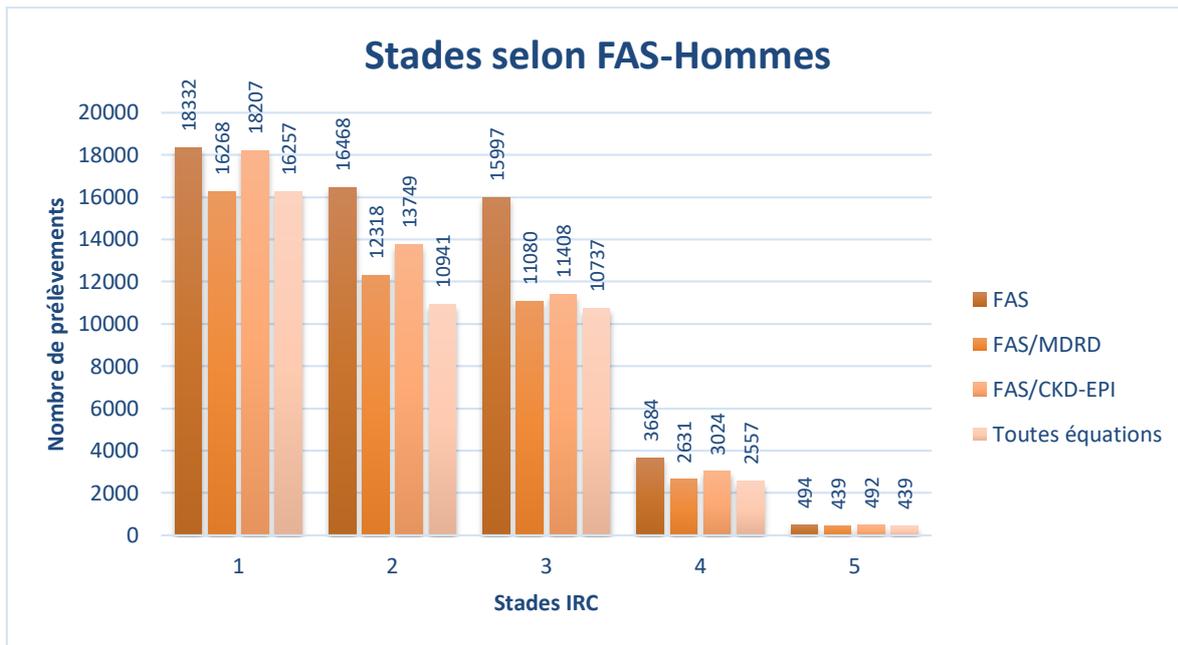


Figure 3 : Répartition des prélèvements issus de patients majeurs de sexe masculin selon l'équation FAS

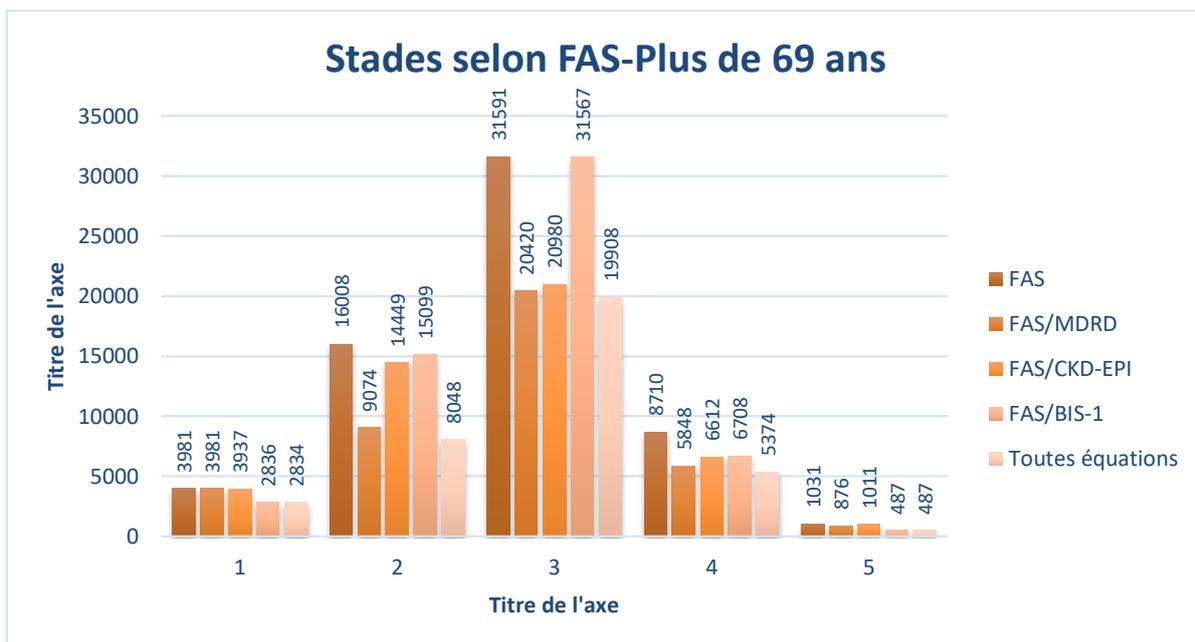


Figure 4 : Répartition des prélèvements issus de patients âgés de plus de 69 ans selon l'équation FAS

### 1.1.2. Répartition selon l'équation MDRD

Pour les prélèvements issus de patients majeurs, l'équation MDRD les répartissait de la façon suivante : 39817 en stade 1, 40880 en stade 2, 28589 en stade 3, 7099 en stade 4, 1345 en stade 5.

Les résultats donnés par l'équation MDRD répartissaient davantage les prélèvements issus de patients majeurs dans les stades 1 et 2 de la classification IRC, les répartitions obtenues avec l'équation MDRD convergeaient davantage avec celles obtenues par la formule CKD-EPI qu'avec celles obtenues par l'équation FAS (Figure 5).

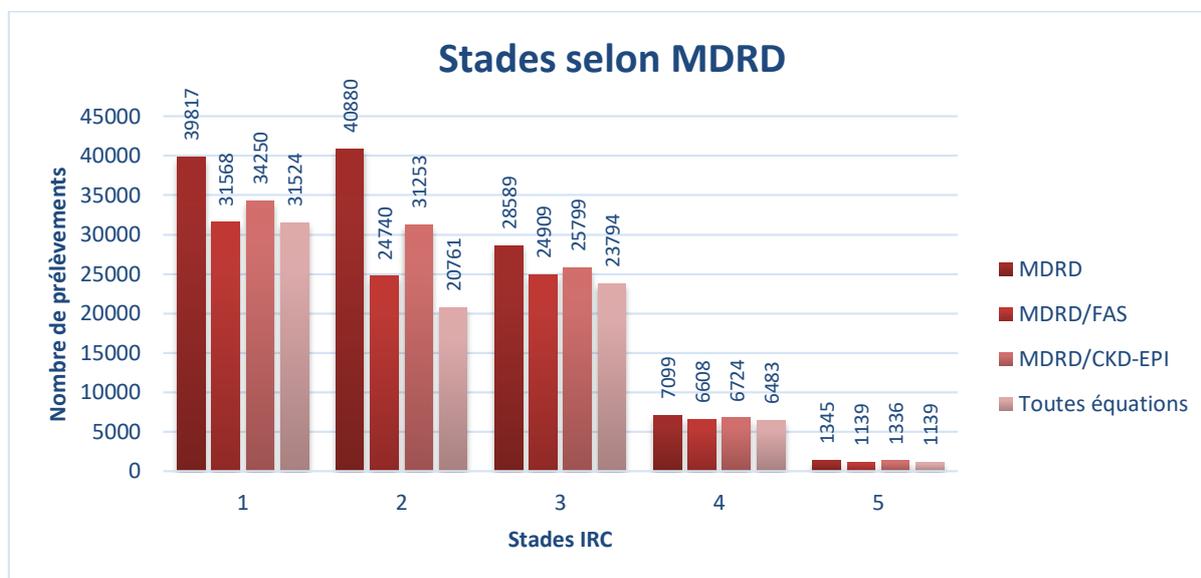


Figure 5 : Répartition des prélèvements issus de patients majeurs selon MDRD

En séparant les prélèvements selon le sexe des patients, la différence de répartition reposait principalement sur le stade 3, où le nombre de prélèvements issus de patients de sexe féminin était égal à 16108 prélèvements contre 12480 chez leurs homologues masculins. Cette différence pouvait être attribuée comme pour l'équation FAS au Sex Ratio déséquilibré de notre population de base. La convergence plus importante des répartitions issues de l'équation MDRD avec les répartitions issues de l'équation CKD-EPI apparaissait inchangée d'un sexe à l'autre (Figures 6 et 7).

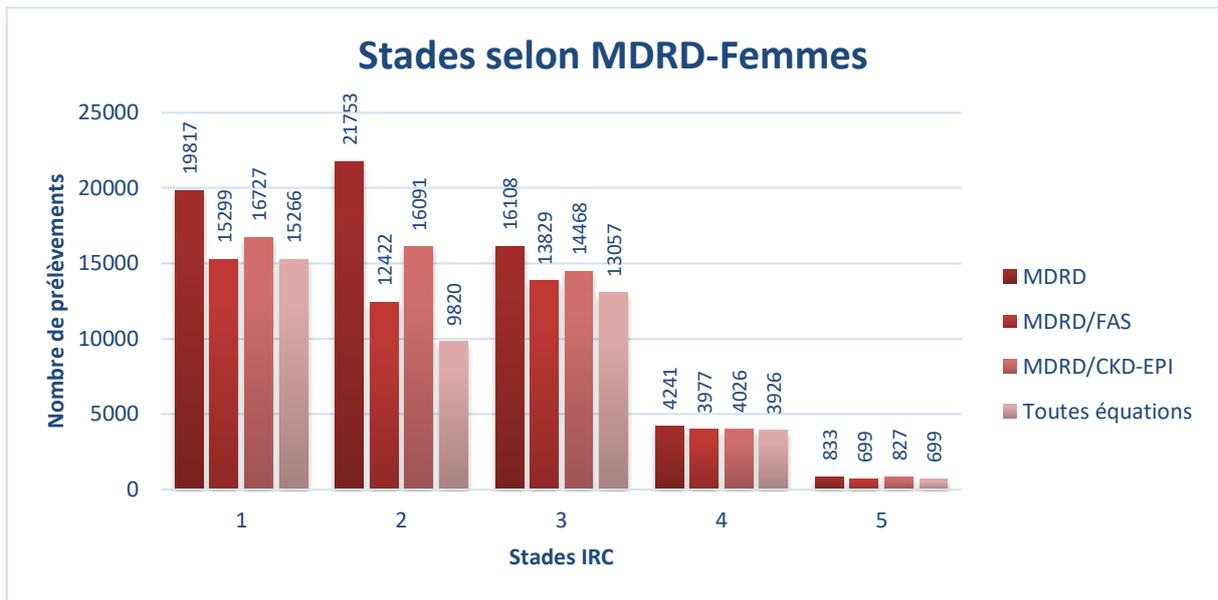


Figure 6 : Répartition des prélèvements issus de patients majeurs de sexe féminin selon l'équation MDRD

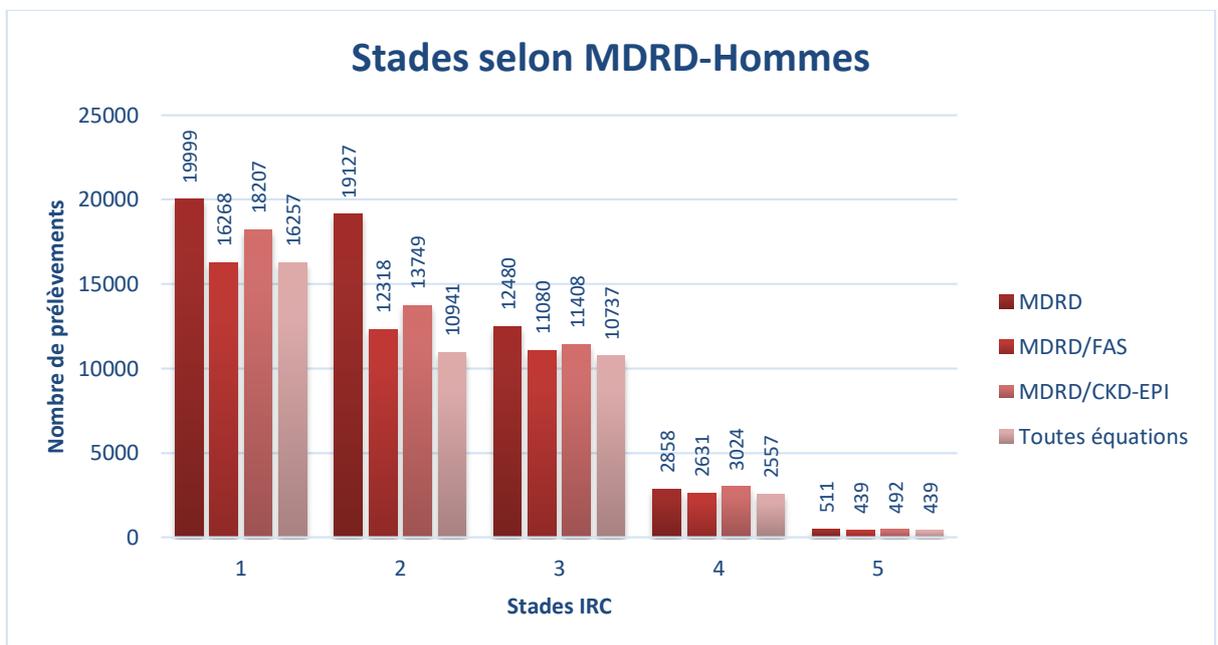


Figure 7 : Répartition des prélèvements issus de patients majeurs de sexe masculin selon l'équation MDRD

Pour les prélèvements issus de patients âgés de plus de 69 ans, la répartition était décalée vers les stades 2 et 3 comme pour l'équation FAS. Cependant, le nombre de prélèvements répartis en stade 1 s'élevait à 10916 tubes, soit plus de deux fois plus qu'avec le FAS, environ deux fois plus qu'avec l'équation CKD-EPI, et trois fois plus qu'avec l'équation BIS-1 (Figures 8, 12 et 13). L'équation MDRD donnait une

estimation plus élevée du DFG chez cette population. Globalement, la classification issue de l'équation CKD-EPI était celle qui convergeait le mieux avec la classification donnée par l'équation MDRD, à l'exception de la répartition en stade 3 où l'équation BIS-1 semblait davantage en accord vis-à-vis de l'équation MDRD (Figure 8).

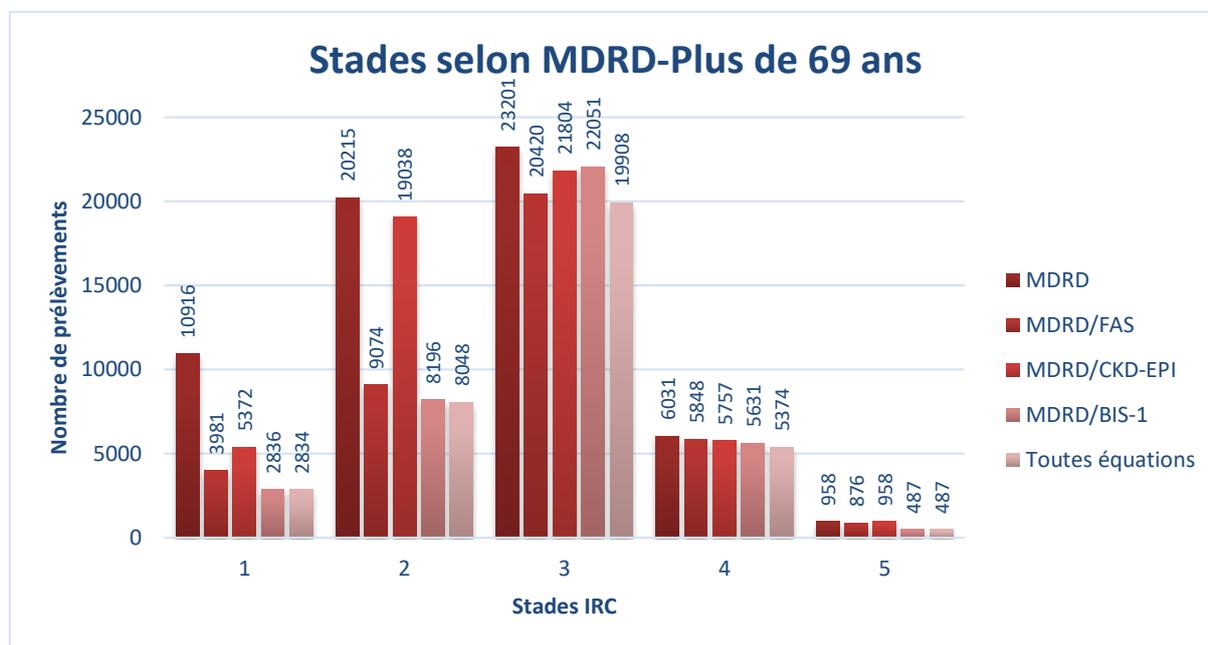


Figure 8 : Répartition des prélèvements issus de patients de plus de 69 ans selon l'équation MDRD

### 1.1.3. Répartition selon l'équation CKD-EPI

Pour les prélèvements issus de patients majeurs, l'équation CKD-EPI amenait la répartition suivante : 42824 en stade 1, 38700 en stade 2, 26985 en stade 3, 7647 en stade 4, 1578 en stade 5.

Comme avec l'équation MDRD, les prélèvements étaient majoritairement répartis en stade 1 et en stade 2 de la classification IRC. Pour les stades 1 et 4, la répartition effectuée par le biais de l'équation FAS convergeait davantage avec celle du CKD-EPI que celle issue de l'équation MDRD. En revanche, pour les stades 2, 3 et 5, les équations CKD-EPI et MDRD répartissaient davantage de prélèvements en commun entre elles qu'avec l'équation FAS (Figure 9).

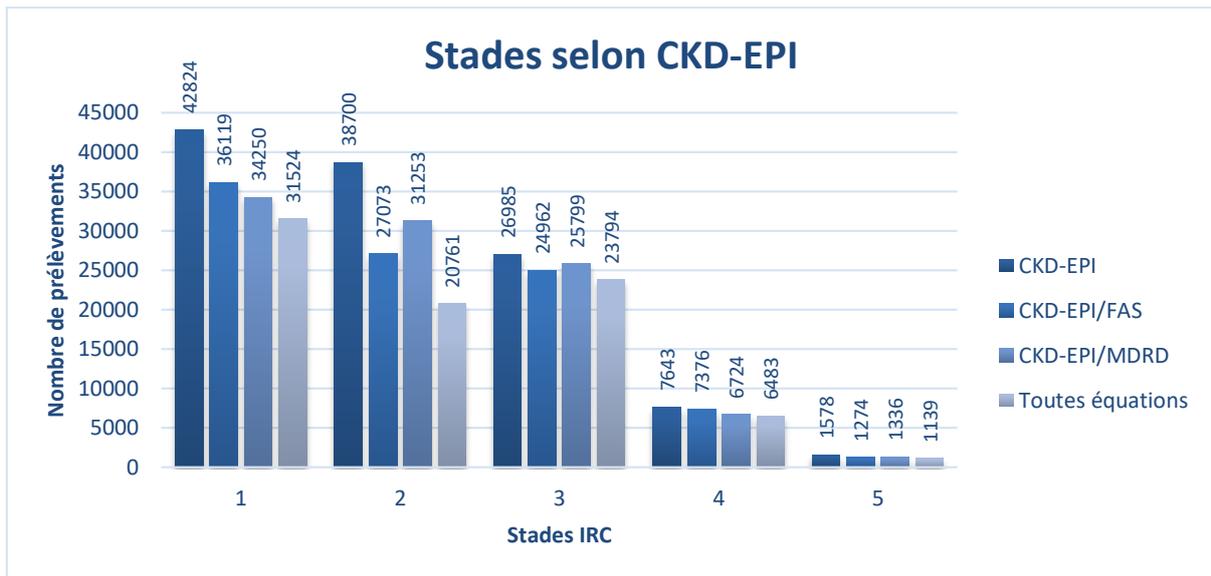


Figure 9 : Répartition des patients majeurs selon CKD-EPI

En séparant les prélèvements selon le sexe, nous ne constatons pas de différence majeure de répartition, les prélèvements se voyant majoritairement répartis dans les stades 1 et 2 indépendamment du sexe des patients. De même, la répartition en stade 1 et stade 4 commune aux équations FAS et CKD-EPI prédominait sur la répartition commune aux équations MDRD et CKD-EPI chez les deux sexes. Pour le stade 2, la convergence des équations CKD-EPI et MDRD était la plus importante aussi bien chez les femmes que chez les hommes. Nous observions une différence sur le stade 3, chez les femmes, la convergence entre les équations MDRD et CKD-EPI était la plus importante tandis que chez les hommes, c'était la convergence CKD-EPI/FAS qui apparaissait prépondérante (Figures 10 et 11).

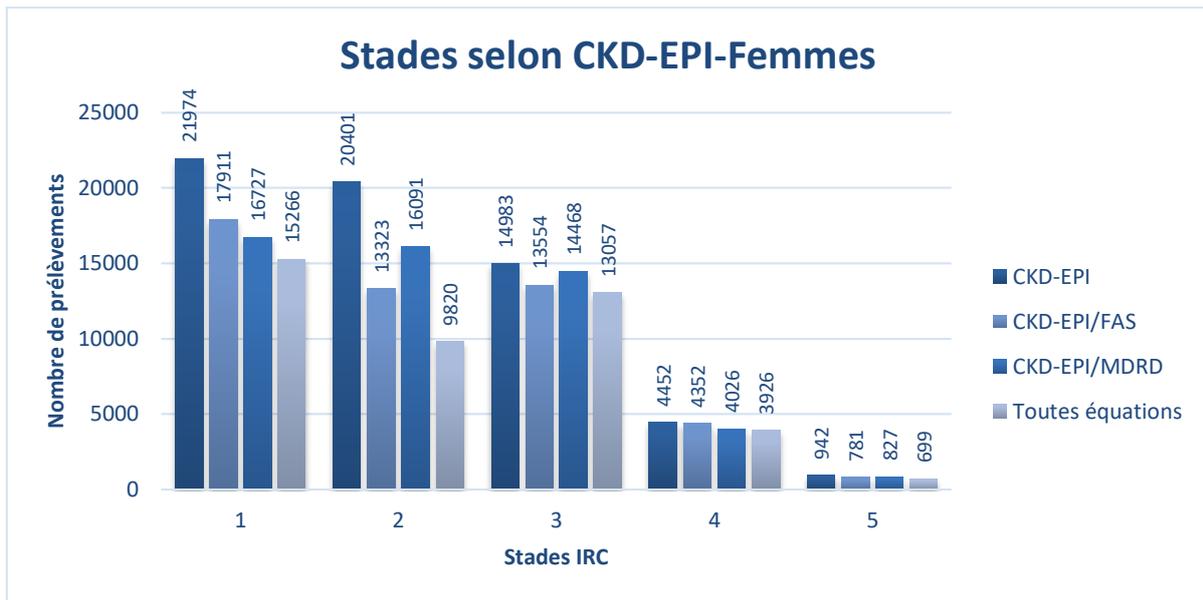


Figure 10 : Répartition des prélèvements issus de patients de sexe féminin selon l'équation CKD-EPI

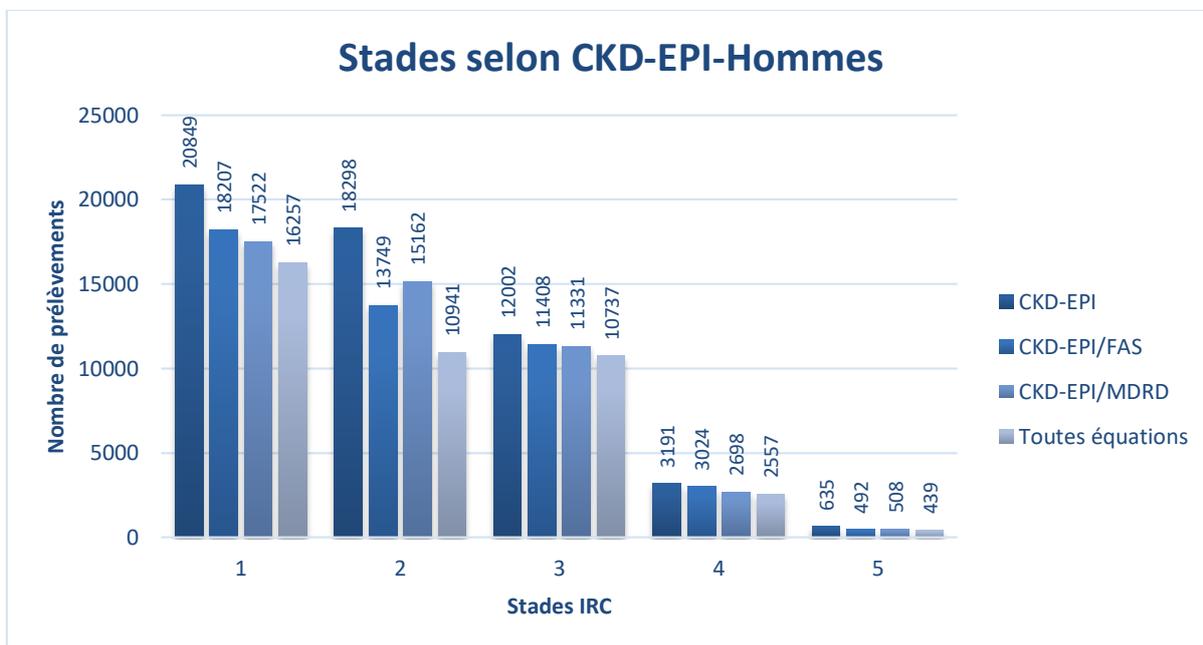


Figure 11 : Répartition des prélèvements issus de patients de sexe masculin selon l'équation CKD-EPI

Pour les prélèvements issus de patients âgés de plus de 69 ans, la majorité se voyait répartie dans les stades 2 et 3 de la classification par l'équation CKD-EPI, 5496 prélèvements étaient alors classés en stade 1. L'équation CKD-EPI donnait chez les patients de 69 ans une estimation du DFG plus élevée que celles données par les équations FAS et BIS-1, mais moins importante que celle donnée par l'équation

MDRD (Figure 12). Pour les stades 1 et 2, l'équation MDRD était celle qui répartissait le plus de patients en commun avec l'équation CKD-EPI, tandis que l'équation BIS-1 donnait une meilleure répartition commune avec le CKD-EPI au stade 3. L'équation FAS répartissait le plus de prélèvements en commun avec l'équation CKD-EPI au stade 4 (Figure 12).

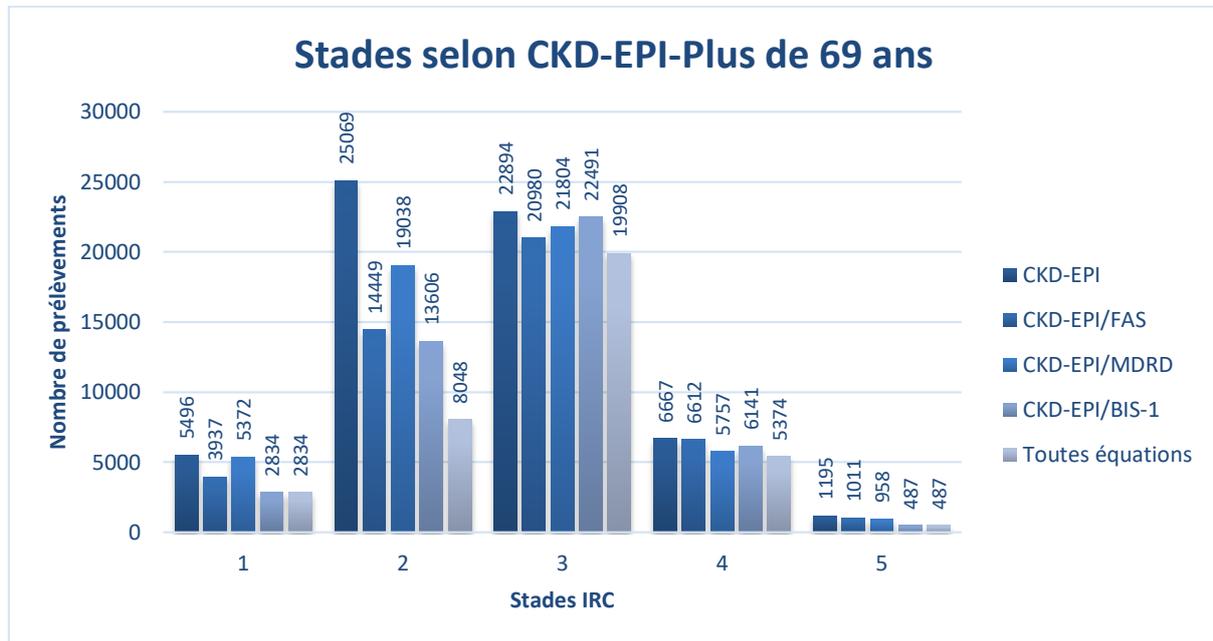


Figure 12 : Répartition des prélèvements issus de patients de plus de 69 ans selon l'équation CKD-EPI

#### 1.1.4. Répartition selon l'équation BIS-1

Pour les prélèvements issus de patients de plus de 69 ans, l'équation BIS-1 amenait la répartition suivante : 2836 en stade 1, 16268 en stade 2, 34478 en stade 3, 7252 en stade 4, et 487 en stade 5.

L'équation FAS était celle qui répartissait le plus de patients en commun avec l'équation BIS-1, tous stades confondus. L'équation CKD-EPI possédait un meilleur accord avec la BIS-1 que l'équation MDRD (Figure 13).

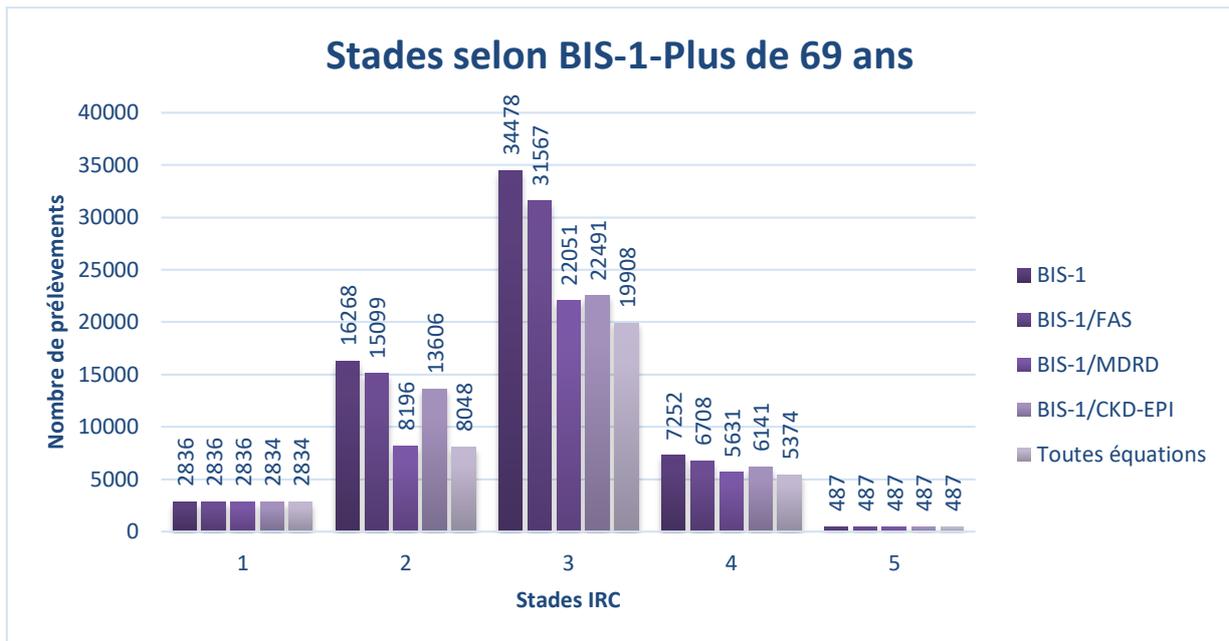


Figure 13 : Répartition des prélèvements issus de patients de plus de 69 ans selon l'équation BIS-1

Après séparation des prélèvements en fonction du sexe des patients, l'équation FAS restait l'équation la plus en accord avec la BIS-1, quel que soit le sexe concerné, de même, l'équation CKD-EPI répartissait plus de prélèvements en commun avec la BIS-1 que la MDRD chez les deux sexes (Figures 14 et 15).

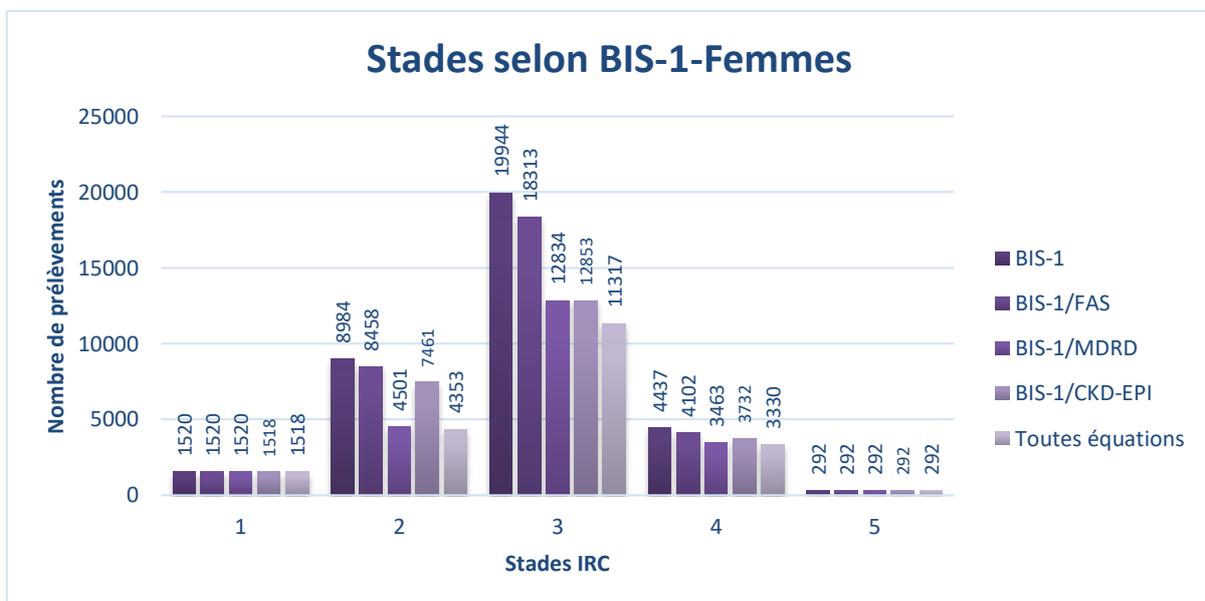


Figure 14 : Répartition des prélèvements issus de patients de sexe féminin selon l'équation BIS-1

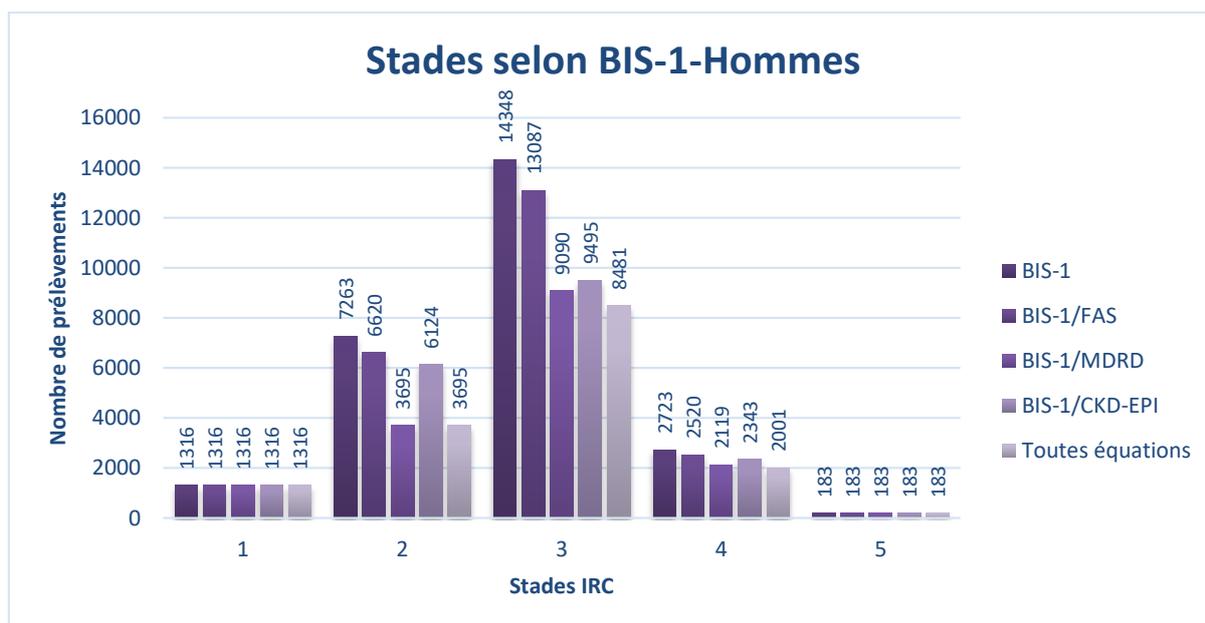


Figure 15 : Répartition des prélèvements issus de patients de sexe masculin selon l'équation BIS-1

## 1.2. Chez les patients pédiatriques

L'estimation du DFG par l'équation FAS au sein de notre population pédiatrique ne mettait en évidence qu'une proportion très faible d'insuffisants rénaux chroniques (Figure 16). Malgré l'absence de validation des équations MDRD et CKD-EPI au sein des populations pédiatriques, nous avons également estimé les DFG au sein de notre échantillon avec ces deux équations afin de les comparer à ceux obtenus avec l'équation FAS. L'absence de différence importante de répartition selon la classification IRC constatée entre ces trois équations au sein de notre échantillon pédiatrique nous a conduits à ne présenter que la figure de répartition selon l'équation FAS ci-dessous.

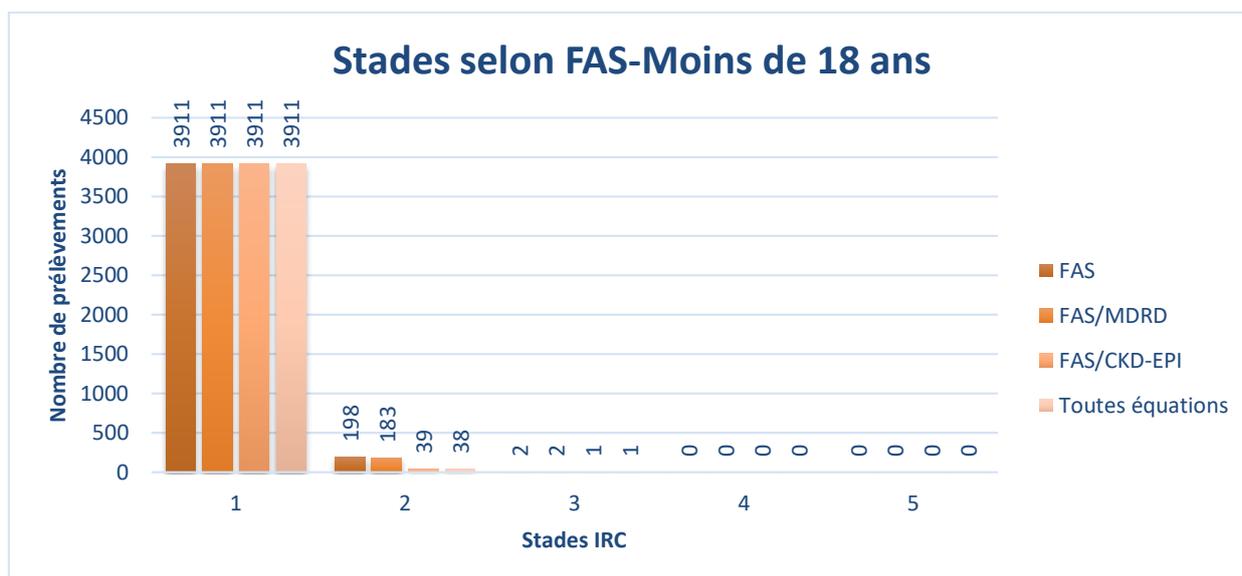


Figure 16 : Répartition des prélèvements issus de patients pédiatriques selon l'équation FAS

## 2. Représentation des écarts d'estimation vis-à-vis de l'équation FAS chez les patients majeurs

Pour l'équation MDRD, nous observons un biais supérieur ou égal à 5 ml/min/1,73m<sup>2</sup> vis-à-vis de l'équation FAS pour 68,39 % des prélèvements classés en stade 1 par les deux équations. En stade 2, ce biais était observé pour 63,97 % des prélèvements. En stade 3, ce biais était encore présent pour 59,66 % des prélèvements. En stade 4, la proportion de prélèvements présentant ce biais tombait à 5,024 %. Ce biais était absent de la population classée en stade 5 par les deux équations (Tableau 5).

Tableau 5 : Différences MDRD/FAS  $\geq 5$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en fonction des stades d'insuffisance rénale chronique

|  | Stade 1                     | Stade 2                     | Stade 3                     | Stade 4                  | Stade 5           |
|--|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|-------------------|
| MDRD-FAS  $\geq 5$ mL/min/1,73m <sup>2</sup> | 21589/31568<br>soit 68,39 % | 15827/24740<br>soit 63,97 % | 14861/24909<br>soit 59,66 % | 332/6608 soit<br>5,024 % | 0/1139 soit<br>0% |

Pour l'équation CKD-EPI, nous observons un biais supérieur ou égal à 5ml/min/1,73m<sup>2</sup> vis-à-vis de l'équation FAS pour 61,15 % des prélèvements classés en stade 1 par les deux équations. En stade 2, la proportion de prélèvements présentant ce biais remontait à 73,64 %. En stade 3, cette proportion retombait à 56,07 %. En stade 4, le biais n'était présent que pour 0,475 % des prélèvements. De même qu'avec l'équation MDRD, ce biais était absent de la population classée en stade 5 par les deux équations (Tableau 6).

*Tableau 6 : Différences CKD-EPI/FAS  $\geq$  5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en fonction des stades d'insuffisance rénale chronique*

|  | Stade 1                     | Stade 2                     | Stade 3                     | Stade 4                 | Stade 5           |
|--|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------|
| CKD-EPI-<br>FAS  $\geq$ 5<br>mL/min/1,73m <sup>2</sup> | 22085/36119<br>soit 61,15 % | 19936/27073<br>soit 73,64 % | 13997/24962<br>soit 56,07 % | 35/7376 soit<br>0,475 % | 0/1274 soit<br>0% |

### **3. Représentation de l'agrément entre les équations FAS et MDRD au GHICL**

Les équations FAS et MDRD classaient dans les mêmes stades 74,83 % des prélèvements issus de patients majeurs (Tableau 7), ce pourcentage n'était que peu influencé par le sexe des patients, en effet, chez les patients de sexe féminin, ce pourcentage était alors de 73,66 % (Tableau 8) et de 77,71 % chez leurs homologues masculins (Tableau 9). Ces pourcentages suggèrent un agrément fort des deux équations.

L'agrément entre les équations FAS et MDRD chez les patients majeurs était le plus important pour le classement des prélèvements en stade 1, indépendamment du sexe des patients (Tableau 7 à 9). L'équation MDRD surestimait le DFG vis-à-vis de celui donné par l'équation FAS pour 19,2 % des prélèvements, tandis que l'équation FAS ne surestimait le DFG vis-à-vis de celui donné par l'équation MDRD que pour 5,22 % des prélèvements (Tableau 7). Pour le stade 5, la tendance s'inversait, la FAS reclassait davantage de prélèvements en stade 4 pourtant classés par la MDRD en stade 5 que la MDRD vis-à-vis de l'équation FAS (Tableau 8). La surestimation du

DFG par l'équation MDRD vis-à-vis de l'équation FAS sur les stades 2 à 4 était observée chez les deux sexes, tout comme l'inversion de cette tendance pour le stade 5 (Tableaux 8 et 9).

*Tableau 7 : Agrément entre les équations FAS et MDRD selon le stade d'insuffisance rénale Chronique (en nombre de prélèvements et en pourcentage du total de prélèvements)*

|      |         | FAS     |         |        |         |         |
|------|---------|---------|---------|--------|---------|---------|
|      |         | Stade 1 | Stade 2 | Stade3 | Stade 4 | Stade 5 |
| MDRD | Stade 1 | 31568   | 8247    | 2      | 0       | 0       |
|      | Stade 2 | 4709    | 24740   | 11431  | 0       | 0       |
|      | Stade 3 | 0       | 900     | 24909  | 2780    | 0       |
|      | Stade 4 | 0       | 0       | 336    | 6608    | 155     |
|      | Stade 5 | 0       | 0       | 0      | 206     | 1139    |

|      |         | FAS     |         |         |         |         |
|------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
|      |         | Stade 1 | Stade 2 | Stade 3 | Stade 4 | Stade 5 |
| MDRD | Stade 1 | 26,09 % | 7 %     | 0,002 % |         |         |
|      | Stade 2 | 4 %     | 21,01 % | 9,71 %  |         |         |
|      | Stade 3 |         | 0,76 %  | 21,15 % | 2,36 %  |         |
|      | Stade 4 |         |         | 0,29 %  | 5,61 %  | 0,13 %  |
|      | Stade 5 |         |         |         | 0,17 %  | 0,97 %  |

*Tableau 8 : Agrément entre les équations FAS et MDRD chez les patients majeurs de sexe féminin selon le stade d'Insuffisance Rénale Chronique (en nombre de prélèvements et en pourcentage du total de prélèvements)*

|      |         | FAS     |         |         |         |         |
|------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
|      |         | Stade 1 | Stade 2 | Stade 3 | Stade 4 | Stade 5 |
| MDRD | Stade 1 | 15299   | 4516    | 2       |         |         |
|      | Stade 2 | 2645    | 12422   | 6686    |         |         |
|      | Stade 3 |         | 480     | 13829   | 1799    |         |
|      | Stade 4 |         |         | 164     | 3977    | 100     |
|      | Stade 5 |         |         |         | 134     | 699     |

|      |         | FAS     |         |         |         |         |
|------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
|      |         | Stade 1 | Stade 2 | Stade 3 | Stade 4 | Stade 5 |
| MDRD | Stade 1 | 24,38 % | 7,19 %  | 0,003 % |         |         |
|      | Stade 2 | 4,21 %  | 19,79 % | 10,65 % |         |         |
|      | Stade 3 |         | 0,76 %  | 22,04 % | 2,87 %  |         |
|      | Stade 4 |         |         | 0,26 %  | 6,34 %  | 0,16 %  |
|      | Stade 5 |         |         |         | 0,21 %  | 1,11 %  |

*Tableau 9 : Agrément entre les équations FAS et MDRD chez les patients majeurs de sexe masculin selon le stade d'Insuffisance Rénale Chronique (en nombre de prélèvements et en pourcentage du total de prélèvements)*

|      |         | FAS     |         |         |         |         |
|------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
|      |         | Stade 1 | Stade 2 | Stade 3 | Stade 4 | Stade 5 |
| MDRD | Stade 1 | 16268   | 3731    |         |         |         |
|      | Stade 2 | 2064    | 12318   | 4745    |         |         |
|      | Stade 3 |         | 419     | 11080   | 981     |         |
|      | Stade 4 |         |         | 172     | 2631    | 55      |
|      | Stade 5 |         |         |         | 72      | 439     |

|      |         | FAS     |         |         |         |         |
|------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
|      |         | Stade 1 | Stade 2 | Stade 3 | Stade 4 | Stade 5 |
| MDRD | Stade 1 | 29,58 % | 6,78 %  |         |         |         |
|      | Stade 2 | 3,75 %  | 22,4 %  | 8,63 %  |         |         |
|      | Stade 3 |         | 0,76 %  | 20,15 % | 1,78 %  |         |
|      | Stade 4 |         |         | 0,31 %  | 4,78 %  | 0,10 %  |
|      | Stade 5 |         |         |         | 0,13 %  | 0,8 %   |

#### 4. Corrélation des différentes équations

En contraste avec les différences de répartition obtenues avec les équations FAS, MDRD et CKD-EPI, les coefficients de corrélation  $R^2$  FAS/MDRD et FAS/CKD-EPI étaient supérieurs à 0,9, avec une corrélation FAS/MDRD supérieure à 0,95 (Tableau 10). Ces corrélations étaient même améliorées chez les patients âgés de plus de 69 ans, avec des corrélations FAS/MDRD et FAS/BIS-1 très proches de 1 (Tableau 11). Les informations délivrées par les équations FAS et MDRD sur le DFG estimé étaient davantage corrélées entre elles que celles délivrées par les équations FAS et CKD-EPI.

Tableau 10 : Corrélations FAS/MDRD et FAS/CKD-EPI chez les patients majeurs

| Variable | Corrélations (fichier Nicolas these 25- 02 -2019)<br>Corrélations significatives marquées à $p < 0,05000$<br>N=117752 (Observations à VM ignorées) |         |
|----------|--|---------|
|          | MDRD   | CKD-EPI |
| FAS      | 0,951  | 0,934   |

Tableau 11 : Corrélations FAS/MDRD, FAS/CKD-EPI, et FAS/BIS-1 chez les patients de plus de 69 ans

|          |  |         |       |
|----------|--|---------|-------|
| Variable | Corrélations (fichier Nicolas these 25- 02 -2019)  |         |       |
|          | Corrélations significatives marquées à $p < 0,05000$<br>N=61327 (Observations à VM ignorées) |         |       |
|          | MDRD   | CKD-EPI | BIS-1 |
| FAS      | 0,982  | 0,938   | 0,998 |

## 5. Suivi longitudinal au GHICL

### 5.1. Suivi avec l'équation FAS

Pour les patients âgés de 18 à 30 ans, le DFG estimé moyen obtenu par équation FAS était compris entre les DFG estimés moyens obtenus par les équations MDRD et CKD-EPI. Pour la tranche d'âge des 30-50 ans, l'équation FAS amenait l'estimation du DFG la plus élevée, malgré la décroissance entamée après l'âge de 40 ans. De 50 à 60 ans, l'estimation moyenne du DFG par l'équation FAS croisait celle donnée par l'estimation MDRD. A partir de l'âge de 60 ans, l'estimation obtenue par équation FAS était la moins élevée, dépassée par l'estimation MDRD à partir de l'âge de 70 ans. (Figure 17)

### 5.2. Suivi avec l'équation MDRD

Pour les patients âgés de 18 à 50 ans, le DFG estimé moyen obtenu par équation MDRD était plus faible que celui estimé par les équations FAS et CKD-EPI. De 50 à 60, les estimations moyennes du DFG par l'équation MDRD croisaient celles obtenues par l'équation FAS. A partir de l'âge de 60 ans, le DFG moyen estimé par l'équation MDRD était le plus important au sein de notre population.

### 5.3. Suivi avec l'équation CKD-EPI

Le DFG moyen estimé par l'équation CKD-EPI était plus important que ceux estimés par les équations FAS et MDRD pour les patients âgés de 18 à 30 ans. Chez les patients âgés de 30 à 50 ans, ce DFG estimé moyen était compris entre les estimations issues des équations FAS et MDRD.

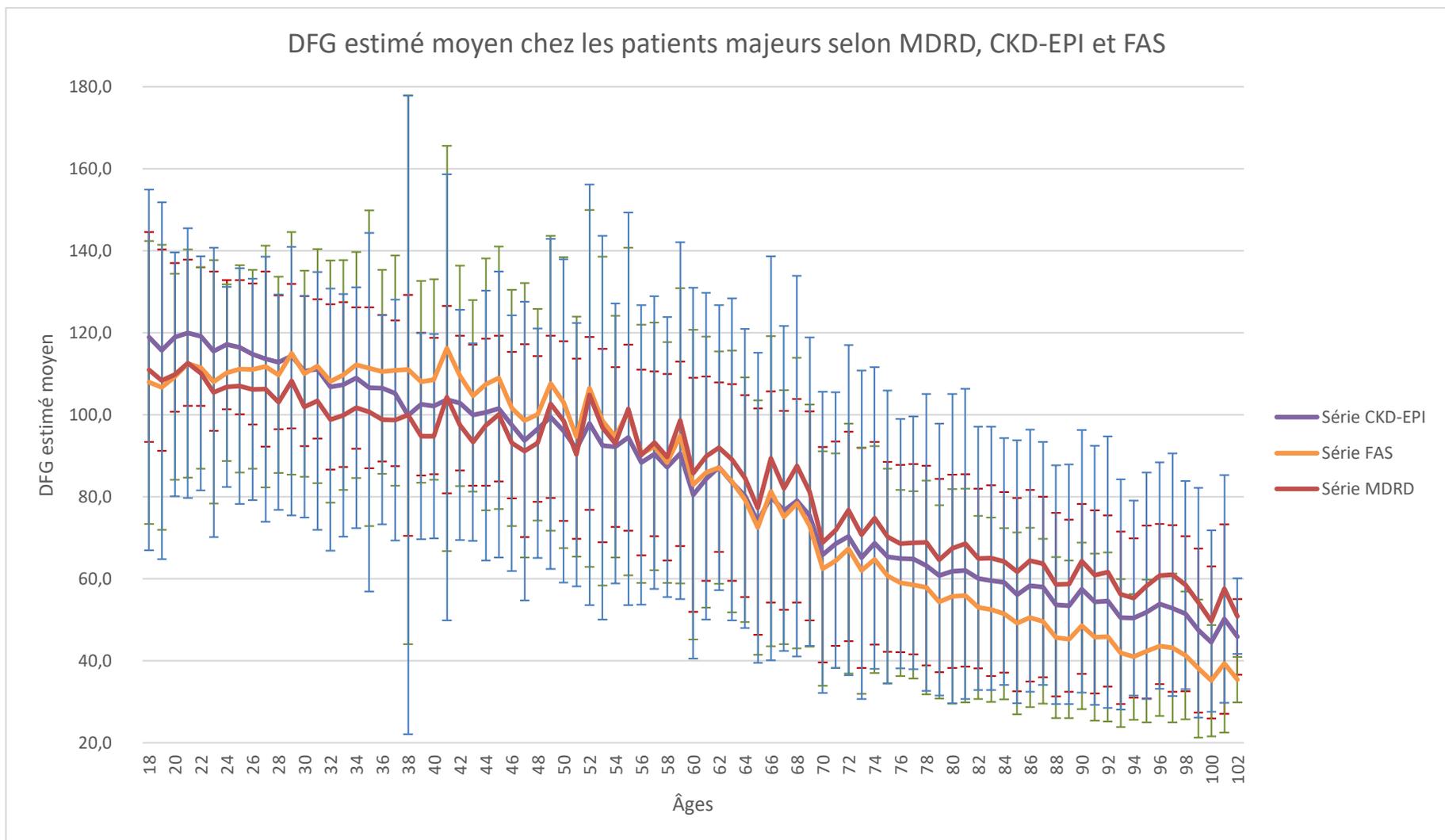


Figure 17 : DFG estimé moyen chez les patients majeurs selon CKD-EPI, FAS et MDRD

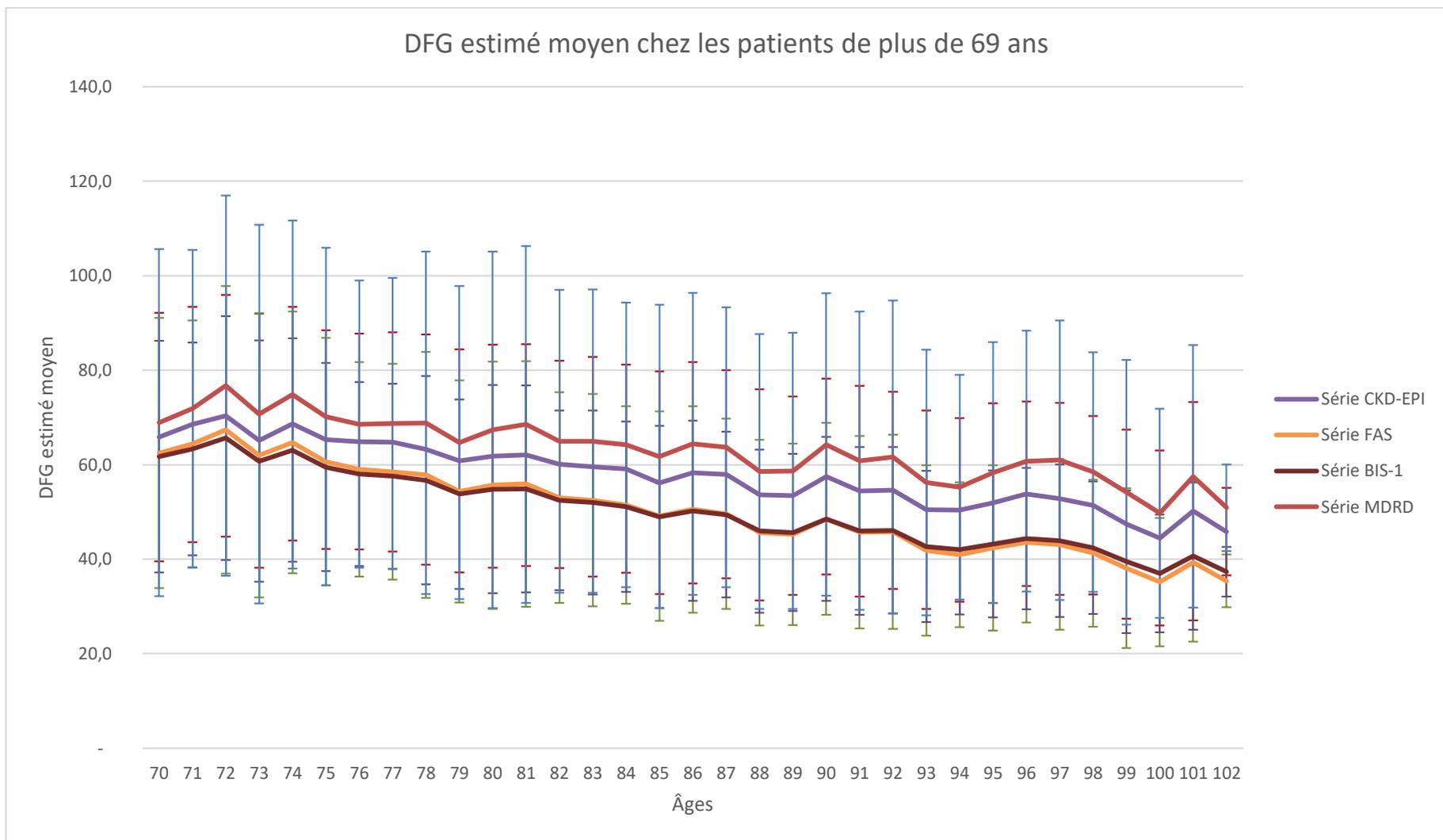


Figure 18 : DFG estimé moyen chez les patients de plus de 69 ans selon CKD-EPI, FAS, MDRD, BIS-1

Chez les patients âgés de 50 à 60 ans, l'équation CKD-EPI donnait l'estimation du DFG la plus faible. De 60 à 70 ans, le DFG moyen donné par l'équation CKD-EPI était superposable à celui donné par l'équation FAS. A partir de 70 ans, le DFG moyen estimé par l'équation CKD-EPI dépassait celui donné par l'équation FAS tout en restant inférieur à celui obtenu avec l'équation MDRD.

#### **5.4. Suivi avec l'équation BIS-1**

Le DFG moyen estimé par l'équation BIS-1 égalait celui estimé par l'équation FAS chez les patients de plus de 69 ans. Dans cette tranche d'âge, l'estimation du DFG obtenue par BIS-1 était systématiquement inférieure à celles obtenues par les équations MDRD et CKD-EPI. (Figure 18).

#### **6. Interférence de l'hyperbilirubinémie**

Nous avons présenté précédemment l'hyperbilirubinémie comme une source d'interférence négative pour la mesure de la créatininémie par méthode de Jaffé. La surestimation du DFG issue de cette interférence était indépendante de l'âge et du sexe pour les équations MDRD, FAS et BIS-1. Pour l'équation CKD-EPI, la créatininémie charnière entre les deux formes de l'équation variant selon le sexe, la surestimation issue de l'interférence de la bilirubine était également dépendante du sexe, mais indépendante vis-à-vis de l'âge. La surestimation induite par l'hyperbilirubinémie apparaissait plus importante sur les estimations issues de l'équation MDRD, notamment pour des valeurs basses de créatininémies d'autant plus sous-estimées du fait de l'interférence. L'hyperbilirubinémie entraînait des variations plus importantes du DFG estimé pour des valeurs basses de créatininémie que dans les valeurs hautes. Par exemple, pour une différence d'environ 3 mg/L induite par l'hyperbilirubinémie pour une valeur de créatininémie mesurée sans interférence à 6,36 mg/L, la surestimation du DFG par MDRD était d'environ 114 %, alors que cette même différence induisait une surestimation du DFG par MDRD de 20 % pour une valeur de créatininémie mesurée sans interférence à 19,8 mg/L (Figures 19 et 20).

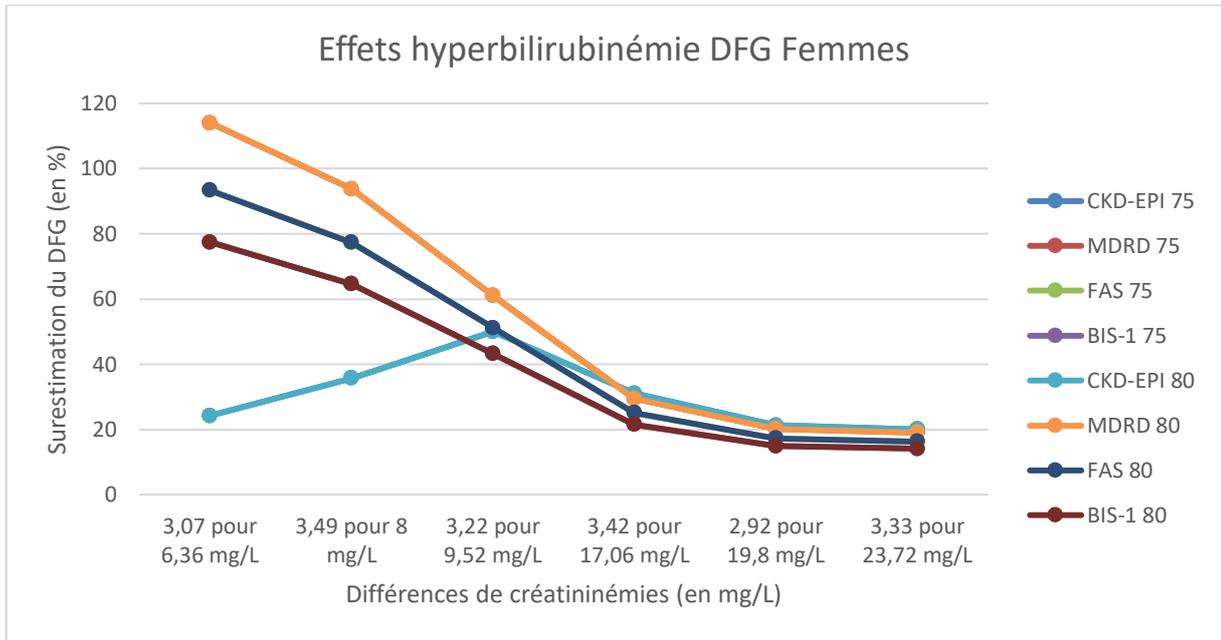


Figure 19 : Effets de l'hyperbilirubinémie sur l'estimation du DFG chez un patient de sexe féminin

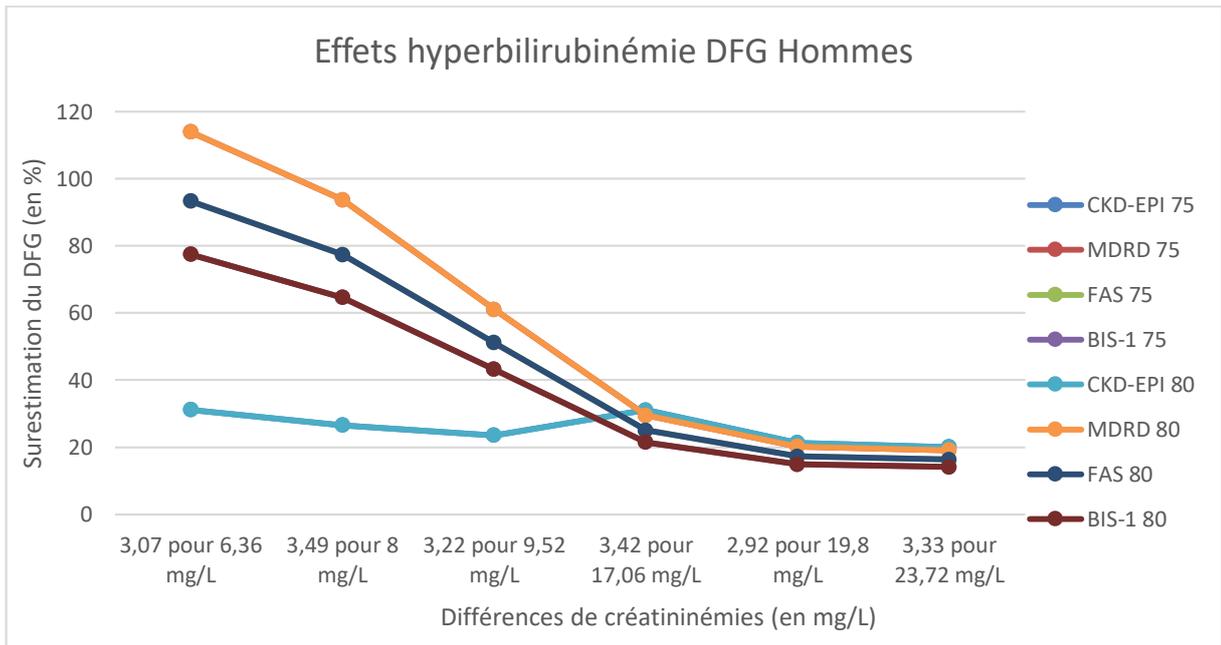


Figure 20 : Effets de l'hyperbilirubinémie sur l'estimation du DFG chez un patient de sexe masculin

## 7. Incertitudes d'estimation du débit de filtration glomérulaire

### 7.1. MDRD

En utilisant la relation simplifiée  $CV_{eDFG} = |\text{exposant}| * CV_{\text{Créatininémie}}$ , nous obtenions sur notre intervalle de créatininémie un CV du DFG supérieur à 5 % pour des valeurs comprises entre 8 et 11 mg/L de créatininémie. En considérant que la créatininémie est le seul paramètre ayant une incertitude influant sur l'estimation du DFG, alors l'incertitude du débit de filtration glomérulaire estimé par équation MDRD est plus importante que l'incertitude de mesure de la créatininémie elle-même, indépendamment du sexe et de l'âge (Figures 21 et 22).

### 7.2. CKD-EPI

Toujours par le biais de la relation simplifiée liant le CV du DFG estimé au CV de la créatininémie, nous observons une différence selon le sexe. En effet, la créatininémie charnière, où la forme de l'équation change, est liée au sexe tout comme l'exposant du facteur créatininémie. Notre intervalle de créatininémies se situant après la valeur de créatininémie charnière pour le sexe féminin, l'incertitude du DFG estimé est restée plus importante que celle de la créatininémie sur celui-ci, avec une incertitude supérieure à 5 % pour des valeurs comprises entre 8 et 11 mg/L, indépendamment de l'âge (Figure 21). En revanche, chez un sujet masculin, l'incertitude du DFG estimé était moins importante que celle de la créatininémie mesurée pour des valeurs inférieures à 9 mg/L. Il ne nous était pas possible d'estimer l'incertitude du DFG estimé selon l'équation CKD-EPI pour une valeur de créatininémie de 9 mg/L, en effet l'incertitude de mesure de la créatininémie risque de faire osciller le DFG estimé entre les deux formes de l'équation, qui sont sujettes à deux incertitudes différentes, la forme adaptée aux créatininémies supérieures à la créatininémie charnière ayant une incertitude plus importante que la forme adaptée aux basses créatininémies. En considérant l'incertitude de la créatininémie comme le seul paramètre susceptible d'influer sur l'incertitude de l'estimation du DFG, une différence entre les deux sexes aurait été également observée pour des valeurs de créatininémie inférieures à 7 mg/mL. En effet, l'exposant du facteur créatininémie a une valeur absolue moins élevée dans la forme adaptée aux créatininémies basses chez un sujet féminin que chez un sujet masculin, l'incertitude d'une valeur créatininémie mesurée influencerait alors moins le DFG estimé par CKD-EPI chez une femme que chez un homme.

Après la créatininémie charnière, l'incertitude du DFG estimé chez les hommes adoptait le même profil que celui de l'incertitude observée chez leurs homologues féminins, des CV

supérieurs à 5 % pouvant être observés pour des valeurs de créatininémie allant de 9 à 11 mg/L (Figure 22).

### **7.3. FAS**

En considérant l'incertitude de mesure de la créatininémie comme seul facteur influençant l'incertitude du DFG estimé, pour les DFG estimés par équation FAS, les CV de l'estimation FAS et de la créatininémie sont égaux, l'exposant du facteur créatininémie dans l'équation FAS ayant en effet une valeur de  $-1$ .

Sur notre intervalle de valeurs de créatininémies, le CV du DFG estimé par l'équation FAS s'avérait supérieur à 5 % pour des valeurs comprises entre 8 et 10 mg/L de créatininémie, indépendamment de l'âge et du sexe.

### **7.4. BIS-1**

L'exposant du facteur créatininémie ayant une valeur absolue inférieure à 1, les CV du DFG estimé par l'équation BIS-1 se montraient inférieurs à ceux de la créatininémie mesurée. Sur notre intervalle de créatininémies, les CV du DFG estimé avaient une valeur supérieure à 5 % pour des valeurs de créatininémies comprises entre 8 et 9 mg/L, toujours indépendamment de l'âge et du sexe.

### **7.5. Conclusion Incertitudes**

Pour des valeurs de créatininémie inférieures à 7 mg/L, tous sexes et âges confondus, les estimations CKD-EPI semblaient donner la meilleure reproductibilité de par leur CV moins élevé. Pour des créatininémies entre 7 et 9 mg/L, les estimations par CKD-EPI restaient les moins variables chez les patients de sexe masculin, alors que le FAS montrerait moins de variation chez les sujets féminins âgés de moins de 70 ans, le BIS-1 étant à préférer pour les patients de plus de 70 ans pour ces valeurs de créatininémie.

Pour des valeurs supérieures à 9 mg/L, l'estimation du DFG par équation FAS semblait offrir une meilleure reproductibilité chez les patients de moins de 70 ans, quel que soit le sexe, tandis que l'estimation par BIS-1 était préférable au-delà de cet âge.

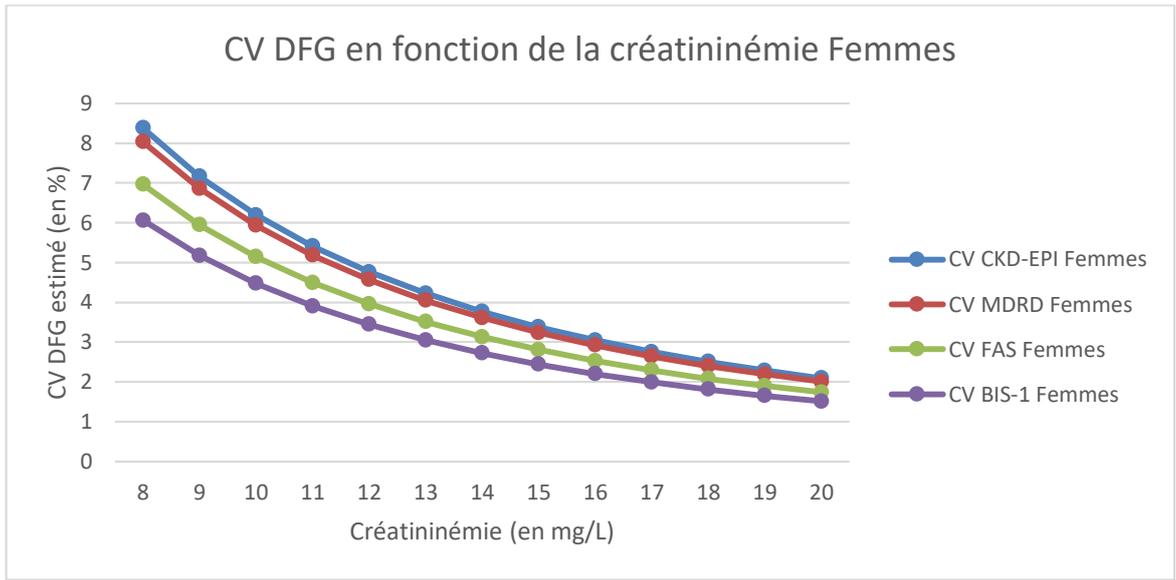


Figure 21 : Coefficient de variation du DFG estimé en fonction de la créatininémie chez des sujets féminins

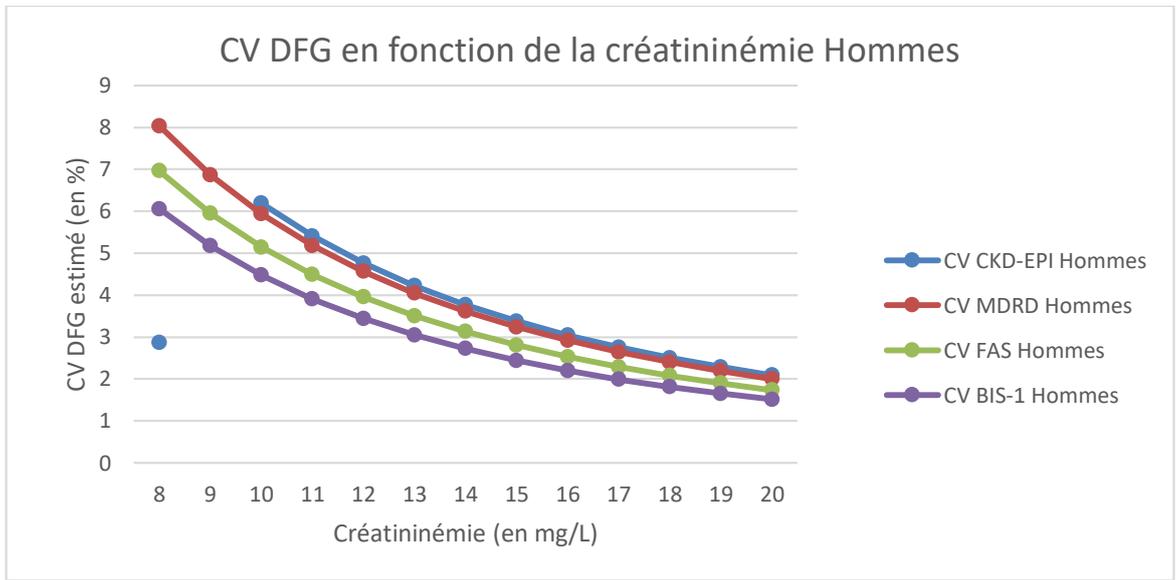


Figure 22 : Coefficient de variation du DFG estimé en fonction de la créatininémie chez des sujets masculins

## Discussion

Notre travail s'est concentré sur les concordances de l'équation FAS avec des équations d'estimation du DFG plus classiques que sont le MDRD, le CKD-EPI, et le BIS-1. Nous avons pu observer au cours de ce travail que des équations, pourtant corrélées entre elles, produisaient des changements importants dans les classifications en stades de l'insuffisance rénale chez un même patient.

### 1. Sur la population

Une première limitation de notre étude provient de notre recrutement : en effet, notre base de données au sein des laboratoires du GHICL ne comportant pas de données ethniques ni de mention de la taille des patients, nos DFG estimés par les équations MDRD et CKD-EPI chez des patients d'origine africaine comportaient un biais supplémentaire vis-à-vis de leur DFG réel. De même, l'impossibilité d'utiliser l'équation de Schwartz chez nos patients pédiatriques a limité les possibilités de comparaison d'une estimation du DFG par l'équation FAS vis-à-vis d'une équation de référence adaptée aux âges pédiatriques. Toutefois, notre population était représentative de la population générale française, ayant une faible prévalence de sujets d'origine africaine, limitant ainsi le biais potentiel lié à l'utilisation d'équations conçues pour des sujets d'origine caucasienne. L'insuffisance rénale chronique affectant principalement les sujets âgés, notre stadification des patients basée sur l'équation FAS conserve sa pertinence.

### 2. Sur les différences de stadification et l'agrément

Les différences de stadification pouvaient s'expliquer par les formes mathématiques des équations, où l'influence de la créatininémie sur le DFG estimé dépend de son exposant. La tendance de l'équation MDRD à surestimer le DFG vis-à-vis de l'équation FAS pouvait également être due à l'âge en plus de la créatininémie. En effet, pour les sujets âgés de moins de 41 ans, l'âge n'entrait pas en ligne de compte dans l'estimation du DFG par équation FAS. En revanche, au-dessus de cette limite, l'influence de l'âge diffère dans l'équation FAS diffère de celle exprimée dans l'équation MDRD. Ces différences de décroissance du DFG estimé dépendantes de l'âge ont pu d'autant plus affecter nos stadifications que 99214 des 117752 prélèvements retenus dans notre travail étaient issus de patients âgés de plus de 40 ans.

Les différences de proportion d'accord selon le sexe entre les équations FAS et CKD-EPI pouvaient également être expliquées par le Sex Ratio déséquilibré de notre population de 62752 femmes pour 54976 hommes soit de 1,1414 pour 1.

En comparaison, la concordance entre les estimations obtenues par FAS et BIS-1 pouvait être expliquée par la construction de l'équation FAS qui avait justement été raccordée à la BIS-1 pour que les deux équations adoptent un comportement commun chez les sujets âgés.

### 3. Sur les effets de l'hyperbilirubinémie

Avec la méthode de Jaffé utilisée au GHICL, l'influence d'une interférence négative telle que l'hyperbilirubinémie sur l'estimation du DFG variait selon la forme de l'équation et selon les valeurs de créatininémie. Les surestimations moins élevées aux valeurs de créatininémies hautes pouvaient s'expliquer par la relation hyperbolique entre la créatininémie mesurée et le DFG estimé par les quatre équations utilisées dans notre travail. En effet, ces équations comportaient toutes un quotient dont la créatininémie est le dénominateur, indépendamment de la valeur de son exposant. L'équation FAS utilisant les valeurs de créatininémie à la puissance 1, les effets d'une hyperbilirubinémie sur le DFG se retrouvaient plus marqués que pour une équation telle que le CKD-EPI dans sa forme adaptée aux basses créatininémies.

### 4. Le DFG moyen

L'absence de mesure du DFG ne nous permettait pas d'évaluer les précisions, biais et exactitudes respectifs des différentes équations d'estimation au sein de notre population. Cependant, nous pouvions observer au sein de la population des patients âgés de plus de 69 ans des estimations MDRD et CKD-EPI plus élevées que celles obtenues par les équations FAS et BIS-1, cette tendance apparaît en accord avec les résultats observés dans les études princeps de constitution de ces deux populations respectives. En revanche, le gain de précision donné par les équations FAS et BIS-1 dans les populations gériatriques est encore discuté. En effet, d'autres échantillons de populations assimilables aux populations ayant servi à établir ces deux équations n'ont en effet pas permis de mettre en évidence de différence significative de précision d'estimation obtenue par FAS ou BIS-1 vis-à-vis d'autres équations telles que le CKD-EPI chez les patients âgés de plus de 64 ans [64].

### 5. Facteurs et avantages de l'équation FAS

Secondairement à l'étude princeps, Pottel et al ont également publié une méta-analyse afin de vérifier si les facteurs de l'équation FAS pouvaient être corroborés par les données disponibles de la littérature [65]. Cette méta-analyse reposait sur 12 études regroupant des DFG mesurés entre 2000 et 2016 chez 5482 patients caucasiens donneurs potentiels de rein. La date de point avait été choisie afin d'éviter que des changements de surface corporelle chez les patients n'influent sur le DFG indexé en mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Le DFG moyen chez les sujets de moins de 41

ans toutes études confondues était alors sensiblement proche des 107,3 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> prévus par l'équation FAS. L'étude ne retrouvait pas de différence significative de DFG mesuré entre les deux sexes quelle que soit la tranche d'âge. Après 40 ans, le DFG moyen mesuré chez les patients de l'étude connaissait une diminution moyenne de 0,89 mL/min/1,73m<sup>2</sup> par an, sur cette même période pour des valeurs normales moyennes de créatininémie, le DFG estimé par l'équation FAS connaissait une diminution moyenne de 0,92 mL/min/1,73m<sup>2</sup> par an. En comparaison, le DFG estimé par l'équation CKD-EPI sur cette même période avec les mêmes valeurs de créatininémie diminuait de 0,68 mL/min/1,73m<sup>2</sup> par an chez les patients de sexe masculin. Pottel et al expliquaient cette différence par la construction différente de ces deux équations, la CKD-EPI était en effet conçue selon un modèle statistique où le DFG connaissait une diminution constante de 18 à 75 ans, le facteur âge de l'équation CKD-EPI devant alors homogénéiser une diminution qui pourtant varie en fonction de la tranche d'âge là où la disposition en spline vis-à-vis d'un âge charnière de l'équation FAS permettait une meilleure estimation de la diminution réelle du DFG chez la population recrutée.

L'utilisation de valeurs de créatininémies normalisées permettrait aux néphrologues d'adapter l'équation FAS à une population donnée. A la fin de l'année 2016, Jeong et al ont évalué la précision d'estimation de cinq équations, dont l'équation FAS sur une population de 1312 patients ayant eu une mesure du DFG par <sup>51</sup>Cr-EDTA [66]. Les valeurs Q de l'équation FAS de départ ayant été établies chez une population belge à majorité caucasienne, les auteurs ont établi des valeurs-Q adaptées à la population coréenne grâce à des bases de données nationales établies entre 2013 et 2015. L'équation FAS adaptée à la population coréenne montrait des performances d'estimation équivalentes à celles du CKD-EPI, présentant même un biais non significativement différent de zéro, contrairement au FAS caucasien.

En 2019, une nouvelle équipe dirigée par Pottel a examiné la stratégie d'estimation du DFG à l'âge de transition de 18 ans recommandée par la KDIGO en 2012. Cette stratégie consiste à estimer le DFG par une équation taille-dépendante basée sur la créatininémie, la Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) avant 18 ans, puis à estimer le DFG par l'équation CKD-EPI après cet âge [67]. Cette stratégie induit cependant un rebond important de l'estimation du DFG à l'âge de 18 ans, ce qui est peu compatible avec l'évolution physiologique du DFG à cet âge. Ainsi, l'équipe de Pottel a regroupé les données de mesure du DFG et les créatininémies de cinq cohortes d'origine française, belge, néerlandaise et suédoise, certaines de ces données ayant déjà été utilisées dans d'autres publications dont l'étude de conception de l'équation FAS, pour un total de 5764 patients âgés de 10 à 30 ans, les méthodes de mesure du DFG différant alors selon les populations. Pour comparer les estimations du DFG, le choix s'est porté sur les

équations CKiD et CKD-EPI, une moyenne d'estimation entre les équations CKiD et CKD-EPI, l'équation FAS adaptée à l'âge et une version de l'équation FAS adaptée à la taille ainsi que l'équation Lünd-Malmö révisée. Les valeurs Q ont fait l'objet de modifications pour les âges pédiatriques :

$Q = 2,3 + 0,34 \times \text{Âge} - 0,018 \times \text{Âge} + 0,0017 \times \text{Âge} - 0,000051 \times \text{Âge}$  pour un sujet féminin

$Q = 2,1 + 0,57 \times \text{Âge} - 0,075 \times \text{Âge} + 0,0064 \times \text{Âge} - 0,00016 \times \text{Âge}$  pour un sujet masculin

L'utilisation des équations FAS et de l'équation Lünd-Malmö révisée entraînait une correction complète du phénomène de rebond tout en conservant un biais et une exactitude à 30 % satisfaisantes. Les résultats corroboraient la nécessité d'une modification de la stratégie d'estimation du DFG lors de la transition de l'âge pédiatrique vers l'âge adulte.

Les travaux de Gaillard et al suggèrent un autre avantage de l'équation FAS pour le néphrologue [68]. En 2018, cette équipe cherchait à évaluer si l'utilisation de DFG estimés grâce à la créatininémie plutôt que de DFG mesurés amenait des changements importants dans la sélection de donneurs vivants potentiels. Les impacts de quatre équations d'estimation du DFG sur l'évaluation de 2733 donneurs potentiels avaient alors été comparés. Ces quatre équations comprenaient le FAS, le MDRD, le CKD-EPI et l'équation Lund-Malmö. Bien que les estimations ne pouvaient être substituées aux DFG mesurés pour évaluer des donneurs potentiels, les résultats suggéraient qu'en cas d'impossibilité pour le médecin d'utiliser des méthodes de référence de mesure du DFG, l'évaluation des donneurs devrait préférentiellement se baser sur des estimations issues des équations FAS et CKD-EPI en utilisant non pas un seuil d'éligibilité absolu de 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup> pour tous les patients mais des seuils adaptés à l'âge, permettant de perdre le moins possible de donneurs potentiels.

## 6. Sur les incertitudes de mesure

L'incertitude simplifiée de l'estimation du DFG est affectée par la forme prise par l'équation, l'équation CKD-EPI offrant une incertitude satisfaisante pour des créatininémies inférieures à la créatininémie charnière adaptée au sexe, mais cette même équation offrait une variabilité plus importante que les équations FAS et BIS-1 pour des valeurs de créatininémie plus hautes.

Ces valeurs de créatininémie plus hautes étant celles pour lesquelles les valeurs de DFG les plus faibles ont été estimées, l'incertitude d'estimation du DFG est alors susceptible par exemple, de retarder la mise en place d'un traitement par hémodialyse ou d'une transplantation rénale par une surestimation qui retarderait la classification en stade 5. L'impact de l'incertitude de la créatininémie sur l'estimation du DFG connaissait cependant dans notre travail une évolution

hyperbolique, où l'incertitude dans les valeurs de DFG se réduisait avec l'augmentation des valeurs de créatininémie, compensant ainsi les effets de cette incertitude.

## 7. Limites de l'estimation du DFG

Les équations d'estimation du DFG offrent des performances satisfaisantes au sein de groupes de patients, où le nombre permet de « lisser » les biais inhérents à l'équation ainsi que ceux issus de déterminants de la créatininémie non dépendants du DFG. Cependant, les variabilités inter- et intra- individuelles restent encore des obstacles à l'établissement d'une précision d'estimation absolue [69]. L'interprétation de la créatininémie et du DFG estimé qui en découle restent à l'appréciation du médecin prescripteur, qui peut les replacer dans leur contexte. Par exemple, nous avons vu dans l'avant-propos qu'un régime carné ou la pratique du culturisme, induisait une augmentation de la créatininémie non dépendante du DFG mais entraînait une sous-estimation du DFG. Un autre challenge pour le biologiste et le néphrologue réside dans la création d'un modèle indépendant du genre, le DFG moyen ne différant pas de façon significative selon le sexe [65], cette nécessité est d'autant plus croissante du fait du nombre croissant de groupes où la considération binaire du genre est susceptible d'entraîner des erreurs d'estimation du DFG et des retards de transplantation [70].

## 8. Multiplication des marqueurs ?

Une autre solution pour dépasser les limites de précision imposées par l'utilisation de modèles d'estimation utilisant la créatininémie consisterait à utiliser plusieurs métabolites en combinaison.

Les travaux de Coresh et al en 2018 ont permis de confirmer des corrélations négatives entre les taux mesurés par LC/MS-MS de plusieurs métabolites et le DFG mesuré, ainsi qu'une corrélation positive entre les taux de tryptophane et le DFG mesuré dans deux échantillons de population. Les mesures de DFG effectuées au sein de la première population avaient alors permis d'établir plusieurs équations d'estimation du DFG combinant plusieurs métabolites. Ces équations permettaient alors un gain de précision dans l'estimation du DFG par rapport aux équations utilisant la créatininémie seule [71].

Ces résultats ont amené Freed et al à établir en 2019 une équation d'estimation du DFG se basant sur les taux mesurés par LC-MS/MS d'acétylthréonine, de phénylacétylglutamine, de pseudouridine et de tryptophane, afin de la comparer à des équations d'estimation du DFG basées sur la créatininémie ou combinant celle-ci et le taux sérique de cystatine C. Ces

équations classiques comprenaient notamment les équations CKD-EPI adaptées à la créatininémie et au taux sérique de cystatine C ainsi que les formes de l'équation CKD-EPI adaptées aux deux marqueurs, dont les courbes ont été adaptées à la population d'étude afin d'augmenter leurs performances tout en conservant les créatininémies charnières, servant d'équations de référence, ainsi que les équations FAS (dans ses formes adaptées à la créatininémie, au taux sérique de cystatine C et à la combinaison des deux marqueurs) et MDRD [72].

Cette nouvelle équation basée sur des métabolites présentait une meilleure exactitude à 30 % que les équations d'estimation classiques reposant sur la créatininémie ou la cystatine C seules. Cependant, l'exactitude à 30 % de cette nouvelle équation restait inférieure à celle d'une équation classique telle que le CKD-EPI ou le FAS utilisant à la fois la cystatine C et la créatininémie.

## **Conclusion**

L'équation FAS a des performances de précision équivalentes à celles observées avec l'équation CKD-EPI. Elle se distingue par sa simplicité d'utilisation, une meilleure intégration de la variation physiologique du DFG due à l'âge et peut être comme alternative pertinente aux équations MDRD et CKD-EPI pour le prescripteur. Le raisonnement à l'origine de son développement lui donne une certaine flexibilité pour les populations comme pour les marqueurs rénaux, l'utilisation d'un nouveau marqueur ou l'adaptation à une nouvelle population ne nécessitant « que » l'établissement d'une valeur normalisée du marqueur. Ce marqueur peut dès lors être utilisé sans changement majeur de la forme de l'équation.

## Références

- 1 : Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Workgroup. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013 ; Suppl : S1-150
- 2 : Couchoud C, Lassalle M. Rapport annuel REIN 2016. REIN 2018
- 3 : Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte HAS 2012
- 4 : Levey A.S, Inker L.A, et Coresh J. GFR Estimation : From Physiology to Public Health *Am J Kidney Dis* 2014 May ; 63 (5) : 820-824
- 5 : Stevens L.A, Levey A.S. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR *J Am Soc Nephrol* 2009 November ; 20 (11) : 2305-2313
- 6 : Soveri I et al. Measuring GFR : A Systematic Review *Am J Kidney Dis* 2014 September ; 64 (3): 411-424
- 7 : Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354(23): 2473–2483
- 8 : Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 1990; 38: 167-184
- 9 : Berglund F, Killander J, Pompeius R. Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole on the renal excretion of creatinine in man. *J Urol* 1975; 114: 802-808.
- 10 : Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992; 38: 1933-1953.
- 11 : Jacobsen FK, Christensen CK, Mogensen CE et al. Pronounced increase in serum creatinine concentration after eating cooked meat. *Br Med J* 1979 Apr 21; 1(6170): 1049-1050.
- 12 : Delanaye P, Cavalier E, Radermecker RP, Paquot N, Depas G, Chapelle JP, et al. Cystatin C or creatinine for detection of stage 3 chronic kidney disease in anorexia nervosa. *Nephron Clin Pract* 2008; 110: c158-c163.

- 13 : Bouquegneau A, Vidal-Petiot E, Vrtovsnik F 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-iv130.
- 14 : Mitch WE, Walser M. A proposed mechanism for reduced creatinine excretion in severe chronic renal failure. *Nephron* 1978; 21: 248-254.
- 15 : Papadakis MA, Arieff AI. Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis. Prospective study. *Am J Med* 1987; 82: 945-952.
- 16 : Delanaye P, Cavalier E, Cristol JP, Delanghe JR. Calibration and precision of serum creatinine and plasma cystatin C measurement: impact on the estimation of glomerular filtration rate. *J Nephrol* 2014; 27: 467-475
- 17 : Spencer K. Analytical reviews in clinical biochemistry: the estimation of creatinine. *Ann Clin Biochem* 1986; 23(pt 1): 1-25
- 18 : Cook JG. Factors influencing the assay of creatinine. *Ann Clin Biochem* 1975; 12: 219-232
- 19 : Cobbaert CM, Baadenhuijsen H, Weykamp CW. Prime time for enzymatic creatinine methods in pediatrics. *Clin Chem* 2009; 55: 549-558
- 20 : Panteghini M. Enzymatic assays for creatinine: time for action. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2008; 241: 84-88
- 21 : Delanghe JR, Cobbaert C, Harmoinen A et al. Focusing on the clinical impact of standardization of creatinine measurements: a report by the EFCC working group on creatinine standardization. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 977–982.
- 22: Delanghe JR, Cobbaert C, Galteau MM 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: 1319–1325.
- 23 : Thienpont LM, Van Landuyt KG, Stockl D, De Leenheer AP. Candidate reference method for determining serum creatinine by isocratic HPLC: validation with isotope dilution gas chromatography-mass spectrometry and application for accuracy assessment of routine test kits. *Clin Chem* 1995; 41: 995–1003.

24 : Myers GL, Miller WG, Coresh J 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: 5–18.

25 : Seronie-Vivien S, Galteau MM, Carlier MC et al. Impact of standardized calibration on the interassay variation of 14 automated assays for the measurement of creatinine in human serum. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 1227–1233.

26 : Coresh J, Eknoyan G, Levey AS. Estimating the prevalence of low glomerular filtration rate requires attention to the creatinine assay calibration. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2811–2812; author reply 2812–2816.

27 : Van Biesen W, Vanholder R, Veys N et al. The importance of standardization of creatinine in the implementation of guidelines and recommendations for CKD: implications for CKD management programmes. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 77–83.

28 : Glassock RJ, Warnock DG, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13: 104–114.

29 : Boutten A, Bargnoux AS, Carlier MC et al. Enzymatic but not compensated Jaffe methods reach the desirable specifications of NKDEP at normal levels of creatinine. Results of the French multicentric evaluation. *Clin Chim Acta* 2013;419: 132–135.

30 : Hoste L, Deiteren K, Pottel H et al. Routine serum creatinine measurements: how well do we perform? *BMC Nephrol* 2015; 16: 21.

31 : Pieroni L, Delanaye P, Boutten A et al. A multicentric evaluation of IDMS-traceable creatinine enzymatic assays. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 2070–2075.

32 : Kuster N, Cristol JP, Cavalier E et al. Enzymatic creatinine assays allow estimation of glomerular filtration rate in stages 1 and 2 chronic kidney disease using CKD-EPI equation. *Clin Chim Acta* 2014; 428: 89–95.

- 33 : Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum Creatinine : Not So Simple ! *Nephron* 2017; 136 : 302-308
- 34 : Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *JAMA* 2015 Feb 24; 313(8):837-46.
- 35 : Randers E, Kornerup K, Erlandsen EJ et al. Cystatin C levels in sera of patients with acute infectious disease with high C-reactive protein levels. *Scand J Clin Lab Invest* 2001;61:333-5.
- 36 : Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004 Apr; 65 (4): 1416-1421
- 37 : Delanaye P, Chapelle JP, Gielen J, Krzesinski JM, Rorive G. L'intérêt de la cystatine C dans l'évaluation de la fonction rénale. *Néphrologie* 2003 24 (8):457-468
- 38 : Bargnoux AS, Pieroni L, Cristol JP, et al. Multicenter evaluation of cystatin C measurement after assay standardization. *Clin Chem* 2017;63:833–841
- 39 : Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindström V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I, IFCC Working Group on Standardisation of Cystatin C (WG-SCC). First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab Med* 2010 Nov; 48(11):1619-21.
- 40 : Eckfeldt JH, Karger AB, Miller WG, Rynders GP, Inker LA. Performance in Measurement of Serum Cystatin C by Laboratories Participating in the College of American Pathologists 2014 CYS Survey. *Arch Pathol Lab Med* 2015 Jul; 139(7):888-93.
- 41 : Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H et al. Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. *N Engl J Med* 2012 Jul ; 367 (1):20-29
- 42 : Delanaye P, Pottel H, Botev R. Con: should we abandon the use of the MDRD equation in favour of the CKD-EPI equation? *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1396-1403.
- 43 : Delanaye P, Flamant M, Cavalier É et al. Adaptation posologique des médicaments et fonction rénale : quel(s) estimateur(s) faut-il choisir ? *Nephrol Ther* 2016; 12: 18-31.

- 44 : Pottel H. Critical review of method comparison studies for the evaluation of estimating glomerular filtration rate equations. *Int J Nephrol Kidney Fail* 2015; 1.1: 1-7.
- 45 : Cockcroft Dw, Gault MH. Prediction of serum creatinine clearance. *Nephron* 1976; 16 (1): 31-41
- 46 : Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method in estimating glomerular filtration rate from serum creatinine : a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-470
- 47 : Levey AS, Coresh J, Greene T et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 145: 247-254
- 48 : Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009 May 5; 150 (9): 604-612
- 49 : Stevens LA, Coresh J, Deysher AE, et al. Evaluation of the MDRD Study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(10):2749–57.
- 50 : Inker LA, Eckfeldt J, Levey AS et al. Expressing the CKD-EPI Cystatin C Equations for Estimating GFR with Standardized Serum Cystatin C Values *Am J Kidney Dis* 2011 Oct; 58 (4): 682-684
- 51 : Bon usage des technologies de santé : Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique HAS Juillet 2012
- 52 : Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM et al. A simple estimation of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58: 259-263
- 53 : Schwartz GJ, Furth S, Cole SR et al. Glomerular filtration rate via plasma iohexol disappearance: pilot study for chronic kidney disease in children. *Kidney Int* 2006 Jun; 69(11):2070-2077.
- 54 : Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009 20: 629–637
- 55 : Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med* 2012; 157: 471-481.
- 56 : Koppe L, Klich A, Dubourg L et al. Performance of creatinine-based equations compared in older patients. *J Nephrol* 2013; 26: 716-723.

- 57 : Alshaer IM, Kilbride HS, Stevens PE et al. External validation of the Berlin equations for estimation of GFR in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 862-865.
- 58 : Pottel H, Hoste L, Dubourg L et al. A new estimating glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 798-806.
- 59 : Pottel H, Delanaye P, Schaeffner EES et al. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 497-507.
- 60 : Pottel H, Vrydags N, Mahieu B et al. Establishing age/sex related serum creatinine reference intervals from hospital laboratory data based on different statistical methods. *Clin Chim Acta* 2008; 396: 49-55.
- 61 : Hoste L, Dubourg L, Selistre L et al. A new equation to estimate the glomerular filtration rate in children, adolescents and young adults. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1082-1091.
- 62 : Pottel H, Delanaye P, Weekers L et al. Age-dependent reference intervals for estimated and measured glomerular filtration rate. *Clin Kidney J* 2017; 10: 545-551.
- 63 : Pottel H, Hoste L, Martens F. A simple height-independent equation for estimating glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 973–979.
- 64 : Farrance I, Badrick T, Frenkel R. Uncertainty in measurement: A review of the procedures for determining uncertainty in measurement and its use in deriving the biological variation of the estimated glomerular filtration rate. *Pract Lab Med* 2018 Apr 5; 12
- 64 : da Silva Selistre L, Rech DL, de Souza V et al. Diagnostic performance of creatinine-based equations for estimating glomerular filtration rate in adults 65 years and older. *JAMA Intern Med* 2019
- 65 : Pottel H, Hoste L, Yayo E et al. Glomerular filtration rate in healthy living potential kidney donors : a meta-analysis supporting the construction of the Full Age Spectrum equation. *Nephron* 2017
- 66 : Jeong T-D, Cho E-J, Lee W et al. Accuracy assessment of five equations used for estimating the glomerular filtration rate in korean adults. *Ann Lab Med* 2017; 37 : 371-380
- 67 : Pottel H, Björk J, Bökenkamp A et al. Estimating glomerular filtration rate at the transition from pediatric to adult care. *Kidney Int* 2019 May ; 95 (5) : 1234-1243

68 : Gaillard F, Courbebaisse M, Kamar N et al. Impact of estimation versus direct measurement of predonation glomerular filtration rate on the eligibility of potential living kidney donors. *Kidney Int* 2019 95 : 896-904

69 : Van Biesen W, Nagler EV. A swiss army knife for estimating kidney function: why new equations will not solve the real problem. *Nephrol Dial Transplant* 2016 May; 31 (5) : 685-687

70 : Whitley C, Greene D. Transgender man being evaluated for a kidney transplant. *Clin Chem* 2017 63: 1680-1684

71 : Coresh J, Inker LA, Sang Y et al. Metabolomic profiling to improve glomerular filtration rate estimation : a proof of concept study. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 825-833

72 : Freed T, Coresh J, Inker LA et al. Validation of a metabolite panel for a more accurate estimation of glomerular filtration rate using quantitative LC-MS/MS. *Clin Chem* 2019; 65:3: 406-418

**AUTEUR : Nom : Bertier**

**Prénom : Nicolas**

**Date de Soutenance : 12 juillet 2019**

**Titre de la Thèse : Application de l'équation Full Age Spectrum aux patients du GHICL**

**Thèse - Médecine - Lille 2018-2019**

**Cadre de classement : Médecine**

**DES + spécialité : Biologie Médicale**

**Mots-clés : Créatinine, DFG, Méthode de Jaffé, FAS, MDRD, CKD-EPI, BIS-1**

## **Résumé :**

### **Introduction et avant-propos**

La maladie rénale chronique touche environ 3 millions de personnes en France. Les moyens de dépistage à disposition du clinicien sont la mesure de l'albuminurie et l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG). Le marqueur principal utilisé pour estimer le DFG est la créatininémie, dont les méthodes de mesure sont standardisées depuis 2006. Ces méthodes, en particulier les méthodes de Jaffé sont cependant sujettes à de nombreuses interférences. Dans ce travail, nous comparons les estimations issues de l'équation FAS aux estimations issues des équations MDRD, CKD-EPI et BIS-1 chez la population du GHICL en 2018.

### **Matériel et Méthodes**

Les données de 121863 prélèvements ont pu être extraites du SIL du GHICL. La population a été séparée en un groupe pédiatrique de 4111 prélèvements et un groupe de 117727 prélèvements issus de patients adultes. Un sous-groupe de 64057 prélèvements issus de patients âgés de plus de 69 ans a été constitué pour les estimations selon BIS-1. Pour comparer les équations FAS, MDRD, CKD-EPI et BIS-1, nous avons procédé à une classification des prélèvements en stades d'insuffisance rénale chronique et calculé les coefficients de corrélation entre ces équations et évalué l'impact relatif de l'incertitude de mesure de la créatininémie et de l'interférence ictérique au GHICL sur l'estimation du DFG.

### **Résultats**

Des différences de classification importantes apparaissent entre des équations pourtant corrélées. Un écart constant entre les estimations selon MDRD et CKD-EPI et celles issues du FAS et du BIS-1 s'établissait au-delà de 69 ans. Les effets relatifs sur l'estimation du DFG de l'interférence ictérique et de l'incertitude de mesure de la créatininémie variaient selon la forme de l'équation.

### **Discussion/conclusion**

L'équation FAS se distingue des autres équations d'estimation du DFG par sa simplicité d'utilisation et une meilleure intégration des variations physiologiques du DFG dues à l'âge ainsi que par sa flexibilité vis-à-vis du marqueur utilisé.

## **Composition du Jury :**

**Président : Eric Boulanger (PU-PH)**

**Assesseurs : Thierry Brousseau (PU-PH) Gérard Forzy (PU-PH) Dr Christelle Cauffiez (MCU-PH)**

