



**HAL**  
open science

# Composition corporelle estimée par bio-impédancemétrie spectroscopique au cours de la maladie rénale chronique stade 3 à 5

Florent Guerville

► **To cite this version:**

Florent Guerville. Composition corporelle estimée par bio-impédancemétrie spectroscopique au cours de la maladie rénale chronique stade 3 à 5. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00968205

**HAL Id: dumas-00968205**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00968205>**

Submitted on 31 Mar 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Bordeaux 2  
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2013

N° 3119

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par M. Florent GUERVILLE

Né le 8/01/1985 à L'Isle-Adam

Le 31/10/2013

COMPOSITION CORPORELLE ESTIMEE  
PAR BIO-IMPEDANCEMETRIE SPECTROSCOPIQUE  
AU COURS DE LA MALADIE RENALE CHRONIQUE STADE 3 A 5

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Renaud De La Faille

Jury

Monsieur le Professeur Christian Combe	Président
Madame le Professeur Muriel Rainfray	Rapporteur
Monsieur le Professeur Pierre Merville	
Madame le Docteur Karine Moreau	
Monsieur le Docteur Philippe Chauveau	
Monsieur le Docteur Renaud De La Faille	

## REMERCIEMENTS

*A mes maîtres, aux membres du jury :*

Pr Christian Combe, Président du jury

Votre enseignement est des plus précieux. Votre regard critique est pour moi un exemple. Je vous suis reconnaissant pour la confiance que vous m'accordez et j'espère en être digne. Le fait que vous présidiez ce jury est pour moi un grand honneur.

Pr Muriel Rainfray, Rapporteur

Vos conseils précieux m'ont guidé au cours de l'internat. Vos points de vue sont pour moi une source d'inspiration. Mon seul regret sera de n'avoir pas pu bénéficier plus de votre enseignement clinique. Je vous suis reconnaissant pour la confiance que vous m'accordez et j'espère en être digne. Je suis honoré que vous soyez le rapporteur de ce travail.

Pr Pierre Merville

Vous avez été déterminant dans mon orientation professionnelle. Travailler et apprendre à vos côtés est source d'une grande émulation et d'une grande motivation. Vous avez pour moi valeur de modèle. Je suis honoré que vous puissiez juger ce travail.

Dr Karine Moreau

Travailler avec toi est aussi instructif qu'agréable. Ton pragmatisme est pour moi un exemple. Ton expérience des thématiques abordées dans ce travail de thèse rend ton regard particulièrement précieux.

Dr Philippe Chauveau

Expert des domaines traités dans ce travail de thèse, tu me fais un grand honneur de participer à ce jury. Ta disponibilité et tes conseils sont pour moi d'une grande valeur.

Dr Renaud De La Faille

Tu as repris et parfaitement assumé le rôle de Directeur de Thèse. Ton exigence et ta disponibilité m'ont permis d'améliorer significativement ce travail. Sois assuré de ma reconnaissance.

*A tous ceux qui m'ont accompagné durant mes études :*

- Elise Thisquen en première année
- Loïc Le Guennec et Baptiste Michard, mes sous-colleurs et amis (et leurs goodies)
- Mes co-internes : Lucie Mora, Anna Boueilh, Hannah Kaminski, Paul Gassie, Brice Laurens, Julien Bastié, Gabrielle Duneau, Ludivine Julliot-Rolland, Fanny Rideau, Didier Brönnimann, Stéphane Patanchon, Alexandre Massri, Charlotte Mannat.

*A tous ceux qui m'ont fait aimer la médecine et transmis leur savoir pendant l'externat :*

- les Drs Vincent Mallet, Alexandre Karras, Julien Charpentier, Yann-Erick Claessens, Bernard Durand-Gasselien, David Boutboul, Yoann Crabol
- les Prs Philippe Sogni, Christian Jacquot, Jean-Paul Mira, Mathieu Zuber, Maxime Dougados

*A tous ceux qui m'ont soutenu, motivé et transmis leur savoir pendant l'internat :*

- Mes chefs de clinique : les Drs Marie-Anne Vandenhende, Thomas Bachelet, Claire Delleci, Amandine Nozères, Sébastien « Manap » Helou, Aurélie Lafargue, Gabrielle Duneau
- Les Drs Karine Moreau, Delphine Morel, Lionel Couzi, Benoît Vendrely, Geneviève Pinganaud, Mélanie Saint-Léger, Sandrine Bedon-Cardé, Pierre Delour, Pierre-Henri Dessalles, Loïc Chimot, Yannick Monseau, Yahsou Delmas, Valérie De Précigout, Renaud De La Faille
- Les Prs Pierre Merville, Patrick Dehail, Christian Combe, Muriel Rainfray, Nathalie Salles

*A tous ceux qui ont participé à ce travail :*

- Les Drs Karine Moreau et Renaud De La Faille, le Pr Christian Combe pour leur aide dans la conception du projet
- M. Luc Perrault pour le prêt du Z-Hydra
- Mme Marie-Valérie Moreno pour les explications techniques relatives au Z-Hydra
- Les 33 patients qui se sont prêtés aux mesures de bio-impédancemétrie
- Mmes Sylvie Giron et Dominique Vergnaud, infirmières en dialyse péritonéale, pour la réalisation des mesures de bio-impédancemétrie.
- Le Dr Karine Moreau et les (désormais) Drs Charlie Martinez et Louis De La Forcade pour leur participation à l'examen clinique des patients lors de la visite.
- Le Dr Nicole Barthe
- Les Dr Gabrielle Duneau, Philippe Chauveau et le Pr Christian Combe pour leurs conseils et leur aide lors de l'analyse statistique.
- Le Dr Renaud De La Faille pour la qualité de son encadrement global et sa disponibilité

A mes parents, pour leur soutien permanent et leur amour.

A Benjamin, Aurélie et Bérénice.

A Marguerite, qui me rend heureux.

## TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS	6
RESUME	7
ABREVIATIONS	8
<b>INTRODUCTION</b>	<b>9</b>
1. COMPOSITION CORPORELLE : DEFINITIONS ET METHODES DE MESURE	9
2. EVALUATION DE LA FONCTION RENALE	22
3. COMPOSITION CORPORELLE AU COURS DE LA MALADIE RENALE CHRONIQUE	32
4. INFLUENCE DE LA COMPOSITION CORPORELLE SUR L'ESTIMATION DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE	37
5. RATIONNEL ET OBJECTIFS	38
<b>PATIENTS ET METHODES</b>	<b>40</b>
1. POPULATION	35
2. LA VISITE	42
3. DONNEES CLINIQUES	43
4. DONNEES BIOLOGIQUES	44
5. COMPOSITION CORPORELLE	44
6. MESURE DU VOLUME EXTRA-CELLULAIRE	47
7. DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE	48
8. STATISTIQUES	50
<b>RESULTATS</b>	<b>51</b>
1. POPULATION	51
2. FIABILITE DE L'ESTIMATION DE LA COMPOSITION CORPORELLE PAR LE Z-HYDRA	52
3. COMPOSITION CORPORELLE AU COURS DE LA MALADIE RENALE CHRONIQUE	58
4. LIEN ENTRE COMPOSITION CORPORELLE ET BIAIS DES EQUATIONS D'ESTIMATION DE LA FONCTION RENALE	64
<b>DISCUSSION</b>	<b>67</b>
1. POPULATION	67
2. PERFORMANCES DU Z-HYDRA	68
3. COMPOSITION CORPORELLE AU COURS DE LA MRC	70
4. BIAIS DES EQUATIONS D'ESTIMATION	71
5. LIMITES DE NOTRE ETUDE	71
6. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	72
REFERENCES	73
<b>ANNEXES</b>	
SERMENT D'HIPPOCRATE	78

## TABLES DES ILLUSTRATIONS

### INTRODUCTION

Figure 1. Modélisation de la composition corporelle en compartiments hydriques et tissulaires	10
Figure 2. Schématisation cylindrique d'un segment du corps	13
Figure 3. Schématisation du comportement du courant électrique dans le tissu en fonction de sa fréquence	14
Figure 4. Graphe d'impédance et modèle de Cole-Cole	15
Figure 5. Modèle tri-compartimental	16
Figure 6. Principe de mesure tétrapolaire en bio-impédancemétrie	16
Figure 7. Corrélation entre les estimations de VEC et volume d'eau totale par Z-Hydra et par Xitron	19
Figure 8. Corrélation entre les mesures de masse grasse par Z-Hydra et par DEXA	20
Figure 9. Causes et conséquences du syndrome de dénutrition protéino-énergétique au cours de la MRC	34
Figure 10. Intérêt de l'association DEXA/impédancemétrie dans l'évaluation des cinq compartiments	36

### PATIENTS ET METHODES

Figure 11. Positionnement des électrodes émettrices et réceptrices du courant alternatif	46
--	----

### RESULTATS

Figure 12. Corrélation entre les mesures de masse maigre par Z-Hydra et par DEXA	54
Figure 13. Méthode de Bland et Altman comparant la masse maigre mesurée par Z-Hydra et par DEXA	54
Figure 14. Corrélation entre les mesures de masse grasse par Z-Hydra et par DEXA	55
Figure 15. Méthode de Bland et Altman comparant la masse grasse mesurée par Z-Hydra et par DEXA	55
Figure 16. Corrélation entre les mesures de CMO par Z-Hydra et par DEXA	56
Figure 17. Méthode de Bland et Altman comparant le CMO mesuré par Z-Hydra et par DEXA	56
Figure 18. Corrélation entre les mesures de VEC par Z-Hydra et par dilution de l'EDTA-Cr	57
Figure 19. Méthode de Bland et Altman comparant le VEC mesuré par Z-Hydra et par dilution de l'EDTA-Cr	57
Figure 20. Masse maigre en pourcentage du poids en fonction du stade de maladie rénale chronique	59
Figure 21. Masse grasse en pourcentage du poids en fonction du stade de maladie rénale chronique	60
Figure 22. Contenu minéral osseux en pourcentage du poids en fonction du stade de maladie rénale chronique	60
Figure 23. T-score de la densité minérale osseuse mesurée par DEXA en fonction des stades de MRC	62
Figure 24. Volume extra-cellulaire en pourcentage du poids en fonction du stade de maladie rénale chronique	63
Figure 25. Hydratation de la masse maigre	61
Figure 26. Corrélation entre le biais de l'équation de Cockcroft et Gault et le pourcentage de masse maigre	63
Tableau 1. Caractéristiques de la population	51
Tableau 2. Résultats des deux mesures successives effectuées chez 6 patients	52
Tableau 3. Composition corporelle en fonction du sexe et de la méthode de mesure	58
Tableau 4. Performances des équations d'estimation du DFG	64
Tableau 5. Corrélation entre les paramètres de composition corporelle mesurés par DEXA et le biais d'estimation de la fonction rénale	65

## RESUME

### *Contexte*

L'évaluation de la composition corporelle est utile pour le suivi nutritionnel des patients avec maladie rénale chronique (MRC). La bio-impédancemétrie spectroscopique permet d'estimer la composition corporelle à partir des propriétés de résistance électrique des tissus et d'équations propres à la population étudiée. Sa fiabilité peut être diminuée chez les patients avec MRC, notamment du fait de variations de l'état d'hydratation.

### *Objectifs*

Évaluer la fiabilité et la reproductibilité de l'estimation de la composition corporelle par un nouvel impédancemètre spectroscopique, le Z-Hydra, par rapport aux méthodes de référence, chez des patients avec MRC. Décrire leur composition corporelle et évaluer la relation entre celle-ci et le biais des équations d'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG).

### *Patients et Méthodes*

Chez 33 patients suivis pour MRC, au stade 3A à 5, la masse maigre, la masse grasse, le contenu minéral osseux (CMO) et le volume extracellulaire (VEC) estimés par le Z-Hydra étaient comparées aux mesures par une méthode de référence (absorptiométrie bi-photonique pour les compartiments tissulaires et dilution de l'EDTA-Cr<sup>51</sup> pour le VEC) de façon transversale. Le DFG était estimé par les équations de Cockcroft et Gault, MDRD et CKD-EPI, et mesuré par clairance de l'EDTA-Cr<sup>51</sup>.

### *Résultats*

Les estimations par le Z-Hydra de la masse maigre, de la masse grasse, du CMO et du VEC étaient corrélées aux mesures par les méthodes de références, mais étaient imprécises selon la méthode de Bland et Altman. La reproductibilité inter-observateur, évaluée chez 6 patients, était satisfaisante. La composition corporelle ne semblait pas différente en fonction des stades de MRC. La composition corporelle n'était pas corrélée au biais des équations d'estimation du DFG.

### *Conclusion*

L'estimation de la composition corporelle par le Z-Hydra est imprécise chez les patients avec MRC. Il est nécessaire d'établir des équations d'estimation propres à cette population.



## ABREVIATIONS

CRP : C-reactive protein

CMO : contenu minéral osseux

DEXA : Dual energy X-ray absorptiometry

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DPE : Dénutrition protéino-énergétique

EDTA-Cr<sup>51</sup> : éthylènediaminetétraacétate marqué par le chrome 51

KDa : Kilo Dalton

KHz : Kilo Hertz

IDE : Infirmière diplômée d'état

IDMS : Isotope dilution mass spectrometry

IMC : Indice de masse corporelle

MRC : maladie rénale chronique

μCi : micro curie

μGy : micro gray

VEC : volume extra-cellulaire

VIC : volume intra-cellulaire

Vt : volume d'eau total

# INTRODUCTION

## 1. COMPOSITION CORPORELLE : DEFINITIONS ET METHODES DE MESURE

---

### 1.1. Modèle physiologique - Notion de compartiments

L'analyse de la composition corporelle repose sur la modélisation du corps humain en différents composants. Plusieurs niveaux de modélisation ont été décrits (1). Le modèle anatomique historique issu des études cadavériques distingue entre eux les différents tissus. Le modèle biochimique sépare l'eau, les lipides, les protéines, les minéraux. Enfin, le modèle physiologique est basé sur la notion de compartiments, définis par un ensemble de composants corporels fonctionnellement liés entre eux, indépendamment de leur localisation anatomique ou de leur nature chimique. C'est sur ce modèle que reposent les méthodes actuelles d'analyse de la composition corporelle.

#### Compartiments tissulaires

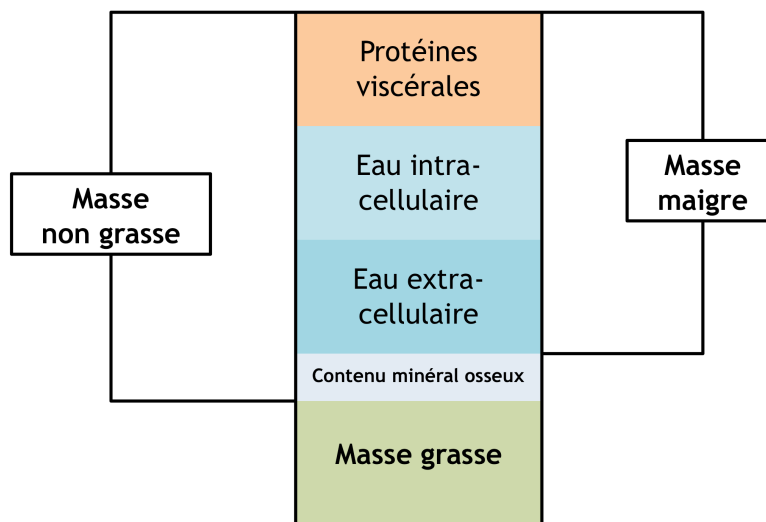
Dans le modèle bi-compartimental, on distingue la masse grasse de la masse non grasse. La masse grasse est composée de lipides amorphes (triglycérides essentiellement), ce qui n'est pas synonyme de tissu graisseux (ce dernier contenant également de l'eau). Sa densité est de 0,9 g/mL. Classiquement chez les sujets jeunes sains, elle représente 15% du poids du corps chez l'homme et 23% chez la femme. Dans une population italienne saine de 20 à 80 ans, le pourcentage de masse grasse moyen était de 22% chez l'homme et 33% chez la femme (2). La masse non grasse, plus hétérogène car correspondant au reste du corps, a une densité de 1,1 g/mL.

Dans le modèle tri-compartimental (schématisé en figure 1), la masse non grasse est subdivisée en deux entités. D'une part la masse maigre, composée d'eau (classiquement 73,2% en

situation physiologique (3)) et de protéines viscérales. D'autre part le contenu minéral osseux, correspondant à l'os cortical, soit essentiellement des cristaux de phosphate de calcium.

### Compartiments hydriques

L'eau corporelle totale (classiquement 60% du poids du corps en situation physiologique chez un adulte jeune) se répartit en volume intra-cellulaire (VIC, 40%) et en volume extra-cellulaire (VEC, 20%). Ces deux compartiments sont donc séparés par les membranes cellulaires. L'eau extra-cellulaire est elle-même répartie dans les secteurs plasmatique et interstitiel.



**Figure 1. Modélisation de la composition corporelle en compartiments hydriques et tissulaires**  
D'après (9) (modèle de Brozek (4))

### 1.2. Méthodes de mesures (5,6)

Les principales méthodes de mesure ou d'estimation de la composition corporelle sont :

- l'absorptiométrie bi photonique, qui mesure la masse grasse, la masse maigre et le contenu minéral osseux
- la mesure des plis cutanés, qui estime la masse grasse, est basée sur l'hypothèse que la mesure de la graisse sous-cutanée (à l'aide d'une « pince à plis » ou adiposomètre) reflète la masse grasse totale,

par le biais d'équations empiriques. La mesure de la surface musculaire brachiale, qui estime la masse musculaire, peut y être couplée. Ces méthodes s'avèrent imprécises, et opérateur-dépendantes.

- la méthode de dilution d'un traceur, mesurant un compartiment hydrique correspondant au volume de distribution de ce traceur (rapport de la dose administrée sur la concentration plasmatique). L'eau totale corporelle peut ainsi être mesurée par le deuterium tandis que l'eau extracellulaire peut être mesurée grâce au bromure de sodium (7) ou à l'EDTA-Cr<sup>51</sup>. La masse grasse et la masse maigre peuvent ensuite être calculées à partir du pourcentage d'hydratation normal de ces compartiments.

- la bio-impédancemétrie, qui mesure l'eau totale et l'eau extracellulaire

### **1.2.1 Absorptiométrie biphotonique (8)**

L'absorptiométrie bi-photonique (Dual Energy X-Ray Absorptiometry, DEXA) permet d'accéder directement à un modèle à trois compartiments. Initialement développée dans les années 1980 pour mesurer le contenu minéral osseux, elle est devenue une méthode de référence pour la mesure de la composition corporelle.

Son principe physique est le balayage du corps par un faisceau de rayons X à deux niveaux d'énergie. Le rapport d'atténuation des deux rayonnements est fonction de la nature atomique des tissus traversés, ce qui permet de séparer successivement les cristaux d'hydroxyapatite, c'est-à-dire les zones osseuses, puis les triglycérides du tissu non gras et non osseux. En terme de composition corporelle, cela correspond respectivement au contenu minéral osseux, à la masse grasse et à la masse maigre. L'irradiation imposée au patient est faible (0.05 à 0,1 µGy, équivalent à une radiographie thoracique), mais l'examen reste contre-indiqué chez la femme enceinte. La calibration est effectuée sur des « fantômes » contenant des triglycérides et du calcium. Un traitement informatique des mesures physiques permet de déterminer de façon précise et fiable la masse des trois compartiments. Le faisceau de photon large des appareils de dernière génération permet un balayage du corps entier en quelques minutes. Les limites sont l'absence de transportabilité, le coût (examen remboursé uniquement pour le dépistage de l'ostéoporose) et l'inadaptation de l'installation en cas d'obésité massive.

### 1.2.2. Bio-impédancemétrie

Les travaux princeps de Thomasset au début des années 1960 sur l'estimation de l'eau corporelle totale par impédance électrique (9,10) ont marqué les débuts des techniques de bio-impédancemétrie. Les techniques utilisant quatre électrodes sont apparues au début des années 1970 (11). Dans les années 1990, les appareils uni- puis multi-fréquences ont été commercialisés, suivis par les outils d'analyse segmentaire.

### Principes physiques (12)

#### *Relation entre impédance et volume d'eau*

La bio-impédance  $Z$  se définit comme la résistance d'un tissu biologique au passage d'un courant électrique alternatif. Elle est égale au rapport d'une tension  $U$  mesurée entre deux points au contact du tissu sur l'intensité  $I$  du courant appliqué à ce tissu entre deux points :

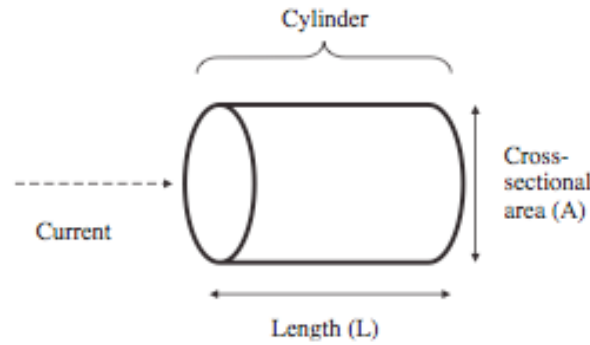
$$Z = U/I$$

La faible intensité (100 à 800 mA) rend l'examen indolore et sans danger.

Traversé par un courant alternatif, le tissu biologique offre deux types de réactions : la réactance  $X$ , capacitive, qui dépend des membranes cellulaires, et la résistance  $R$ , qui dépend des fluides intra- et extra-cellulaires. L'impédance correspond à la combinaison des deux selon la formule :

$$Z^2 = R^2 + X^2.$$

La résistance  $R$  d'un matériau conducteur homogène de section uniforme est proportionnelle à sa longueur  $L$  et inversement proportionnelle à sa surface de section  $A$  (figure 2)



**Figure 2. Schématisation cylindrique d'un segment du corps, sur laquelle repose le lien entre impédance et géométrie (12)**

D'où :

$$R = \rho L/A = \rho L^2/V$$

Où le volume  $V = L \times A$ , et  $\rho$  est la résistivité.

Une relation peut donc être établie entre le quotient d'impédance ( $L^2/R$ ) et le volume d'eau, qui contient les électrolytes et conduit le courant électrique, ce qui peut s'écrire :

$$V = \rho L^2/R.$$

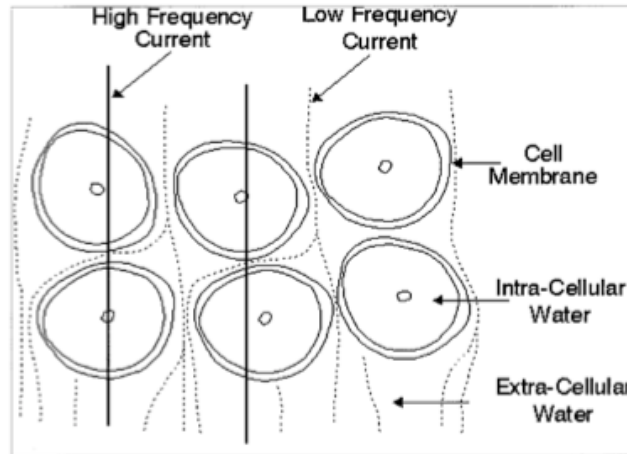
La taille  $T$  étant plus facile à mesurer que la longueur conductive (du poignet à la cheville), la relation est établie entre  $V$  et  $T^2/R$ . Un coefficient approprié doit être appliqué du fait de l'assimilation du corps à une série de cylindres, contribuant à  $R$  en fonction de leur forme. Les erreurs peuvent provenir de variations de la résistivité, du rapport  $L/T$  ou de la forme du corps.

### *Approche multifréquence*

Différentes techniques sont décrites en fonction des fréquences de courant utilisées. On distingue la bio-impédancemétrie mono-fréquence (généralement 50 kHz), multifréquences (2 à 3 fréquences) ou spectroscopique (gamme de fréquence s'étalant généralement de 5 à 1000 kHz).

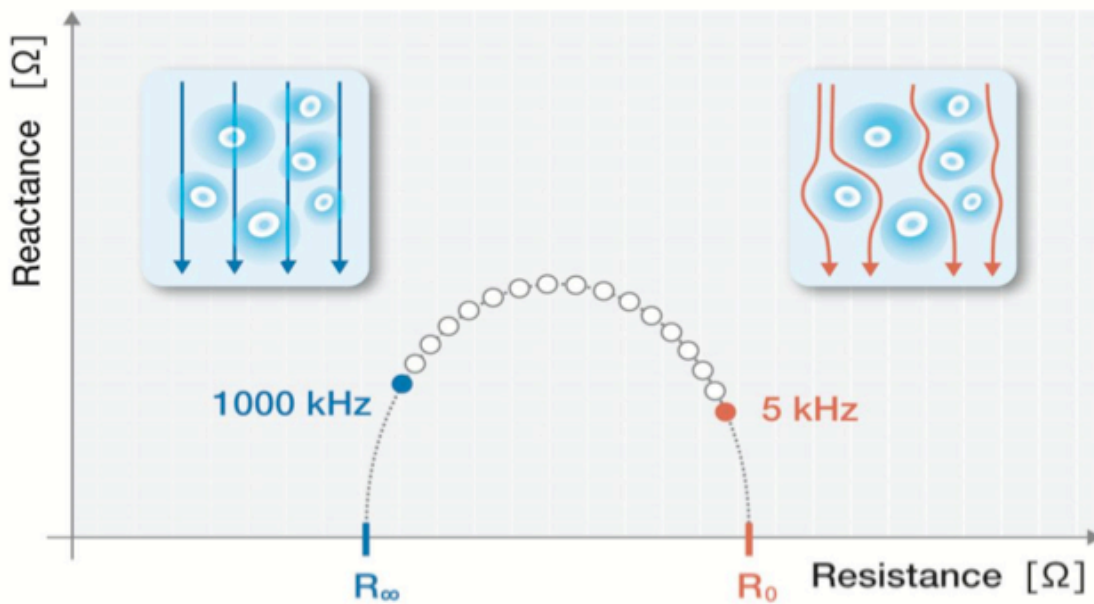
Les courants à basse fréquence (1 à 5 kHz) ne traversent pas les membranes cellulaires (isolantes), la résistance étudiée est donc celle de l'eau extra-cellulaire, tandis que les courants à haute fréquence (>100 kHz) les traversent, permettant l'étude de la résistance des secteurs intra- et extra-cellulaire. La « théorie du mélange » (13) prédit que la résistance d'un fluide conducteur augmente avec la quantité

de matériel isolant en suspension (c'est-à-dire de cellules, *in vivo*). Ceci peut s'expliquer de façon simpliste par la nécessité de contourner les cellules, ce qui allonge la distance parcourue par le courant (figure 3).



**Figure 3. Schématisation du comportement du courant électrique dans le tissu en fonction de sa fréquence (14)**

Le modèle de Cole-Cole (15), basé sur la relation entre résistance et réactance en fonction de la fréquence du courant appliqué, permet d'extrapoler  $R_0$  (de l'eau extra-cellulaire) et  $R_\infty$  (de l'eau totale). Autrement dit, le graphe d'impédance obtenu lors du balayage spectroscopique permet de calculer la résistance à fréquence nulle, qui est le reflet du volume extra-cellulaire, et la résistance à fréquence élevée, qui est le reflet de l'eau totale (figure 4). Cette technique a été validée par rapport aux méthodes de référence, par dilution respectivement du bromure de sodium et du deuterium (14)



**Figure 4. Graphe d'impédance et modèle de Cole-Cole permettant en impédancemétrie spectroscopique d'extrapoler les résistances de l'eau totale ( $R_{\infty}$ ) et de l'eau extra-cellulaire ( $R_0$ )**

L'approche spectroscopique doit être privilégiée. En effet, les modélisations des volumes liquidiens utilisées en mono-fréquence ne sont pas validées en dehors des sujets sains (1). La supériorité du modèle Cole-Cole sur les modèles mono-fréquence pour évaluer le volume extra-cellulaire a également été démontrée (16).

#### *Estimation des compartiments tissulaires*

La masse grasse et la masse maigre sont classiquement estimées à partir des volumes hydriques mesurés, selon un modèle physiologique intégrant le pourcentage normal d'hydratation de ces compartiments. En effet, à l'échelle d'une population, il a été montré que l'hydratation de la masse maigre est constante, en moyenne à 73,2% (3). Un modèle tricompartimental a ainsi été proposé : masse grasse normohydratée, la masse maigre normo-hydratée et l'excès d'hydratation ((17), voir figure 5). C'est le modèle utilisé par un impédancemètre spectroscopique appelé Body Composition Monitor (Fresenius).



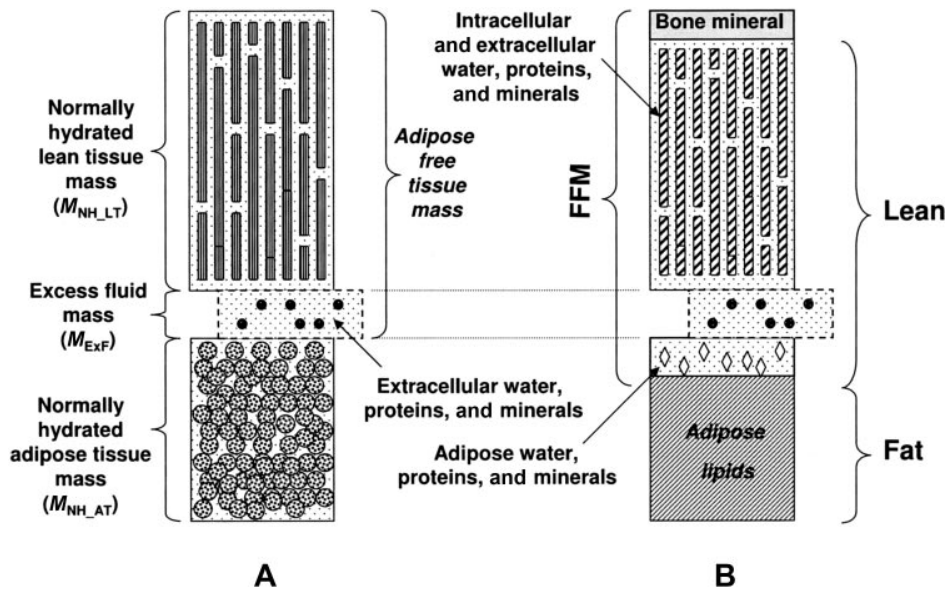


Figure 5. Modèle tri-compartimental : masse maigre normo-hydratée, masse grasse normo-hydratée et hyperhydratation (17)

### Technique de mesure

La technique est principalement tétrapolaire, utilisant deux électrodes d'émission du courant et deux électrodes de détection, placées le plus souvent aux extrémités des membres supérieurs et inférieurs du même hémicorps (figure 6). La mesure est instantanée.

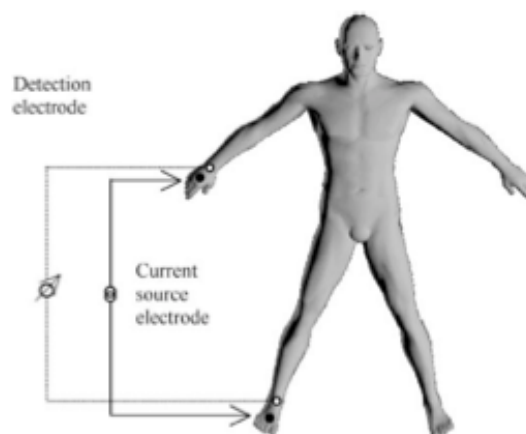


Figure 6. Principe de mesure tétrapolaire en bio-impédancemétrie (12)

## **Points forts**

La bio-impédancemétrie est une technique non invasive, rapide d'utilisation, transportable et généralement reproductible. L'un de ses principaux intérêts réside dans le suivi longitudinal des patients avec la même technique (5).

## **Limites**

Une des principales limites de la bio-impédancemétrie est la nécessité d'utiliser une équation adaptée à la population étudiée. Idéalement, les mesures ne devraient être réalisées qu'en utilisant une équation validée dans la population à laquelle correspond le sujet. Les variations individuelles, notamment de morphotype, limitent encore la fiabilité des estimations (12). Surtout, les variations d'état d'hydratation diminuent la précision des mesures, et sont susceptibles d'altérer le taux d'hydratation de la masse maigre, sur lequel repose l'estimation des compartiments tissulaires (5). La plupart des bio-impédancemètres doivent être utilisés en décubitus, sans contact entre les membres (limite en cas d'obésité) ni contact métallique. En cas d'amputation, des abaques empiriques de correction des valeurs doivent être utilisés. Enfin, la grossesse et le port de stimulateur cardiaque ou de défibrillateur automatique implantable sont des contre-indications théoriques à l'examen.

### **1.2.3. Z-Hydra**

Z-Hydra est un impédancemètre spectroscopique développé par la société Bioparhom (Le Bourget du Lac, Savoie) et commercialisé par le laboratoire Meditor (Hoenheim, Alsace).

## **Compartiments hydriques**

### *Principes*

La mesure du volume extra-cellulaire (VEC) repose sur les équations classiques utilisées en bio-impédancemétrie (14).

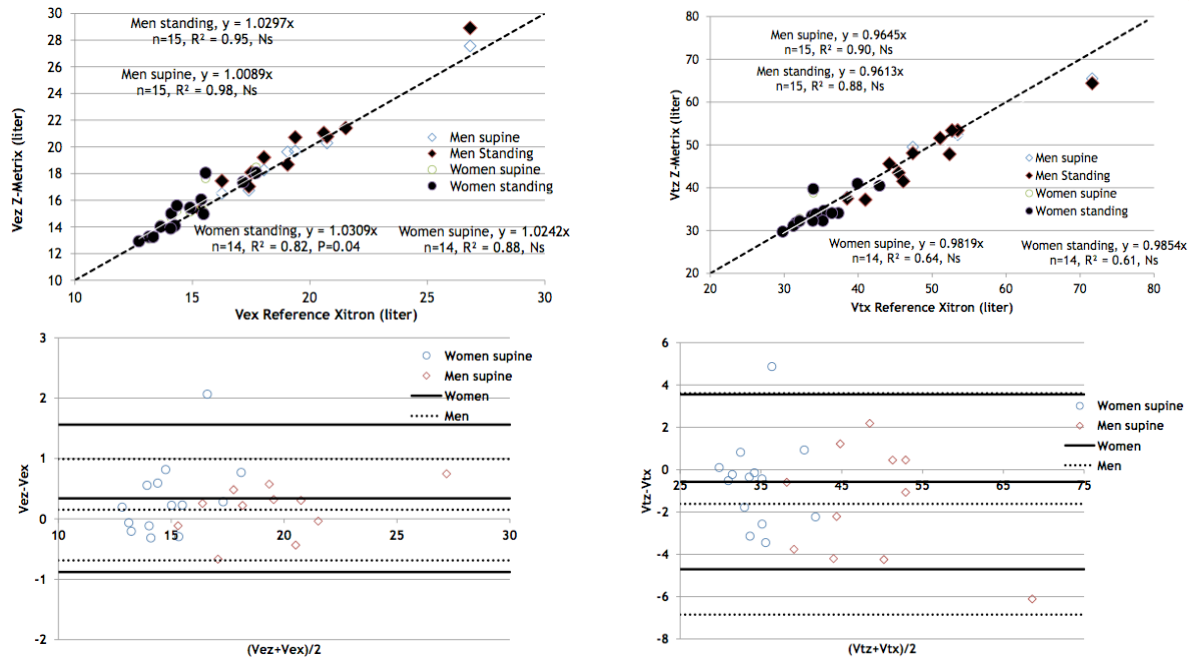
La mesure du volume d'eau totale ( $V_t$ ) est en revanche basée sur une nouvelle équation propre au Z-Hydra, développée à partir de mesures effectuées chez 58 sujets sains et validées chez 16 autres sujets sains. La méthode de référence était la mesure des compartiments tissulaires par DEXA, d'où était déduit le volume d'eau total en considérant une hydratation de la masse maigre de 73,2%. Appliquée à une population de 13 hémodialysés au cours de 28 séances, cette équation de calcul de l'eau totale détectait une perte d'eau au cours de la séance égale à 94% du volume d'ultra-filtration réel, avec une corrélation supérieure aux équations classiques (18).

Les estimations du VEC, du VIC et du  $V_t$  reposent sur des équations indépendantes. L'équation d'estimation du VIC n'est toutefois pas publiée.

#### *Résultats en population saine.*

Les mesures de VEC et de  $V_t$  ont été comparées à celles obtenues par un autre bio-impédancemètre (Xitron, lui-même validé par rapport à une méthode de référence de dilution isotopique (19)) dans une population de 27 sujets sains (12 hommes et 15 femmes, âge 17 à 72 ans, IMC 21 à 38 kg/m<sup>2</sup>), pour les deux positions de mesure (couché ou debout). Les estimations de VEC et de  $V_t$  par Z-Hydra étaient corrélées aux mesures par Xitron (régression linéaire). La méthode de Bland et Altman (20) retrouvait en moyenne une sous-estimation du  $V_t$ , plus marquée chez les hommes, avec un biais acceptable, et en moyenne une surestimation du VEC, plus marquée chez les femmes, avec un biais acceptable (figure 7).

La variabilité pour différentes mesures chez un même patient était 0,23%, 0,44% respectivement pour le VEC et le  $V_t$ , en faisant une technique reproductible dans cette population saine (21).



**Figure 7. Corrélation entre les estimations de volume extra-cellulaire (à gauche) et volume d'eau totale (à droite) par Z-Hydra et par Xitron (impédancemètre validé *versus* méthode de référence par dilution isotopique). Régression linéaire (en haut) et méthode de Bland et Altman (en bas). (21)**

## Compartiments tissulaires

### Principes

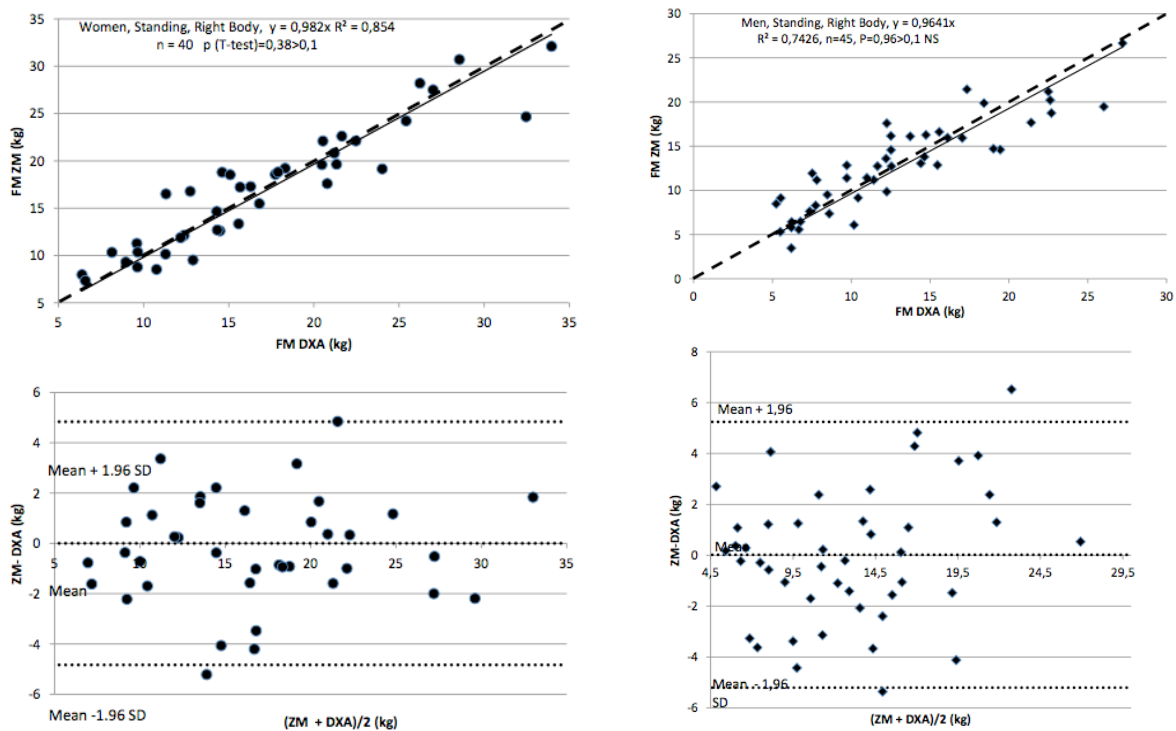
La masse grasse, la masse maigre et le contenu minéral osseux sont estimés à partir d'équations de régression multi-variables, indépendantes pour chaque compartiment, et développées en population saine (donc normo-hydratée) avec des mesures de référence par DEXA. Ces équations ne sont pas publiées.

### Résultats en population saine

Les estimations de masse maigre, masse grasse et contenu minéral osseux ont été comparées aux mesures par DEXA dans une population de 95 sujets sains (48 hommes : âge moyen  $33,1 \pm 16,8$  ans, IMC moyen  $23,2 \pm 3,8$  kg/m<sup>2</sup>; et 47 femmes, âge moyen  $37,2 \pm 18,9$  ans, IMC moyen  $21,8 \pm 3,5$  ans), pour les deux hémicorps et les deux positions (couché ou debout). Les erreurs moyennes par

rapport à la méthode de référence variaient de 0,06 à 4% (différences non significatives sur le test de Student). Les mesures de masse grasse par Z-Hydra étaient corrélées aux mesures par DEXA (régression linéaire). La méthode de Bland et Altman (20) ne retrouvait pas de sous- ou surestimation et le biais semblait acceptable (figure 8).

La variabilité pour différentes mesures chez un même patient était 0,63%, 0,54% et 0,47% respectivement pour la masse grasse, la masse maigre et le contenu minéral osseux, en faisant une technique reproductible dans cette population saine. Dans ce même travail, la fiabilité et la reproductibilité des mesures étaient supérieures à celle de la méthode des plis cutanés (« pince à plis ») (22).



**Figure 8. Corrélation entre les mesures de masse grasse par Z-Hydra et par DEXA. Régression linéaire (en haut) et méthode de Bland et Altman (en bas) chez 47 femmes (à gauche) et 48 hommes (à droite) sains (22).**

### **Atout du Z-Hydra**

La possibilité de réaliser les mesures en position couchée ou debout est un avantage pratique de l'appareil vis-à-vis des autres bio-impédancemètres. Toutefois les performances des appareils n'ont jamais été comparées entre elles.

### **Z-Hydra et maladie rénale chronique**

La fiabilité des mesures par le Z-Hydra n'a jamais été étudiée chez les malades rénaux chroniques, ni pour les compartiments tissulaires ni pour les compartiments hydriques.

## 2. EVALUATION DE LA FONCTION RENALE

---

La première étape du processus d'excrétion urinaire est la formation d'un ultrafiltrat du plasma à travers le glomérule, qui correspond quotidiennement chez un individu normal à 150 à 180 litres par jour soit environ 20 % du débit plasmatique rénal. Des processus modificateurs, de sécrétion et de réabsorption tubulaires, aboutissent ensuite à la formation de l'urine définitive. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est considéré comme le meilleur marqueur de la fonction rénale globale. Marqueur quantitatif, il diminue de façon continue avec la baisse de la fonction rénale.

En pratique courante, il est fondamental de connaître sa valeur pour diagnostiquer une maladie rénale chronique, en apprécier la sévérité et en suivre l'évolution, ainsi que pour évaluer l'efficacité des mesures de néphroprotection, préparer au bon moment le patient aux techniques de suppléance, et adapter les posologies des médicaments à élimination rénale. La maladie rénale chronique est définie par un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou entre 60 et 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> associé à des anomalies morphologiques rénales ou du sédiment urinaire. Cinq stades de maladie rénale chronique sont définis par le DFG comme suit (23) :

Stade	Description	DFG (ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup> )
1	MRC avec DFG normal ou augmenté	> 90
2	MRC avec DFG légèrement diminué	60-90
3A	Insuffisance rénale modérée	60-45
3B	Insuffisance rénale modérée	45-30
4	Insuffisance rénale sévère	30-15
5	Insuffisance rénale terminale	< 15

La mesure et l'estimation du DFG font appel au concept de clairance plasmatique. La clairance plasmatique correspond au volume de plasma totalement épuré d'une substance par unité de temps. Lorsqu'une substance est exclusivement éliminée par le rein et non métabolisée, sa clairance plasmatique est égale à sa clairance rénale. Lorsqu'elle est librement filtrée par le glomérule et ni sécrétée ni réabsorbée par le tubule, alors sa clairance rénale est égale au DFG. Les substances utilisées peuvent être exogènes ou endogènes.

## 2.1. Méthodes de mesure de la fonction rénale (24)

Il s'agit des méthodes de référence d'évaluation de la fonction rénale. Elles sont nécessaires pour valider une méthode d'estimation, mesurer en recherche clinique un effet sur la progression de la maladie rénale chronique, ou évaluer précisément la fonction rénale dans des indications cliniques particulières, par exemple pour l'évaluation de l'éligibilité à un don de rein, ou dans les situations où les formules d'estimation basées sur la créatininémie sont prises en défaut (cf ci-dessous).

Les traceurs doivent avoir des caractéristiques métaboliques qui les rapprochent le plus possible d'un marqueur idéal de filtration glomérulaire (librement filtré, non secrété, non réabsorbé et non éliminé par voie extra-rénale, non métabolisé par le rein et non néphrotoxique). Dans ce cas, la clairance du traceur (c'est-à-dire le volume virtuel de plasma épuré de ce traceur par unité de temps) est égale au DFG.

### Clairance urinaire mesurée à l'équilibre

L'approche méthodologique classique consiste à obtenir un état stable de concentration plasmatique du traceur par une perfusion continue tout en réalisant plusieurs périodes de recueil urinaire. L'obtention de l'état d'équilibre peut être accélérée par l'utilisation d'une dose de charge calculée à partir de la concentration plasmatique cible et d'une estimation du volume de distribution du traceur. Le débit de la perfusion d'entretien est calculé à partir de la valeur estimée de la clairance (supposant l'estimation préalable du DFG). Le DFG, égal à la clairance rénale du traceur peut alors être calculé à partir de la concentration plasmatique (P) et urinaire (U) du traceur et du débit urinaire (V) à chaque période, selon la formule :

$$\text{DFG} = (U \times V) / P$$

Les principales difficultés proviennent de la nécessité d'une perfusion, de recueils urinaires précis, minutés, complets, avec l'assurance d'une vidange vésicale parfaite. Une hydratation contrôlée est indispensable, afin de disposer d'un débit urinaire suffisant.



### **Clairance calculée à partir du débit de perfusion du traceur**

Lorsque l'on utilise la technique de perfusion continue, la clairance du traceur peut-être calculée à partir de sa concentration plasmatique à l'équilibre, sans avoir recours aux recueils urinaires. En effet, à l'état d'équilibre, il y a égalité entre la quantité de traceur apportée (Q) et celle éliminée par unité de temps. Celle-ci est le produit de la concentration plasmatique (P) du traceur par sa clairance :

$$Q = DFG \times P$$

### **Méthode en injection unique**

Après injection strictement intra-vasculaire, le traceur se distribue selon un modèle bi-compartimental (en l'absence d'œdèmes ou d'ascite constituant un troisième secteur). La décroissance plasmatique du traceur s'effectue alors selon la somme de deux exponentielles : la première correspond à la distribution de la molécule dans l'organisme, la seconde à son élimination par voie rénale. Les prélèvements sanguins et urinaires débutent après un intervalle de temps correspondant à la distribution. Les recueils urinaires doivent être fractionnés par périodes de 30 min ou moins ce qui nécessite une hydratation abondante. Les prélèvements plasmatiques sont réalisés au milieu des périodes de recueil urinaires afin de fournir une valeur moyenne de la concentration radioactive plasmatique. Les clairances urinaires sont calculées pour chaque période selon la formule classique :

$$Cl = (U \times V) / P$$

Ceci permettant de fournir une moyenne et un écart type de la mesure.

En l'absence de recueil urinaire, on peut approcher le DFG par modélisation mathématique de la décroissance plasmatique du traceur. La formule de Bröchner-Mortensen (25) semble une des plus performantes.

### **Traceurs**

L'inuline est le traceur de référence (élimination rénale par filtration glomérulaire exclusive et absence de métabolisme extra-rénal), mais les difficultés méthodologiques en restreignent l'utilisation : nécessité d'une dissolution par chauffage préalable, technique de dosage biochimique, méthode de l'injection unique limitée par la cinétique de distribution.

Les traceurs isotopiques apportent des avantages méthodologiques : facilité de détection, précision de mesure bien supérieure aux dosages biochimiques et conservée pour une gamme de concentration radioactive étendue. Ces caractéristiques permettent un recours à une injection unique suivie de l'étude de la décroissance de la concentration radioactive du traceur. Les principaux traceurs utilisés sont l'EDTA-Cr<sup>51</sup> (éthylènediaminetétraacétate marqué par le chrome 51), le DTPA-Tc<sup>99m</sup> (diéthylènetriaminopenta-acétate marqué par le technétium 99m) et le Iothalamate-I<sup>125</sup>. L'EDTA-Cr<sup>51</sup> est très stable (période physique 28 jours), peu irradiant, non néphrotoxique, sans action chélatrice du calcium plasmatique aux doses employées, et sa clairance a été validée par rapport à celle de l'inuline (26).

La technique de décroissance plasmatique peut être également utilisée avec des traceurs non radioactifs (produits de contraste iodés comme l'iohexol) lorsque les structures du laboratoire ne permettent pas l'utilisation de radio-éléments.

## **2.2. Estimation de la fonction rénale**

### **Créatininémie, clairance de la créatinine**

La créatininémie est le meilleur biomarqueur endogène actuel pour estimer le DFG. Son intérêt est reconnu depuis le début du vingtième siècle (27). La créatinine est le produit du catabolisme musculaire de la créatine. Du fait de son faible poids moléculaire (113 Daltons), elle est librement filtrée par le glomérule. Elle est non réabsorbée, mais en revanche elle est sécrétée par le tubule proximal, de façon modérée mais non négligeable.

En considérant que la quantité de créatinine filtrée (Pcr x DFG) est approximativement égale à son excrétion urinaire (Ucr x V) on aboutit à la formule :

$$DFG \approx (Ucr \times V) / Pcr$$

La nécessité d'un recueil urinaire minuté ou des 24h pour calculer la clairance de la créatinine se heurte en pratique au caractère souvent incomplet ou en excès du recueil.

En revanche, à l'état d'équilibre, l'excrétion urinaire de la créatinine étant égale à sa production musculaire ( $\alpha$ , constante chez un individu), on peut estimer la clairance de la créatinine à partir de la seule créatininémie, selon la formule :

$$DFG \approx \alpha / P_{cr}$$

Des équations d'estimation de la clairance de la créatinine ou du DFG à partir de la créatininémie ont été développées. Elles incluent des variables anthropométriques censées représenter la production musculaire de créatinine du sujet (donc sa masse musculaire). Les variables qu'elles utilisent sont d'ailleurs les mêmes que celles qui peuvent servir à prédire la masse musculaire (28).

### **Les équations basées sur la créatininémie**

#### *Cockcroft et Gault*

Cockcroft et Gault ont proposé une équation d'estimation de la clairance de la créatinine en 1976 (29). Elle tient compte de l'âge, du sexe, du poids et de la créatininémie et s'énonce comme suit :

$$\text{Clairance Créatinine (ml/min)} = ((140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)} \times K) / \text{créatininémie } (\mu\text{mol/L})$$

Où  $K = 1,04$  pour les femmes et  $1,25$  pour les hommes.

Elle a été élaborée à partir d'une population de 249 patients, tous caucasiens, dont 4% de femmes. La méthode de référence était la clairance urinaire de la créatinine. Elle était en moyenne de  $73 \pm 37$  ml/min. La créatininémie était mesurée par une méthode non standardisée. L'intégration dans l'équation de la variable poids est une source potentielle d'imprécision chez les patients avec un IMC anormal, chez qui le poids est un mauvais reflet de la masse musculaire. Enfin, si sa simplicité mathématique permet son utilisation au lit du malade, cet atout est aujourd'hui rendu obsolète du fait de l'accessibilité des calculateurs facilitant l'utilisation des équations plus complexes. Du fait de ces limites et de performances inférieures aux équations plus récentes (détaillées plus loin), elle est en train d'être supplantée par celles-ci. Son intérêt persistant, notamment pour adapter les posologies des médicaments à élimination rénale, est source de débat (30,31).

### *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)*

En 1999, Levey *et al.* ont proposé l'équation MDRD pour estimer le DFG (32), rapporté à la surface corporelle et donc exprimé en ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Les variables incluses afin d'estimer la production de créatinine sont l'âge, le sexe et l'ethnie. L'équation s'énonce comme suit :

$$\text{DFG (ml/min/1,73m}^2) = 186 \times (\text{créatininémie } (\mu\text{mol/l}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times K$$

Où K = 0,742 pour les femmes et 1 pour les hommes, et avec coefficient x1,21 pour les sujets afro-américains.

L'équation a été développée dans une cohorte américaine de 1628 patients avec maladie rénale chronique (DFG moyen à 40 ± 21 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), dont 40 % de femmes et 12% d'afro-américains. L'âge moyen était de 51 ± 13 ans, et l'IMC moyen de 27 ± 4 kg/m<sup>2</sup>. La méthode de référence de mesure du DFG utilisait le iothalamate.

Même si la supériorité de cette équation sur celle de Cockcroft et Gault a été largement démontrée (33),(34), elle a ses propres limites. Développée dans une population de malades rénaux chroniques, elle sous estime systématiquement le DFG des sujets à fonction rénale normale ou légèrement altérée (DFG > 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (35). De plus, la créatininémie était mesurée dans l'étude par méthode colorimétrique de Jaffé. La relative imprécision de cette technique retentit sur la performance de l'équation. Une adaptation ultérieure a permis d'utiliser l'équation avec des dosages de créatininémie standardisée « Isotope dilution mass spectrometry », ou IDMS : un coefficient x0,95 est alors appliqué à la formule (36).

### *CKD-EPI*

Afin de palier aux lacunes de l'équation MDRD dans la population à fonction rénale conservée, la formule CKD-EPI a été proposée en 2009 par Levey *et al.* (37). L'équation tient compte de l'âge, du sexe, de l'ethnie et de la créatininémie :

Si sexe féminin et créatininémie < 62 mmol/l :

$$\text{DFG (ml/min/1,73 m}^2) = 144 \times (\text{créatininémie } (\mu\text{mol/l}) / 0,7)^{-0,329} \times 0,993^{\text{âge}}$$

Si sexe féminin et créatininémie > 62 mmol/l

$$\text{DFG (ml/min/1,73 m}^2) = 144 \times (\text{créatininémie } (\mu\text{mol/l}) / 0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{âge}}$$

Si sexe masculin et créatininémie < 80 mmol/l :

$$\text{DFG (ml/min/1,73 m}^2) = 141 \times (\text{créatininémie } (\mu\text{mol/l}) / 0,9)^{-0,411} \times 0,993^{\text{âge}}$$

Si sexe masculin et créatininémie > 80 mmol/l :

$$\text{DFG (ml/min/1,73 m}^2) = 141 \times (\text{créatininémie } (\mu\text{mol/l}) / 0,9)^{-1,209} \times 0,993^{\text{âge}}$$

Si afro-américain : mêmes équations avec les facteurs 144 et 141 respectivement à 166 et 163.

Les données de 26 cohortes ont été rassemblées, la créatininémie était mesurée par méthode standardisée IDMS, et le DFG de référence mesuré par clairance du iothalamate. 5504 sujets étaient inclus dans la cohorte de développement (dont 43% de femmes, 63% de caucasiens, d'âge moyen  $47 \pm 15$  ans, et d'IMC moyen  $28 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup>), et 2750 dans la cohorte de validation interne. Une cohorte de validation externe a inclus 3896 patients, avec d'autres méthodes de mesure de référence du DFG. Le DFG moyen était de  $68 \pm 40$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, ayant inclus une proportion non négligeable de potentiels donneurs de rein.

Dans l'étude initiale, la performance de l'équation CKD-EPI était supérieure à celle de l'équation MDRD, notamment (comme attendu) pour les DFG supérieurs à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Néanmoins, dans une cohorte de 5238 patients de la Mayo Clinic, CKD-EPI n'était pas meilleure (voire légèrement moins performante) que MDRD, au moins pour les sujets avec DFG inférieurs à 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (38).

## **Limites**

### *Liées à la créatinine*

Sur le plan physiologique, il existe deux principales limites à l'utilisation de créatinine pour estimer le DFG. Premièrement, la sécrétion tubulaire de créatinine entraîne une surestimation systématique du DFG par la clairance de la créatinine. De plus, cette sécrétion augmente avec la baisse du DFG (39,40). Deuxièmement, l'excrétion de créatinine est dépendante de la masse musculaire

(41). Il faut donc prédire individuellement cette dernière avant de pouvoir estimer le DFG à partir de la créatininémie.

Sur le plan analytique, il existe deux autres limites de l'utilisation de la créatininémie. Premièrement, il existe différentes méthodes de dosage de la créatinine plasmatique. On distingue les méthodes colorimétriques et les méthodes enzymatiques. Ces dernières, plus onéreuses, sont les plus précises (42), les méthodes colorimétriques ayant l'inconvénient d'une moindre spécificité par réaction croisée avec d'autres chromogènes plasmatiques que la créatinine. D'autre part, la calibration des tests peut varier, entraînant des différences de résultats d'un laboratoire à l'autre. La calibration standardisée par rapport au dosage réalisé en spectrométrie de masse (ou IDMS, pour isotope dilution mass spectrometry) permet de limiter cette faiblesse (43).

#### *Liées aux équations*

L'utilisation des équations d'estimation du DFG est notamment limitée par leur applicabilité à certaines populations, peu ou pas représentées dans la cohorte initiale à partir de laquelle elles ont été développées.

Si la pertinence du facteur de correction appliqué aux afro-américains avec maladie rénale chronique dans l'équation MDRD a été confirmée (44), celui-ci paraît moins performant chez les afro-américains avec fonction rénale normale, ainsi que chez les sujets d'origine africaine non américains (45). Cet effet de l'ethnie sur la modélisation des équations d'estimation peut s'expliquer par des différences de composition corporelle entre les ethnies.

Il a été montré que le biais d'estimation de la fonction rénale par l'équation de Cockcroft et Gault variait avec l'âge, suggérant une modélisation imparfaite de l'âge dans l'équation (46). Chez les sujets de plus de 65 ans, elle sous estime le DFG s'il est supérieur à  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , se montrant inférieure à l'équation MDRD pour estimer la fonction rénale (47). Néanmoins, les sujets âgés étaient sous-représentés dans les cohortes de validation des équations MDRD et CKD-EPI, ce qui les rend moins performantes dans ces classes d'âge. Une méta-analyse (antérieure à CKD-EPI) a regroupé les études évaluant la performance des équations versus méthode isotopique chez les plus de 65 ans. Les

auteurs, tout en rappelant qu'aucune équation n'était précise dans cette population, concluaient à la supériorité de l'équation MDRD pour les valeurs hautes de DFG, et à l'inverse à la supériorité de la formule de Cockcroft et Gault pour identifier les patients ayant un DFG inférieur à 50 ou 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (48). Par ailleurs, deux équations spécifiques, développées dans une population de 570 patients de plus de 70 ans, se sont montrées plus performantes que les équations CKD-EPI (49), mais des travaux de validation externe sont nécessaires pour confirmer leur performance. Enfin, dans cette population particulièrement exposée à la iatrogénie, il peut sembler plus sage d'utiliser la formule de Cockcroft et Gault pour adapter les posologies des médicaments à élimination rénale.

Chez les patients diabétiques de type 2 et/ou obèses, on observe une surestimation de la fonction rénale par l'équation de Cockcroft et Gault (33,50), car le poids reflète moins bien la masse musculaire chez ces patients. MDRD et CKD-EPI sont également moins performantes chez les diabétiques que chez les non diabétiques, en particulier lorsque le DFG est supérieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (51). A l'inverse, la classe d'IMC inférieure 18,5 semble être la seule pour laquelle la formule de Cockcroft et Gault soit plus précise et moins biaisée que l'équation MDRD (33), surestimant moins la fonction rénale.

Chez les patients hospitalisés, plus souvent fragiles, âgés et dénutris que dans les cohortes de validation des équations, celles-ci peuvent être prises en défaut, avec une nette surestimation du DFG par les équations utilisant la créatinine (52).

Citons enfin le cas des patients avec DFG inférieur à 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, pour lesquels les équations sont également moins performantes, la créatininémie étant possiblement influencée par la baisse de la masse musculaire induite par l'insuffisance rénale (53).

Que ce soit en raison de l'ethnie (54), de l'âge, du diabète ou autres comorbidités fragilisant le patient, les modifications la composition corporelle et de la masse musculaire peuvent donc rendre compte de moins bonnes performances des équations d'estimation du DFG utilisant la créatininémie.

## **Cystatine C**

La cystatine C est une protéine de 13,3 KDa produite par toutes les cellules nucléées de l'organisme et codée par des gènes domestiques (c'est à dire à expression constitutive et permanente). Elle est librement filtrée par le glomérule et entièrement réabsorbée par le tubule proximal, où elle est presque entièrement catabolisée. Le DFG est donc le principal déterminant de la concentration plasmatique de cystatine C, ce qui en fait un biomarqueur intéressant de la fonction rénale. Il a été suggéré qu'elle avait l'avantage de ne pas dépendre de la masse musculaire (55), mais cette notion est controversée (56). Il semble toutefois que l'influence de la masse musculaire sur la concentration de cystatine C soit nettement moindre que pour la créatinine.

Des équations prometteuses ont été développées à partir des données de 13 cohortes (soit 5352 sujets). L'équation CKD-EPI cystatine C était aussi performante que l'équation CKD-EPI créatinine, et une équation CKD-EPI combinée cystatine C / créatinine était plus performante que l'équation CKD-EPI créatinine (57). Cependant l'utilisation de ce biomarqueur est aujourd'hui limitée en routine par l'absence de méthode de référence standardisée pour son dosage et par un surcoût par rapport au dosage de la créatininémie.



### **3. COMPOSITION CORPORELLE AU COURS DE LA MALADIE RENALE CHRONIQUE**

---

#### **3.1. Conséquences nutritionnelles de la maladie rénale chronique**

La maladie rénale chronique (MRC) est notamment caractérisée par l'augmentation de la dégradation protéique, notamment musculaire, liée au syndrome urémique. Les facteurs expliquant cet impact péjoratif pouvant conduire à un état de dénutrition sont multiples ((58), figure 9). Les principaux sont l'acidose métabolique (démontrée dans des modèles expérimentaux murins (59), impliquant la voie de l'ubiquitine-protéasome (60)), l'inflammation chronique (mise en évidence notamment par des taux de cytokines pro-inflammatoires élevés chez les malades rénaux chronique (61), la résistance à l'action anabolique de l'insuline (62), ou l'accumulation de métabolites anorexigènes (63).

Le retentissement de ces modifications est majeur puisqu'une surmortalité (notamment cardiovasculaire) lui est associée chez les patients dialysés (64,65), y compris lorsque l'évaluation nutritionnelle est faite à l'initiation de l'épuration extra-rénale (66).

Les altérations de l'état nutritionnel et la prévalence élevée de la dénutrition ont été largement décrites chez les patients en hémodialyse (67,68) ainsi qu'en dialyse péritonéale (69). Cependant, la fréquence de la dénutrition à l'initiation de l'épuration extra-rénale (68,70) plaide en faveur d'un retentissement plus précoce de la MRC sur l'état nutritionnel. Ce retentissement a été décrit dans la population de l'étude MDRD (71) : à la baisse du DFG étaient corrélées la baisse de l'apport protéique, de l'albuminémie et de la masse grasse (mesurée par des méthodes anthropométriques). Dans une étude comparant 15 sujets avec MRC non dialysés (DFG estimé moyen  $24 \pm 2,6$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) à 15 sujets sains appariés pour l'âge, le poids et la taille, les sujets insuffisants rénaux avaient une masse maigre (mesurée par DEXA) significativement moindre que les contrôles (72). Enfin, une augmentation de la masse grasse viscérale (mesurée par DEXA) a été décrite dès les stades précoces (1 à 3) de MRC, avec corrélation inverse entre DFG et masse grasse située dans le tronc (5).

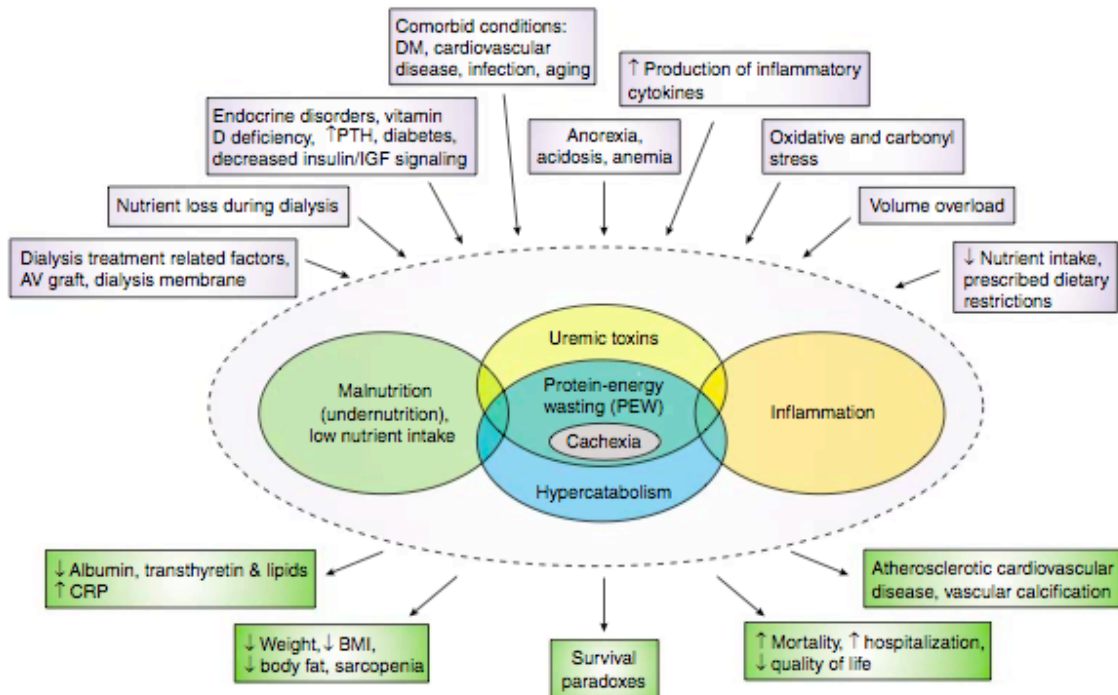
Le suivi nutritionnel chez les patients avec MRC avant le recours à l'épuration extra-rénale est donc nécessaire afin de dépister, prévenir ou traiter la dénutrition. Il est recommandé par les autorités de santé (73), et les guides internationaux de bonnes pratiques (74). Ce suivi doit être pris en compte pour décider du moment de début de l'épuration extra-rénale.

L'International Society of Renal Nutrition and Metabolism a proposé en 2007 des définitions des conséquences nutritionnelles de la MRC et des critères diagnostiques de ces syndromes (75). La dénutrition protéino-énergétique (DPE) doit être distinguée d'une malnutrition pure (par définition réversible sous l'effet d'une alimentation adéquate), puisqu'elle est la conséquence des multiples facteurs sus-cités. La DPE se définit comme une diminution des réserves protéiques (masse maigre) et énergétiques (masse grasse) de l'organisme. Les critères diagnostiques de DPE chez les patients avec MRC non dialysés sont :

- biochimiques : albuminémie < 38 g/L, (pré-albuminémie non validée chez les non dialysés du fait de variations liées au DFG), cholestérolémie < 1g/L
- liés à la masse corporelle : indice de masse corporelle (IMC) < 23 kg/m<sup>2</sup>, perte de poids non intentionnelle de plus de 5% en 3 mois ou 10% en 6 mois, masse grasse < 10% du poids du corps
- liés à la masse musculaire : perte de masse musculaire de 5% en 3 mois ou 10% en 6 mois, circonférence brachiale diminuée de plus de 10% par rapport à la population de référence, diminution de la cinétique de créatininémie inter-dialytique
- liés à l'apport alimentaire : apport protéique < 0,6 g/kg/j ou apport calorique < 25 kcal/kg/j de façon non intentionnelle pendant 2 mois (questionnaires et calendriers alimentaires)

La présence d'au moins un item dans trois catégories sur les quatre définit la DPE.

L'inclusion dans ces critères de l'évaluation de la masse maigre et de la masse grasse est justifiée par l'association entre diminution de ces paramètres mesurés par DEXA et mortalité chez les patients dialysés (76). Outre les critères diagnostiques principaux, ces mêmes recommandations proposent des outils additionnels pour le diagnostic de la DPE, parmi lesquels l'évaluation de la composition corporelle par DEXA ou bio-impédancemétrie.



**Figure 9. Causes et conséquences du syndrome de dénutrition protéino-énergétique au cours de la maladie rénale chronique (75)**

### 3.2. Contenu minéral osseux

Dans une étude longitudinale sur deux ans chez 13 patients avec MRC (DFG moyen  $15 \pm 4,7$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) recevant un régime restreint en protéines, la composition corporelle était évaluée par DEXA à M0, M3, M6, M12, M18, M24. Le contenu minéral osseux était le seul compartiment à se modifier durablement, avec une diminution significative de la masse osseuse totale et du Z-Score à un et deux ans. Sur cette période de suivi relativement courte, la perte de contenu minéral osseux est restée asymptomatique. Cette étude non contrôlée ne permettait pas de distinguer les effets respectifs de la progression de la MRC et de l'intervention nutritionnelle sur le contenu minéral osseux (77).

Chez les patients incidents en dialyse, la diminution du contenu minéral osseux mesuré par DEXA a été associée à une surmortalité (78,79). Néanmoins les facteurs confondants sont nombreux, parmi lesquels on retrouve la masse maigre et la masse grasse.

Dans une étude comparant 15 sujets avec MRC non dialysés (DFG estimé moyen  $24 \pm 2,6$

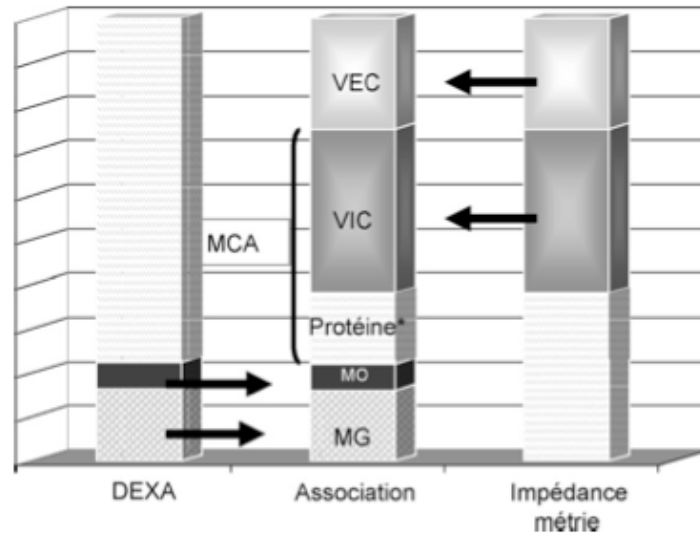
ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) à 15 sujets sains appariés pour l'âge, le poids et la taille, les sujets insuffisants rénaux avaient un contenu minéral osseux (mesuré par DEXA) significativement plus faible que les contrôles (80).

### **3.3. Etat d'hydratation**

L'état d'hyperhydratation extra-cellulaire couramment observé chez les patients avec MRC modifie la composition corporelle, et surtout complique l'interprétation des variations de poids. Observées sur des périodes longues, ces dernières peuvent être expliquées par une modification des compartiments tissulaires et/ou des compartiments hydriques. L'analyse longitudinale de la composition corporelle peut s'avérer utile pour interpréter ces variations.

L'hyperhydratation extra-cellulaire est impliquée dans la morbi-mortalité cardio-vasculaire (hypertension artérielle, hypertrophie ventriculaire gauche).

Les variations d'état d'hydratation au cours de la MRC sont susceptibles de modifier le classique taux d'hydratation de la masse maigre (73,2 % chez les sujets sains), avec en moyenne une hyperhydratation, pouvant entraîner une sous-estimation de la masse grasse et une surestimation de la masse maigre par rapport au DEXA (5). Ceci remet en cause la validité de l'estimation de la composition corporelle tissulaire à partir des compartiments hydriques par bio-impédancemétrie. L'utilisation de l'association DEXA et bio-impédancemétrie a été proposée comme possibilité de mesurer les cinq compartiments du modèle de Kyle (figure 10).



**Figure 10. Intérêt de l'association DEXA/impédancemétrie dans l'évaluation des cinq compartiments physiologiques (5).**

Dans une population de patients diabétiques insuffisants rénaux, le pourcentage de masse maigre était sous-estimé par une méthode anthropométrique, surestimé par bio-impédancemétrie, mais la moyenne des deux techniques était corrélée à la mesure de référence par DEXA (81).

### **3.4. Modifications de la composition corporelle non liées à la MRC**

Aux modifications de la composition corporelle associées à la MRC, viennent s'ajouter les modifications liées à d'autres facteurs démographiques. En effet, la composition corporelle évolue avec l'âge (82), et la proportion de sujets âgés dans la population suivie pour MRC est croissante (39% des patients incidents en dialyse en 2011 avaient plus de 75 ans (83)). De la même façon, la prévalence du diabète et de l'obésité est élevée chez les patients avec MRC (41% des patients incidents en dialyse en 2011 étaient diabétiques et 22,6% avaient un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, (83)). Dans ces populations, où un IMC élevé peut masquer un état de dénutrition, l'analyse de la composition corporelle est particulièrement pertinente (81,84).

## 4. INFLUENCE DE LA COMPOSITION CORPORELLE SUR L'ESTIMATION DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE

---

Comme mis en évidence plus haut, les équations d'estimation du DFG utilisant la créatinine incluent des paramètres sensés représenter la masse musculaire. On peut donc émettre l'hypothèse que la composition corporelle influence la performance de ces équations.

Dans un travail sur 26 patients non diabétiques avec MRC de stade 4 et 5, le biais des formules de Cockcroft et Gault et MDRD était faiblement corrélé au pourcentage de masse grasse mesuré par DEXA (85). Une équation d'estimation du DFG à partir de la créatininémie et de la masse maigre mesurée par DEXA a été proposée (86), mais elle n'a été établie qu'à partir d'un groupe de dix sujets, et prédisait mal le DFG lorsqu'elle était utilisée chez d'autres patients (87).

Dans une population de 77 patients non diabétiques avec MRC stade 1 à 5, la masse maigre appendiculaire (c'est-à-dire des quatre membres, considérée comme le reflet de la masse musculaire) était mesurée par DEXA, et le DFG par clairance de l'inuline. Dans un modèle de régression multiple hiérarchique, la créatininémie, l'âge et le sexe (variables de la formule MDRD) expliquaient 59,6% de la variance du DFG, et la masse maigre appendiculaire indexée à la surface corporelle expliquait 10,4% supplémentaires. Les variables les plus fortement associées au DFG dans un modèle par étape étaient la créatininémie, la masse maigre appendiculaire indexée et le poids, permettant d'établir une équation d'estimation du DFG (88). L'estimation par bio-impédancemétrie de la masse maigre appendiculaire indexée était corrélée à sa mesure par DEXA. Testée chez 75 sujets (parmi les 77 initiaux), l'équation d'estimation du DFG utilisant cette valeur était plus performante qu'une équation générée dans cette même population utilisant les variables classiques (âge, sexe, créatininémie) (89).

Il a été suggéré que la surestimation du DFG chez les patients dénutris (surestimation liée à leur faible masse musculaire) puisse expliquer la mortalité paradoxalement plus élevée en cas de début de l'épuration extra-rénale pour des DFG plus hauts (90).

## 5. RATIONNEL ET OBJECTIFS

---

### **Rationnel**

L'évaluation de la composition corporelle est utile pour dépister les altérations nutritionnelles protéino-énergétiques observées au cours de la MRC, qui ont un impact sur la morbi-mortalité (75). La bio-impédancemétrie spectroscopique permet d'estimer la composition corporelle de façon simple et reproductible (12). Cependant, sa fiabilité chez les sujets sains ne garantit pas sa fiabilité dans un contexte pathologique tel que la MRC (5).

Z-Hydra est un nouvel impédancemètre, capable d'évaluer de façon fiable et reproductible les compartiments hydriques (VEC et volume d'eau total) et tissulaires (masse grasse, masse maigre) chez des sujets sains (21,22). Ses performances chez les patients avec MRC n'ont pas encore été évaluées.

La créatininémie étant dépendante du DFG et de la masse musculaire, les équations d'estimation du DFG utilisant la créatininémie visent à prédire la masse musculaire. Leur performance peut être insuffisante à l'échelle individuelle. La prise en compte de la composition corporelle pourrait améliorer l'estimation du DFG.

### **Objectif principal**

Evaluer la fiabilité de la mesure de composition corporelle (masse maigre, masse grasse, contenu minéral osseux) par bio-impédancemétrie spectroscopique, comparée à une méthode de référence (DEXA), dans une population de patients suivis pour MRC.

## Objectifs secondaires

- Evaluer, dans un sous-groupe de patients, la reproductibilité inter-observateurs des mesures
- Evaluer la fiabilité de la mesure du VEC par bio-impédancemétrie spectroscopique, comparée à une méthode de référence (EDTA-Cr<sup>51</sup>)
- Décrire la composition corporelle des malades rénaux chroniques
- Déterminer s'il existe une relation entre :
  - la composition corporelle mesurée par bio-impédancemétrie spectroscopique
  - et le biais des équations estimant la fonction rénale à partir de la créatininémie (Cockcroft et Gault, MDRD, CKD-EPI), par rapport à une méthode de référence isotopique (EDTA-Cr<sup>51</sup>)



# PATIENTS ET METHODES

## 1. PATIENTS

---

### 1.1. La cohorte NephroTest

Les objectifs de l'étude nécessitaient que les patients aient au cours d'une même visite : une estimation de la composition corporelle par bio-impédancemétrie, une mesure de la créatininémie, une mesure du DFG par une méthode de référence et une mesure de la composition corporelle par une méthode de référence.

Le service de Néphrologie du CHU de Bordeaux participe depuis 2010 à une cohorte appelée NephroTest. Il s'agit d'une cohorte observationnelle, multicentrique et prospective de malades rénaux chroniques, opérationnelle depuis 2000 sur trois sites parisiens (Bichat, Tenon, HEGP). Chez ces patients, l'objectif est d'étudier les facteurs de progression de la maladie rénale chronique (environnementaux, biologiques et génétiques) et des complications associées. La participation à cette cohorte est proposée aux patients lors des consultations de suivi dans les services participants.

Chaque visite annuelle de suivi comprend lors de la même journée : une mesure du DFG et du VEC (clairance rénale et volume de distribution de l'EDTA-Cr<sup>51</sup>), un dosage des paramètres biochimiques et hormonaux du métabolisme phosphocalcique, un bilan électrolytique et de l'état acide-base, une évaluation de l'anémie, une étude des facteurs de risque cardio-vasculaire, des marqueurs de l'inflammation et de la nutrition, et une évaluation de l'état nutritionnel par questionnaire alimentaire.

Pour notre étude, dénommée « Bio-impédancemétrie - Maladie rénale chronique » (BI-MRC), nous avons ajouté l'estimation de la composition corporelle par bio-impédancemétrie.

## **1.2. Critères d'inclusion**

Tous les patients passant une visite dans le service de Néphrologie du CHU de Bordeaux dans le cadre de la cohorte NephroTest étaient éligibles pour cette étude. Par conséquent, les critères d'inclusion de l'étude étaient ceux de la cohorte :

- maladie rénale chronique de stade 2 à 5
- patients non dialysés, non transplantés
- âgés de plus de 18 ans

Pour être inclus, les patients devaient également donner leur accord pour participer à l'étude BI-MRC. Ils recevaient auparavant une information sur la technique de bio-impédancemétrie utilisée et les objectifs de l'étude.

La période d'inclusion s'est étendue de février à juin 2013.

## **1.3. Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion étaient :

- les contre-indications à la bio-impédancemétrie : stimulateur cardiaque ou défibrillateur automatique implantable, grossesse
- insuffisance rénale aiguë ou rapidement progressive
- comorbidités sévères menaçant le pronostic vital à court terme (moins d'un an)
- absence de consentement écrit
- incapables majeurs et malades mentaux hospitalisés d'office

Les critères de non réalisation de la visite NephroTest étaient :

- patient non à jeun
- évènements aigus la semaine précédente :
  - diarrhée, vomissements
  - fièvre supérieure 38,5°C

- prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens
  - début de traitement par diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou sartans
  - examen avec injection d'iode
  - hospitalisation non programmée
- examen en médecine nucléaire dans les 15 jours précédents
- Leur absence était vérifiée à l'arrivée du patient par une infirmière diplômée d'état (IDE).

## 2. LA VISITE

---

L'ensemble des données cliniques et paracliniques était recueilli lors d'une même visite d'une journée à l'Hôpital de Jour du Service de Néphrologie, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux. Il s'agissait d'une visite dans le cadre de la cohorte NephroTest, qu'elle soit la première, deuxième ou troisième pour le patient. Cette même journée comprenait donc :

- le recueil des données anthropométriques par l'IDE
- l'examen clinique par un interne ou un médecin du service
- le prélèvement sanguin pour analyses biochimiques
- l'estimation de la composition corporelle par bio-impédancemétrie
- la mesure isotopique du DFG et du VEC par EDTA-Cr<sup>51</sup>
- la mesure de la composition corporelle par DEXA.

### **3. DONNEES CLINIQUES**

---

#### **Données démographiques**

Les données démographiques (âge, sexe, type de néphropathie, durée d'évolution) étaient obtenues dans la base de données de la cohorte NephroTest. Ce recueil avait été réalisé par le néphrologue ayant inclus le patient.

#### **Données anthropométriques**

Lors de la visite, une IDE, après avoir vérifié l'absence de critère de non réalisation de la visite, pesait et toisait le patient. Poids et taille permettaient le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC).

#### **Etat d'hydratation extra-cellulaire**

Lors de la visite, l'état d'hydratation extra-cellulaire était évalué cliniquement par un interne ou un médecin senior du service. Il utilisait, selon son sens clinique, les paramètres classiques : interrogatoire, pression artérielle, oedèmes des membres inférieurs, auscultation pulmonaire, pli cutané, sécheresse des muqueuses. Il évaluait le patient comme étant déshydraté, normohydraté, hyperhydraté pour le secteur extra-cellulaire.

#### **Traitement**

La prise de médicaments diurétiques au moment de la visite était également renseignée.

## **4. DONNEES BIOLOGIQUES**

---

Les données biologiques utilisées faisaient partie des paramètres mesurés dans le cadre de la cohorte NephroTest. Le prélèvement de sang veineux périphérique était réalisé par une IDE à l'arrivée du patient lors de la visite en Hôpital de Jour. Les dosages étaient réalisés par le laboratoire de biochimie de l'hôpital Pellegrin au CHU de Bordeaux.

### **Créatininémie**

La méthode de mesure colorimétrique utilisée était calibrée de façon standardisée en IDMS.

### **Paramètres nutritionnels**

Les paramètres biochimiques pertinents pour l'évaluation de l'état nutritionnel étaient relevés :

- albuminémie
- pré-albuminémie
- C-Reactive Protein (CRP)

## **5. COMPOSITION CORPORELLE**

---

### **5.1. Absorptiométrie biphotonique**

La DEXA était la méthode de référence utilisée pour mesurer la composition corporelle. L'examen était réalisé dans le Service de Radiologie de l'hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux. L'appareil était un HOLOGIC, série QDR - DISCOVERY A, utilisant deux faisceaux de rayons X de 100 et 140 kilovolts. L'opérateur était le manipulateur de radiologie formé et dédié à cette technique. Les résultats étaient validés par un médecin nucléariste.

Les données recueillies parmi les résultats de l'examen étaient :

- la masse maigre (kg)
- la masse grasse (kg)
- le contenu minéral osseux (kg)

On relevait également la densité minérale osseuse (rapport du contenu minéral osseux sur la surface de projection osseuse), valeur habituellement utilisée pour définir l'ostéopénie et l'ostéoporose. Ces dernières correspondent à des T-scores respectivement inférieurs à -1 et -2,5 (le T-score étant l'écart, exprimé en déviations standards, entre la valeur mesurée et la moyenne d'une population de même sexe et d'âge jeune).

## **5.2. Bio-impédancemétrie**

Lors de la visite, la composition corporelle était estimée par bio-impédancemétrie. L'opérateur était une IDE ayant reçu les instructions nécessaires à l'utilisation de la technique.

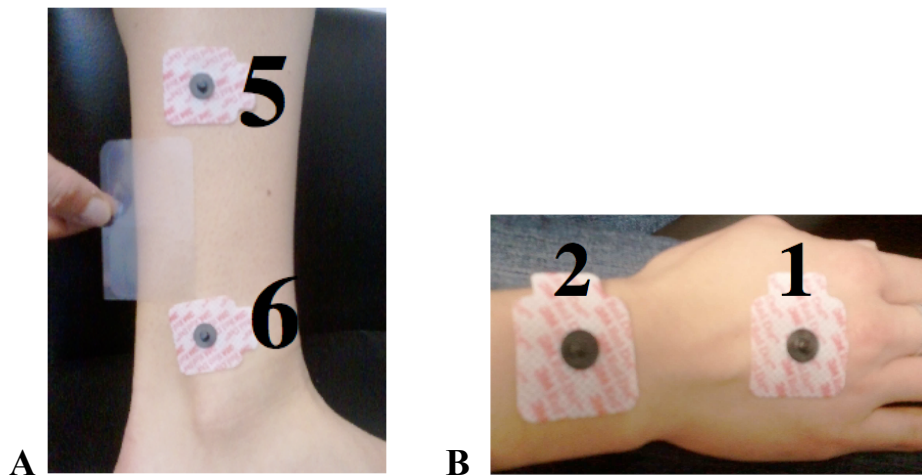
### **Le matériel**

L'impédancemètre spectroscopique utilisé était le Z-Hydra (Société BioparHom, Le Bourget du Lac, Savoie). Il délivre un courant d'environ 77  $\mu$ A, et permet de balayer des fréquences de 1 à 1000 kHz. Il fonctionne sur piles, ce qui nécessite une charge préalable sur secteur. Des câbles dédiés relient l'appareil aux électrodes appropriées (électrodes à ECG 3M santé 2660-5). L'appareil est également relié à un ordinateur portable, sur lequel est installé le logiciel « Z1 ». Cette interface permet de renseigner les données utiles (l'identité du patient, les données anthropométriques, l'hémicorps sur lequel les électrodes sont placées, la position du patient : couché/debout), de déclencher une phase d'auto-calibration à chaque utilisation, de déclencher la mesure, et de visualiser les résultats.

L'ensemble du matériel était prêté pour la durée de l'étude par le laboratoire commercialisant le Z-Hydra (Meditor, Hoenheim, Alsace).

## La procédure

La procédure de mesure respectait les consignes du constructeur : quatre électrodes à usage unique étaient placées sur l'hémicorps gauche ou l'hémicorps droit du patient. Le choix du côté devait éviter la présence d'une prothèse articulaire ou d'une fistule artério-veineuse susceptible de biaiser la mesure. Deux électrodes étaient placées au membre inférieur : l'une à la cheville, au dessus de la malléole externe, et l'autre à la face externe de la jambe. La distance devant séparer les électrodes correspondait à deux largeurs d'électrodes, permettant d'utiliser leur support plastique pour assurer le bon positionnement (figure 11A). Deux électrodes étaient placées au membre supérieur : l'une sur le dos de la main, et l'autre à la face postérieure du poignet, à la hauteur de la tête de l'ulna (figure 11B).



**Figure 11. Positionnement des électrodes émettrices et réceptrices du courant alternatif.**

Les patients étaient en position debout, en raison de l'impossibilité logistique de réaliser une mesure en position couchée dans les locaux utilisés. Ils ne devaient toucher ni les câbles, ni l'impédancemètre, ni une tierce personne, ni un objet métallique. D'éventuels bijoux étaient retirés le temps de la mesure.

L'opérateur renseignait dans le logiciel l'identité du patient, son âge, son sexe, son poids, sa taille, sa position (en l'occurrence debout), le côté où étaient positionnées les électrodes. Il déclenchait la mesure. Celle-ci est instantanée. Plusieurs essais pouvaient être nécessaires, le logiciel signalant d'éventuelles conditions de mesure non satisfaisante en cas de résultats aberrants. L'ensemble de la procédure durait environ cinq minutes.

### **Paramètres estimés**

- la masse maigre (kg)
- la masse grasse (kg)
- le contenu minéral osseux (kg)

### **Etude de la reproductibilité**

Dans un sous-groupe de patients, deux mesures successives étaient réalisées par deux opérateurs différents (deux IDE ou une IDE et un interne), afin d'étudier la reproductibilité inter-observateurs de la mesure. L'ensemble de la procédure était répété par chaque observateur (notamment repositionnement des électrodes).

## **6. MESURE DU VOLUME EXTRA-CELLULAIRE**

---

### **6.1. Dilution isotopique**

Lors des mesures de DFG par clairance de l'EDTA-Cr<sup>51</sup>, le VEC était assimilé au volume de distribution du traceur. Il était calculé pour chaque période de recueil urinaire selon la formule :

$$\text{VEC} = Q / A = (Q_i - Q_{\text{ex}}) / A$$

Où Q = quantité de traceur présente dans l'organisme à un temps donné, Q<sub>i</sub> = quantité de traceur injectée, Q<sub>ex</sub> = quantité cumulée de traceur excrétée, A = activité plasmatique du traceur.

La valeur retenue était la moyenne des valeurs obtenues aux différentes périodes du test.

### **6.2. Bio-impédancemétrie**

Selon la procédure décrite en 5.2., le VEC était estimé par mesure de bio-impédancemétrie.



## 7. DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE

---

### 7.1 EDTA-Chrome 51

Lors de la visite, le DFG était mesuré par la clairance urinaire de l'EDTA-Cr<sup>51</sup>.

#### Injection du traceur

Deux protocoles d'administration étaient utilisés :

- une injection unique de 100 microcuries ( $\mu\text{Ci}$ ) dans le cas général
- un bolus de 0,5  $\mu\text{Ci}/\text{kg}$  suivi d'une perfusion continue de 75  $\mu\text{Ci}/100$  ml de DFG estimé (en MDRD) en cas de syndrome oedémateux, ou d'obstacle ou de dilatation des voies urinaires

Le protocole d'injection était choisi par le néphrologue du patient lors de la consultation précédant l'examen.

#### Protocole de mesure

Le patient buvait, dans les 20 minutes suivant l'injection, 7 ml d'eau/kg de poids corporel (maximum 500 ml). Une heure après l'injection, le patient vidait totalement sa vessie. Puis la totalité des urines étaient recueillies toutes les trente minutes, à cinq reprises en cas d'injection unique et à sept reprises en cas de bolus + perfusion continue. Le patient buvait en plus 90 ml d'eau durant chaque période. La diurèse était mesurée pour chaque période, ainsi que le comptage radioactif de l'échantillon urinaire. Un prélèvement de sang veineux était réalisé à mi-période de trente minutes, pour réaliser le comptage radioactif plasmatique.

### **Clairance urinaire**

La clairance rénale du traceur était calculée selon la formule :

$$Cl = (U \times V) / P$$

Où Cl = clairance rénale, U = concentration urinaire, V = débit urinaire, P = concentration plasmatique.

La valeur retenue était la moyenne des valeurs des périodes homogènes.

### **Clairance plasmatique**

En cas d'injection unique du traceur, la méthode plasmatique de Bröchner-Mortensen (25) était utilisée à partir des quatre dernières valeurs plasmatiques (un sixième prélèvement étant réalisé deux heures après injection du traceur).

En cas de bolus + perfusion continue, lorsque que l'état d'équilibre était atteint, la clairance plasmatique était calculée selon la formule :

$$Cl = Q / A$$

Où Cl = clairance plasmatique, Q = débit de traceur perfusé, A = activité plasmatique moyenne à l'équilibre

### **Validation**

Les résultats étaient validés par un médecin nucléariste, puis par un néphrologue formé en physiologie rénale et à l'interprétation des mesures de DFG par méthode isotopique. Le résultat de la clairance urinaire était retenu s'il était valide (variabilité <10% entre les périodes). Dans le cas contraire, le résultat de la clairance plasmatique était retenu.

## 7.2. Equations utilisant la créatininémie

Le DFG était estimé par les équations de Cockcroft et Gault, de MDRD et de CKD-EPI. Pour chaque patient, le biais d'estimation était défini par la différence entre la valeur donnée par une équation et la valeur donnée par la méthode de référence :

$$\text{Biais} = \text{DFG estimé} - \text{DFG mesuré}$$

Le tout exprimé en ml/min (Cockcroft et Gault) ou en ml/min/1,73m<sup>2</sup> (MDRD et CKD-EPI).

La précision de chaque formule était définie par l'écart-type du biais. La justesse d'estimation de chaque formule était exprimée par la P10 et la P30 (proportion de valeurs estimées dans un intervalle respectivement de  $\pm 10$  et  $\pm 30$  % autour de la valeur du DFG mesuré).

## 8. STATISTIQUES

---

Les estimations de la masse maigre, de la masse grasse, du contenu minéral osseux et du volume extra-cellulaire par bio-impédancemétrie étaient comparées aux mesures en DEXA et en dilution de l'EDTA-Cr<sub>51</sub> par régression linéaire et méthode de Bland et Altman (20).

Du fait d'un nombre insuffisant de patients s'étant prêtés à deux mesures successives, la reproductibilité n'a pas pu être testée statistiquement.

Les différences de composition corporelle entre les sexes étaient évaluées par test T de Student. Les différences entre les stades de MRC n'ont pas été testées du fait du faible nombre de patient par groupe.

Les corrélations entre d'une part l'IMC et certains paramètres de la composition corporelle (masse maigre, pourcentage de masse maigre, ratio masse grasse / masse maigre), et d'autre part le biais d'estimation du DFG par les équations, étaient évaluées par régression linéaire.

Les analyses statistiques étaient réalisées avec les logiciels Prism (GraphPad Software) et JMP.10 (SAS Institute).

# RESULTATS

## 1. POPULATION

33 patients ont été inclus. Les caractéristiques démographiques, anthropométriques, l'état d'hydratation extra-cellulaire clinique ainsi que les marqueurs nutritionnels et de fonction rénale sont présentés dans le tableau 1. Tous avaient une maladie rénale chronique classée stade 3A à 5 (sur la base du DFG mesuré par méthode isotopique).

**Tableau 1. Caractéristiques de la population**

Caractéristiques (n = 33)	Moyenne ± écart type [min-max] ou n (%)	
Age (années)	60,1 ± 15 [27-85]	
> 75 ans	6 (18)	
Femmes / Hommes	13 (39) / 20 (61)	
Néphropathie		
Diabétique	6 (18)	
Autres glomérulaires	8 (24)	
Vasculaire / Hypertensive	5 (15)	
Interstitielle	6 (18)	
Polykystose rénale autosomique dominante	4 (12)	
Indéterminée	4 (12)	
Durée depuis le diagnostic (mois)	124 ± 67	
Poids (kg)	77,5 ± 16,6	
Taille (cm)	167 ± 9,9	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,7 ± 5,2 [18-39,7]	
IMC < 25 / 25-30 / > 30 kg/m <sup>2</sup>	9 (28) / 12 (36) / 12 (36)	
Normo-hydratation / hyper-hydratation / non connu	23 (70) / 6 (18) / 4 (12)	
Normes		
Albuminémie (g/L) / n (%) < 38	35-48	41,3 ± 3,0 / 3 (9)
Pré-albuminémie (g/L) / n (%) < 0,20	0,20-0,36	0,34 ± 0,07 / 0(0)
CRP (mg/L)	0-5	3,6 ± 3,1
Créatininémie (µmol/L)	237 ± 144	
Urée plasmatique (mmol/L)	16,5 ± 7,4	
DFG mesuré en EDTA-Cr <sup>51</sup> (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	30,6 ± 13,6 [7,9-58,5]	
Stade de MRC, n (%) : 3A / 3B / 4 / 5	5 (15,1) / 13 (39,4) / 9 (27,3) / 6 (18,2)	
Patients sous diurétiques de l'anse : stade 3A / 3B / 4 / 5 // total	2 (40%) / 2 (15%) / 3 (33%) / 2 (33%) // 9 (27%)	
Patients sous thiazidiques : stade 3A / 3B / 4 / 5 // total	2 (40 %) / 5 (38%) / 4 (44%) / 1 (17%) // 12 (36%)	

## 2. FIABILITE DE L'ESTIMATION DE LA COMPOSITION CORPORELLE PAR LE Z-HYDRA

### 2.1. Reproductibilité inter-observateurs des mesures par le Z-Hydra

Dans le sous-groupe de six patients pour lesquels deux mesures ont été effectuées successivement par deux opérateurs, la reproductibilité semblait satisfaisante, pour les trois compartiments tissulaires comme pour le VEC (tableau 2). Elle n'a toutefois pas été testée statistiquement par manque de patients.

**Tableau 2. Résultats des deux mesures successives effectuées chez 6 patients**

Patient	Masse maigre (kg)		Masse grasse (kg)		Contenu minéral osseux (kg)		VEC (L)	
	Mesure 1	Mesure 2	Mesure 1	Mesure 2	Mesure 1	Mesure 2	Mesure 1	Mesure 2
1	51,7	51,2	25,2	25,3	2,39	2,38	20,6	19,4
2	62,4	61,7	41,8	42,4	2,54	2,50	20,0	19,2
3	41,2	41,5	29,8	30,0	1,56	1,60	13,1	13,5
4	28,7	28,8	5,7	5,8	1,03	1,04	9,4	9,5
5	44,7	44,7	12,0	11,9	1,88	1,90	14,6	14,8
6	46,0	46,3	37,8	38,0	1,78	1,81	14,8	15,1

### 2.2. Compartiments tissulaires : comparaison aux mesures par DEXA

#### Masse maigre

La masse maigre estimée par le Z-Hydra était corrélée aux mesures de référence par DEXA (régression linéaire :  $r^2 = 0,75$ ,  $p < 0,0001$ , figure 12). La corrélation persistait chez les femmes ( $p = 0,0005$ ,  $r^2 = 0,68$ ) et chez les hommes ( $p = 0,0001$ ,  $r^2 = 0,57$ ). L'adéquation entre les deux méthodes de mesure, évaluée selon la méthode de Bland et Altman, retrouvait une sous-estimation de la masse maigre par le Z-Hydra (biais moyen = -2,6 kg, IC 95% [-14,9 ; 9,7]). Le biais semblait incompatible avec une estimation précise de la masse maigre. Toutefois il n'existait pas de corrélation entre le biais d'estimation par le Z-Hydra et la moyenne des deux méthodes ( $r^2 = 0,0065$ ,  $p = 0,66$ , figure 13).

### **Masse grasse**

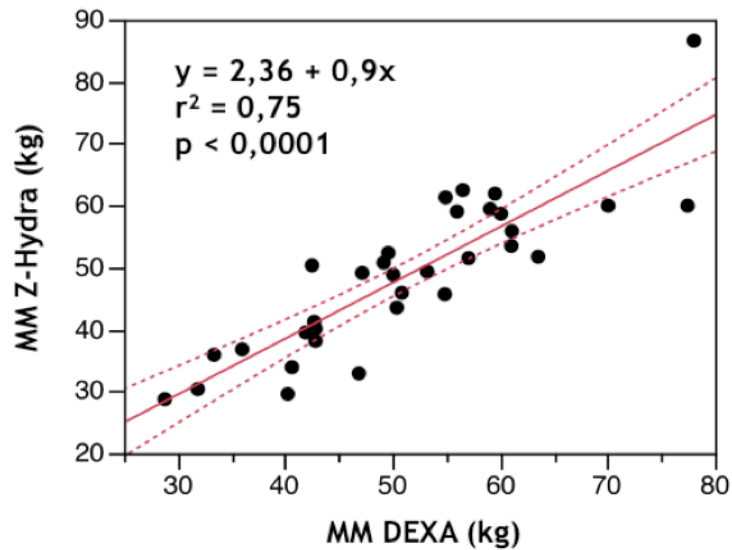
La masse grasse estimée par le Z-Hydra était corrélée aux mesures de référence par DEXA (régression linéaire :  $r^2 = 0,85$ ,  $p < 0,0001$ , figure 14). La corrélation persistait chez les femmes ( $p = 0,0001$ ,  $r^2 = 0,94$ ) et chez les hommes ( $p = 0,0001$ ,  $r^2 = 0,61$ ). L'adéquation entre les deux méthodes de mesure, évaluée selon la méthode de Bland et Altman, retrouvait une sous-estimation de la masse grasse par le Z-Hydra (biais moyen = -1,6 kg, IC 95% [-9,3 ; 6,1]). Le biais semblait incompatible avec une estimation précise de la masse grasse. Toutefois il n'existait pas de corrélation entre le biais d'estimation par le Z-Hydra et la moyenne des deux méthodes ( $r^2 = 0,08$ ,  $p = 0,12$ , figure 15).

### **Contenu minéral osseux**

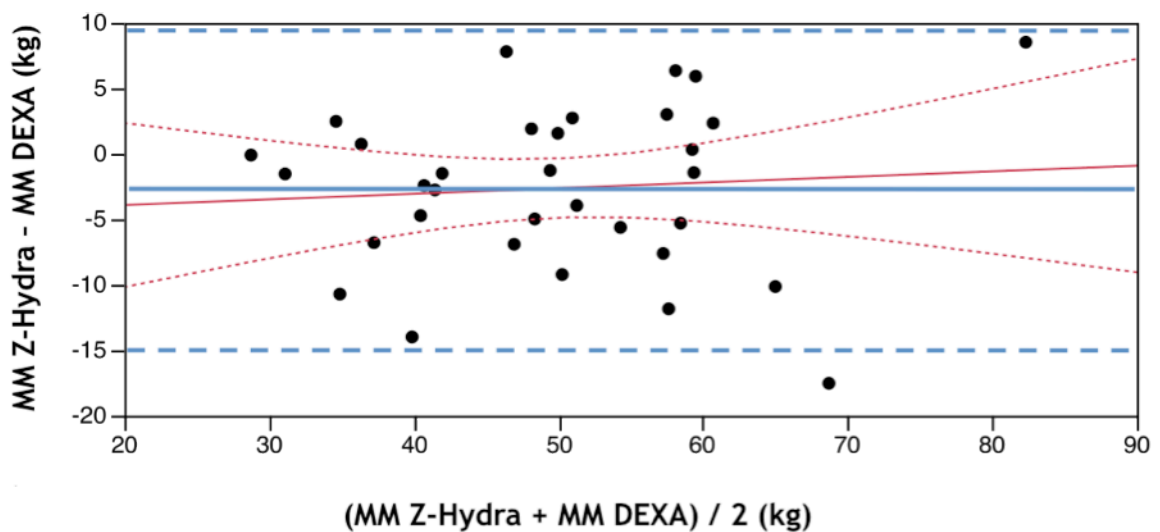
Le contenu minéral osseux estimé par le Z-Hydra était faiblement corrélé aux mesures de référence par DEXA (régression linéaire :  $r^2 = 0,35$ ,  $p = 0,0003$ , figure 16). La corrélation ne persistait ni chez les femmes ( $p = 0,14$ ,  $r^2 = 0,18$ ) ni chez les hommes ( $p = 0,16$ ,  $r^2 = 0,11$ ). L'adéquation entre les deux méthodes de mesure, évaluée selon la méthode de Bland et Altman, retrouvait une sous-estimation du contenu minéral osseux par le Z-Hydra (biais moyen = -0,3 kg, IC 95% [-1,4 ; 0,8]). Le biais semblait incompatible avec une estimation précise du contenu minéral osseux. Toutefois il n'existait pas de corrélation entre le biais d'estimation par le Z-Hydra et la moyenne des deux méthodes ( $r^2 = 0,02$ ,  $p = 0,45$ , figure 17).

### **Volume extra-cellulaire**

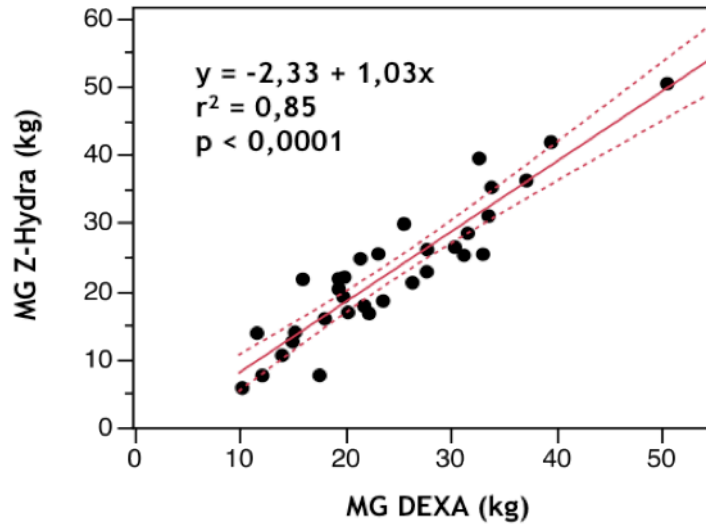
Le VEC estimé par le Z-Hydra était corrélé aux mesures de référence par dilution de l'EDTA-Cr<sup>51</sup> (régression linéaire :  $r^2 = 0,72$ ,  $p < 0,0001$ , figure 18). La corrélation persistait chez les femmes ( $p = 0,0006$ ,  $r^2 = 0,71$ ) et chez les hommes ( $p = 0,0002$ ,  $r^2 = 0,6$ ). L'adéquation entre les deux méthodes de mesure, évaluée selon la méthode de Bland et Altman, retrouvait une sous-estimation du VEC par le Z-Hydra (biais moyen = -1,4 L, IC 95% [-5,6 ; 2,9]). Le biais semblait incompatible avec une estimation précise du VEC. Toutefois il n'existait pas de corrélation entre le biais d'estimation par le Z-Hydra et la moyenne des deux méthodes ( $r^2 = 0,12$ ,  $p = 0,06$ , figure 19).



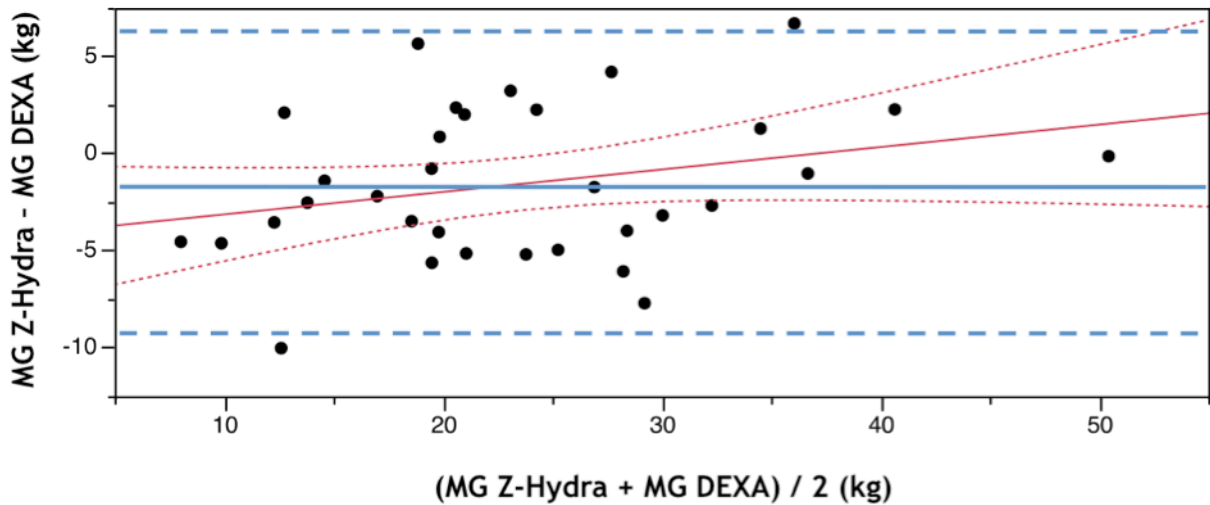
**Figure 12. Corrélation entre les mesures de masse maigre (MM) par Z-Hydra et par DEXA.** Ligne continue : droite de régression linéaire. Lignes discontinues : intervalle de confiance à 95% de la régression linéaire.



**Figure 13. Méthode de Bland et Altman comparant la masse maigre (MM) mesurée par Z-Hydra et par DEXA.** Ligne bleue continue : moyenne du biais (-2,6 kg). Lignes bleues discontinues :  $\pm 1,96$  écart-type du biais. Ligne rouge continue : droite de régression linéaire de la relation entre le biais et la moyenne ( $r^2 = 0,0065$ ,  $p = 0,66$ ). Lignes rouges discontinues : intervalle de confiance à 95% de la régression linéaire.

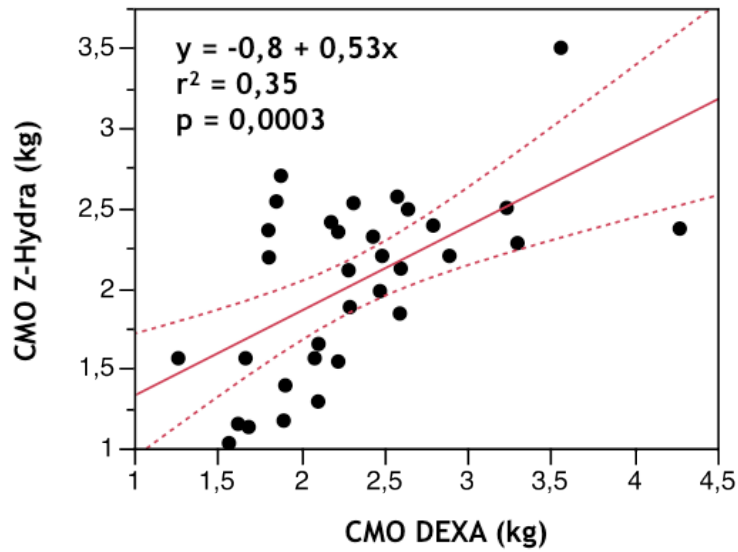


**Figure 14. Corrélation entre les mesures de masse grasse (MG) par Z-Hydra et par DEXA.** Ligne continue : droite de régression linéaire. Lignes discontinues : intervalle de confiance à 95% de la régression linéaire.

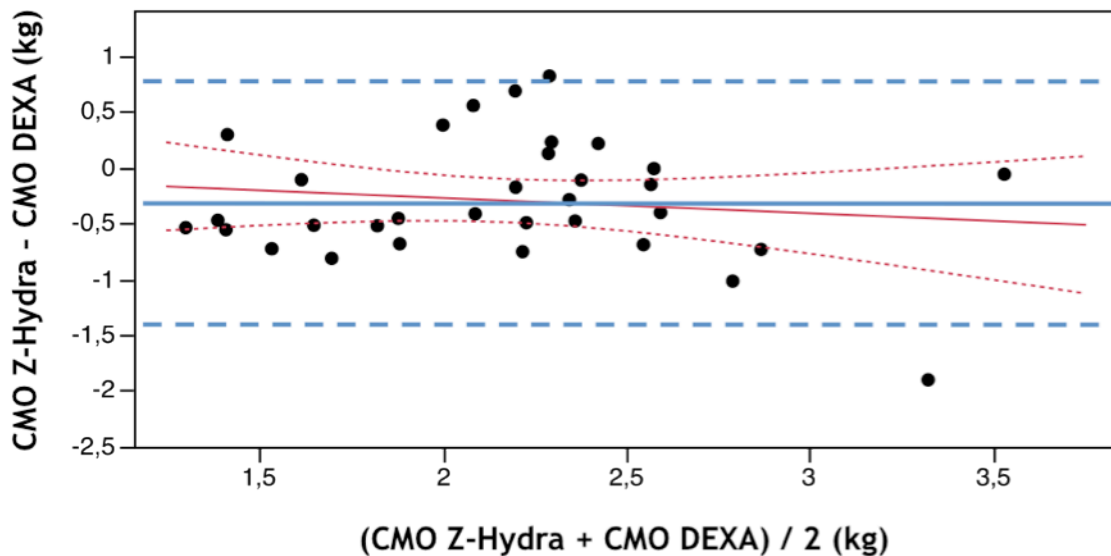


**Figure 15. Méthode de Bland et Altman comparant la masse grasse (MG) mesurée par Z-Hydra et par DEXA.** Ligne bleue continue : moyenne du biais (-1,6 kg). Lignes bleues discontinues :  $\pm 1,96$  écart-type du biais. Ligne rouge continue : droite de régression linéaire de la relation entre le biais et la moyenne ( $r^2 = 0,08$ ,  $p = 0,12$ ). Lignes rouges discontinues : intervalle de confiance à 95% de la régression linéaire.





**Figure 16. Corrélation entre les mesures de contenu minéral osseux (CMO) par Z-Hydra et par DEXA.** Ligne continue : droite de régression linéaire. Lignes discontinues : intervalle de confiance à 95% de la régression linéaire.



**Figure 17. Méthode de Bland et Altman comparant le contenu minéral osseux (CMO) mesuré par Z-Hydra et par DEXA.** Ligne bleue continue : moyenne du biais (-0,3 kg). Lignes bleues discontinues :  $\pm 1,96$  écart-type du biais. Ligne rouge continue : droite de régression linéaire de la relation entre le biais et la moyenne ( $r^2 = 0,02$ ,  $p = 0,45$ ). Lignes rouges discontinues : intervalle de confiance à 95% de la régression linéaire.

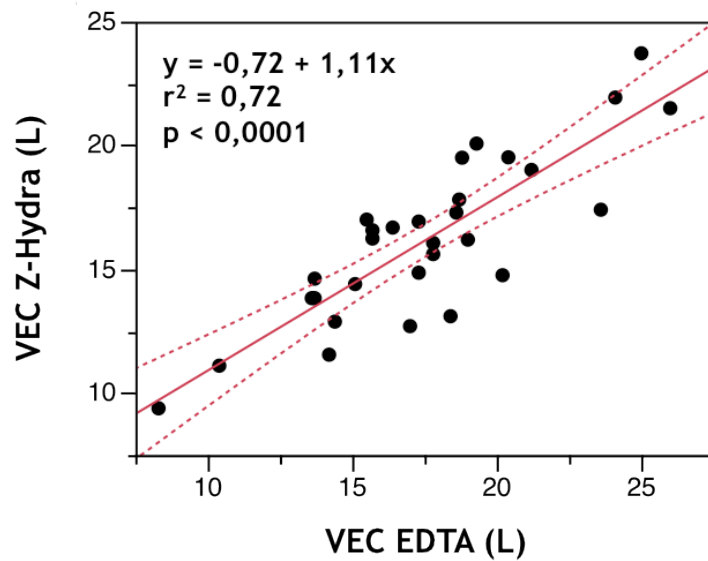


Figure 18. Corrélation entre les mesures de volume extra-cellulaire (VEC) par Z-Hydra et par dilution de l'EDTA-Cr<sup>51</sup>. Ligne continue : droite de régression linéaire. Lignes discontinues : intervalle de confiance à 95% de la régression linéaire.

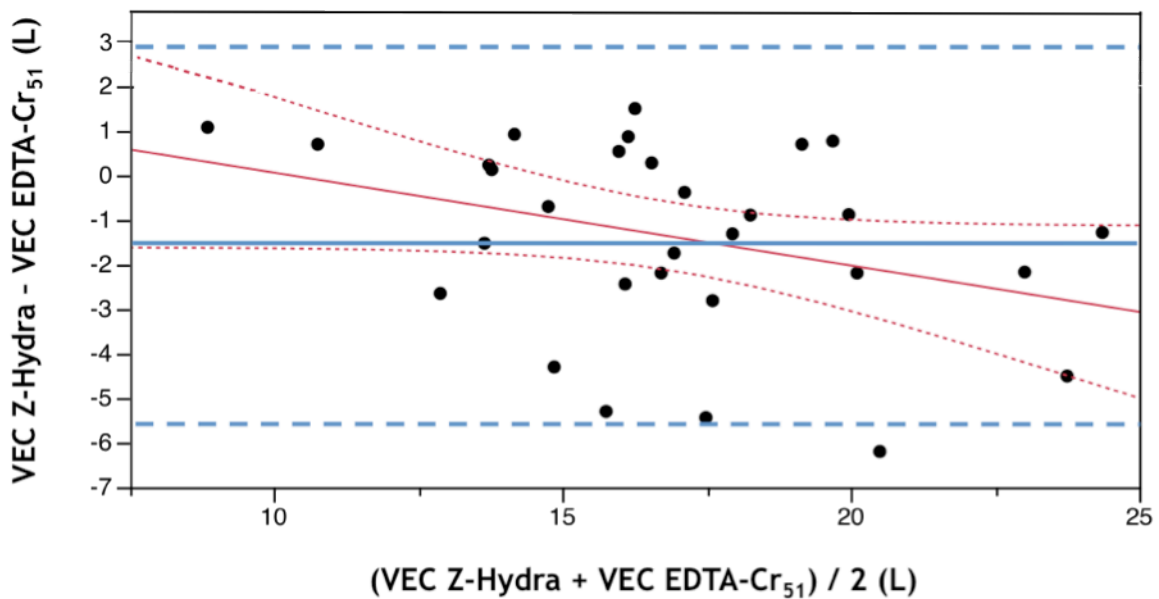


Figure 19. Méthode de Bland et Altman comparant le volume extra-cellulaire (VEC) mesuré par Z-Hydra et par dilution de l'EDTA-Cr<sup>51</sup>. Ligne bleue continue : moyenne du biais (-1,4 kg). Lignes bleues discontinues :  $\pm 1,96$  écart-type du biais. Ligne rouge continue : droite de régression linéaire de la relation entre le biais et la moyenne ( $r^2 = 0,12$ ,  $p = 0,06$ ). Lignes rouges discontinues : intervalle de confiance à 95% de la régression linéaire.

### 3. COMPOSITION CORPORELLE AU COURS DE LA MALADIE RENALE CHRONIQUE

#### 3.1. Composition corporelle en fonction du sexe

La composition corporelle moyenne estimée par le Z-Hydra et mesurée par DEXA (ou dilution de l'EDTA-Cr<sup>51</sup> pour le VEC) est représentée en fonction du sexe dans le tableau 3.

La masse maigre, la masse grasse, le contenu minéral osseux et le VEC sont exprimés en pourcentage du poids. Les trois patients pour lesquels les mesures de VEC par l'EDTA-Cr<sup>51</sup> étaient considérées comme non valides étaient exclus.

Comme attendu, la composition corporelle est différente entre les hommes et les femmes, ces dernières ayant un pourcentage de masse maigre plus faible et de masse grasse plus élevée. Le Z-Hydra permet de détecter ces différences. Le contenu minéral osseux en pourcentage du poids était également plus faible chez les femmes (significativement avec le Z-Hydra et tendance en DEXA). Le VEC n'était pas différent entre hommes et femmes, quelle que soit la technique.

**Tableau 3. Composition corporelle en fonction du sexe et de la méthode de mesure**

Compartiment	Z-Hydra	DEXA
	moyenne ± écart type	moyenne ± écart type
Masse maigre (% du poids)	Femmes : 56,5 ± 10,0	Femmes : 60,4 ± 7,4
	Hommes : 67,3 ± 7,1*	Hommes: 70,3 ± 5,0*
Masse grasse (% du poids)	Femmes : 36,3 ± 11,4	Femmes : 37,5 ± 7,8
	Hommes : 23,8 ± 4,5*	Hommes: 27 ± 5,3*
Contenu minéral osseux (% du poids)	Femmes : 2,21 ± 0,47	Femmes : 2,8 ± 0,60
	Hommes : 2,90 ± 0,35*	Hommes: 3,18 ± 0,56**
VEC (% du poids), n = 30	Z-Hydra	EDTA-Cr <sup>51</sup>
	moyenne ± écart type	moyenne ± écart type
VEC (% du poids), n = 30	Femmes : 20,5 ± 2,5	Femmes : 21,9 ± 4,1
	Hommes : 22 ± 2,0	Hommes : 24 ± 2,2

\* p < 0,05 hommes *versus* femmes (test T de Student). \*\* p = 0,07 hommes *versus* femmes (test T de Student).

### 3.2. Compartiments tissulaires en fonction des stades de maladie rénale chronique

Les figures 20 à 22 représentent respectivement les pourcentages de masse maigre, de masse grasse et de contenu minéral osseux en fonction du poids, estimés par le Z-Hydra et mesurés par DEXA chez chaque patient, en fonction du sexe et du stade de maladie rénale chronique. Le sexe est distingué en raison des différences physiologiques de composition corporelle entre les femmes et les hommes, précédemment confirmées dans notre population (tableau 3).

Les pourcentages de masse maigre (figure 20), de masse grasse (figure 21) et de contenu minéral osseux (figure 22) ne semblaient pas être différents entre les stades de MRC, ni chez les femmes ni chez les hommes, quelle que soit la méthode de mesure.

Le T-score de la densité minérale osseuse mesurée par DEXA ne semblait pas non plus différer entre les stades (figure 23).

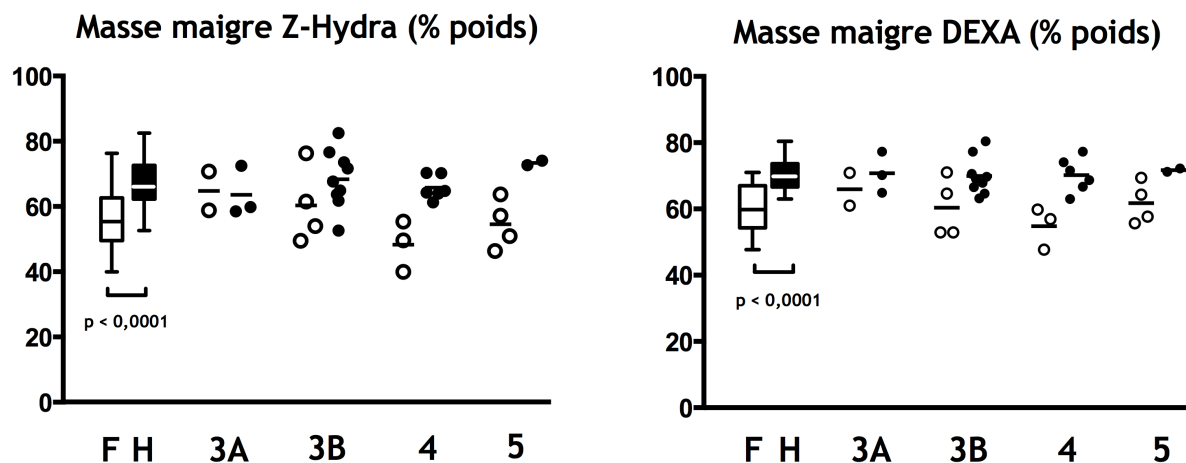


Figure 20. Masse maigre en pourcentage du poids en fonction du stade de maladie rénale chronique. n = 33. Estimation par le Z-Hydra (à gauche) et mesure par DEXA (à droite). Blanc : femmes. Noir : hommes.

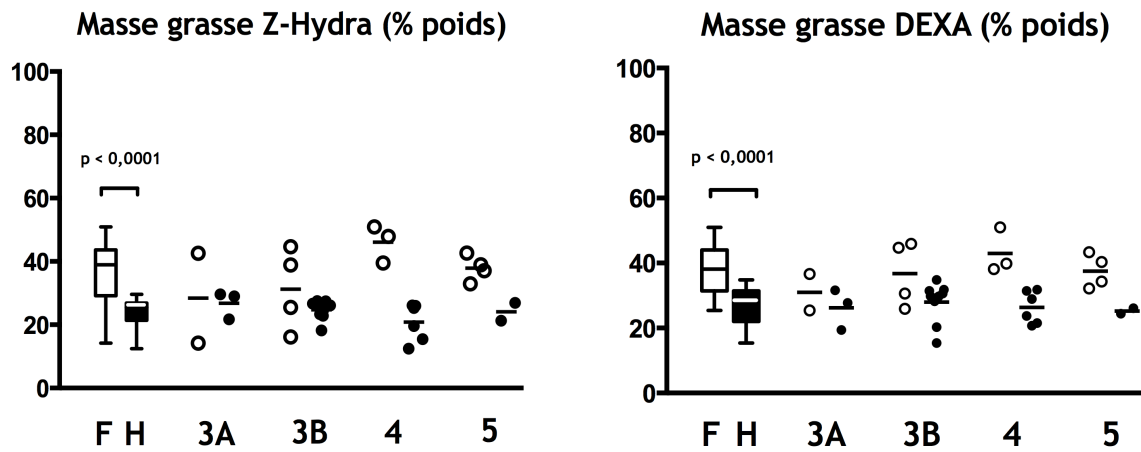


Figure 21. Masse grasse en pourcentage du poids en fonction du stade de maladie rénale chronique. n = 33. Estimation par le Z-Hydra (à gauche) et mesure par DEXA (à droite). Blanc : femmes. Noir : hommes.

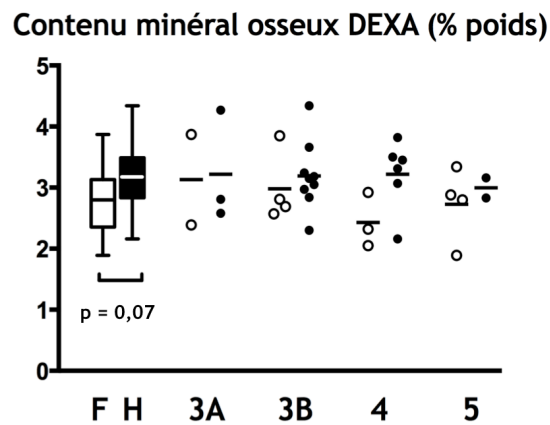
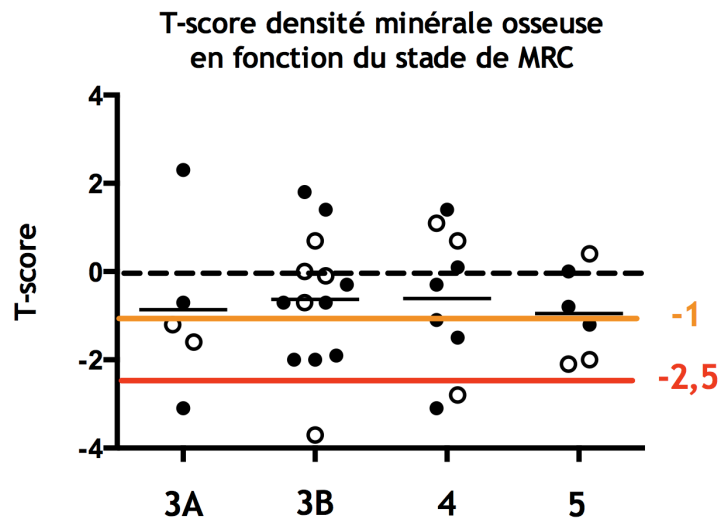


Figure 22. Contenu minéral osseux en pourcentage du poids en fonction du stade de maladie rénale chronique. n = 33. Mesure par DEXA. Blanc : femmes. Noir : hommes.

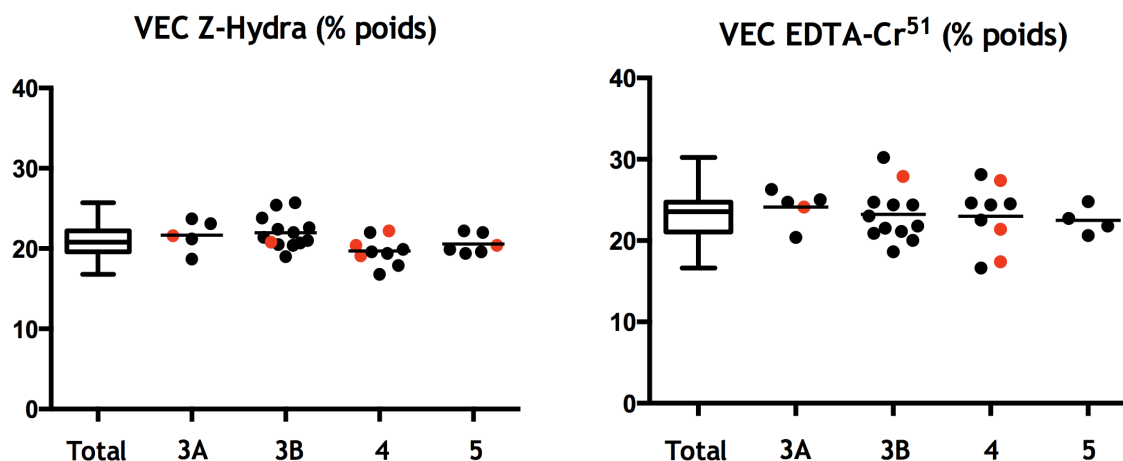


**Figure 23.** T-score de la densité minérale osseuse mesurée par DEXA en fonction des stades de MRC. La ligne orange représente le seuil de définition de l'ostéopénie et la ligne rouge représente le seuil de définition de l'ostéoporose, en population générale. Blanc : femmes. Noir : hommes.

### 3.3. Volume extra-cellulaire en fonction des stades de maladie rénale chronique

La figure 24 représente le pourcentage de VEC en pourcentage du poids, estimé par le Z-Hydra et mesuré par dilution de l'EDTA-Cr<sup>51</sup> chez chaque patient, en fonction du stade de maladie rénale chronique.

Le pourcentage de VEC ne semblait pas être différent entre les stades de MRC, quelle que soit la méthode de mesure. Il ne semblait pas plus élevé chez les patients considérés comme cliniquement hyperhydratés.



**Figure 24. Volume extra-cellulaire en pourcentage du poids en fonction du stade de maladie rénale chronique.** Estimation par le Z-Hydra (à gauche, n = 33) et mesure par EDTA-Cr<sup>51</sup> (à droite, n = 30). Rouge : patients considérés comme cliniquement hyperhydratés.

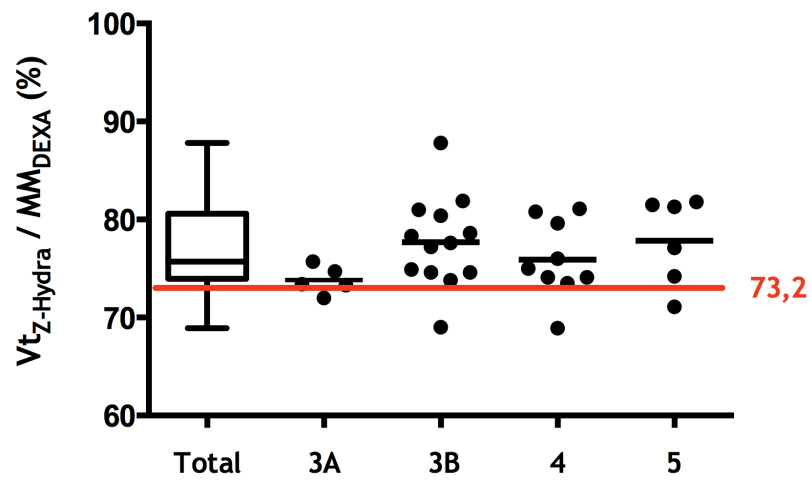
### 3.4. Hydratation de la masse maigre

L'hydratation de la masse maigre est le rapport du volume d'eau totale (ici estimé par le Z-Hydra) sur la masse maigre (ici mesurée par DEXA) :

$$\text{Hydratation de la masse maigre (\%)} = \text{volume d'eau totale (L)} / \text{masse maigre (kg)}$$

Dans notre population, ce pourcentage était en moyenne  $\pm$  écart-type à  $76,6 \pm 4,2\%$ , c'est à dire supérieur à la valeur observée en population générale :  $73,2\%$  (figure 25). Il semblait proche des  $73,2\%$  au stade 3A, et plus élevé aux stades de MRC plus avancés.

### Pourcentage d'hydratation de la masse maigre



**Figure 25. Hydratation de la masse maigre.**

n = 33. Moyenne  $\pm$  écart-type :  $76,6 \pm 4,2$  %. En rouge est représentée l'hydratation de la masse maigre moyenne observée en population générale.



## 4. LIEN ENTRE COMPOSITION CORPORELLE ET BIAIS DES EQUATIONS D'ESTIMATION DE LA FONCTION RENALE

---

### 4.1. Performance des équations d'estimation du DFG

Le DFG mesuré par méthode isotopique était disponible pour 32 patients. Le tableau 4 représente les performances des trois équations testées. La formule de Cockcroft et Gault était la moins performante sur tous les critères étudiés. Les performances des équations MDRD et CKD-EPI étaient similaires.

**Tableau 4. Performances des équations d'estimation du DFG (n = 32)**

Equation	Biais moyen (ml/min ou ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Précision (écart-type du biais)	P10	P30
Cockcroft et Gault	4,88	7,6	7/32 = 22%	21/32 = 66%
MDRD	- 0,71	5,56	11/32 = 34%	28/32 = 87,5%
CKD-EPI	- 0,09	5,1	13/32 = 41%	28/32 = 87,5%

P : nombre de valeurs estimées ne différant pas de la valeur mesurée par la méthode de référence de plus de 10% (P10) ou 30% (P30).

## 4.2. Corrélation entre composition corporelle et biais des équations

Le tableau 5 représente les corrélations (par régression linéaire) entre certains paramètres de composition corporelle mesuré par DEXA (ainsi que l'IMC) et le biais d'estimation du DFG par les trois équations. Le biais de la formule de Cockcroft et Gault était corrélé à la masse maigre chez les hommes, avec un coefficient de corrélation bas à 0,29. Chez les femmes, il était inversement corrélé au pourcentage de masse maigre et au ratio masse maigre / masse grasse, avec également des coefficients de corrélation bas (respectivement  $r^2 = 0,41$  et  $0,35$ ). Chez les hommes, dont le pourcentage de masse maigre était plus élevé et moins dispersé, cette corrélation n'était pas retrouvée (figure 26).

Le biais des équations MDRD et CKD-EPI n'était corrélé à aucun des paramètres testés.

**Tableau 5. Corrélation entre les paramètres de composition corporelle mesurés par DEXA et le biais d'estimation de la fonction rénale**

	Corrélation avec le biais de Cockcroft et Gault		Corrélation avec le biais de MDRD		Corrélation avec le biais de CKD-EPI	
	$r^2$	p	$r^2$	p	$r^2$	p
<b>Hommes</b>						
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,12	0,14	0,02	0,6	0,02	0,5
MM (kg)	<b>0,29</b>	<b>0,015</b>	0,06	0,3	0,02	0,6
MM (% poids)	0,004	0,8	0,14	0,1	0,05	0,3
Ratio MM/MG	0,006	0,7	0,06	0,3	0,08	0,7
<b>Femmes</b>						
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,21	0,13	0,001	0,9	0,08	0,4
MM (kg)	0,025	0,62	0,0006	0,9	0,16	0,18
MM (% poids)	<b>0,41</b>	<b>0,02</b>	0,0006	0,8	0,01	0,7
Ratio MM/MG	<b>0,35</b>	<b>0,04</b>	0,0002	0,9	0,04	0,5

MM : masse maigre. MG : masse grasse. r : coefficient de corrélation (régression linéaire)

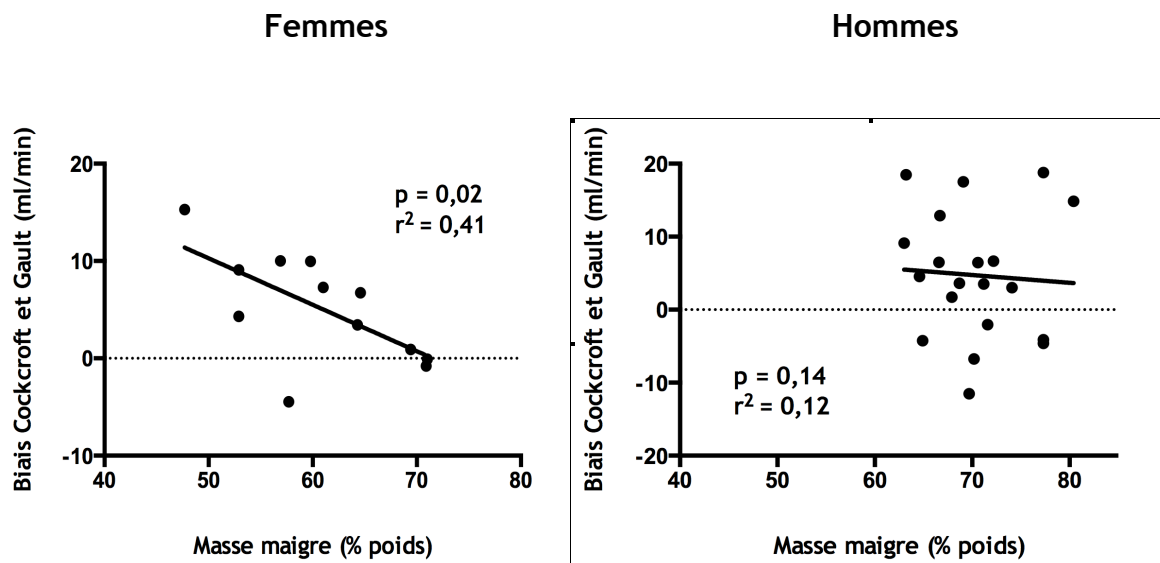


Figure 26. Corrélation entre le biais de l'équation de Cockcroft et Gault et le pourcentage de masse maigre

## DISCUSSION

La MRC est caractérisée par l'apparition précoce au cours de son évolution de modifications de la composition corporelle. En particulier les volumes liquidiens ont tendance à augmenter, en raison d'un déséquilibre de la balance sodée, tandis que la masse maigre a tendance à se réduire en raison de modifications du métabolisme protéique. Il existe aussi une augmentation de la masse grasse viscérale. (5). Ces modifications sont associées à une augmentation de la morbi-mortalité, en particulier cardiovasculaire (76), et nécessitent donc d'être analysées le plus précisément possible chez ces patients.

L'objectif principal de notre étude a été d'évaluer, dans une population de malades rénaux chroniques, la performance d'un nouvel appareil de mesure de la composition corporelle, le Z-Hydra, qui utilise le principe de la bio-impédancemétrie spectroscopique. Notre étude est originale dans le sens où chacun de ces patients avait eu le même jour une mesure de la composition corporelle par DEXA et une mesure du DFG et du VEC par technique isotopique. Ceci a permis de comparer le Z-Hydra à 2 techniques de référence pour évaluer les compartiments tissulaires (masse maigre, masse grasse et contenu minéral osseux) et le VEC, à l'échelle de notre population entière ainsi que selon les stades de MRC.

### 1. Population

Notre population peut-être considérée comme représentative des patients suivis pour MRC. En prenant comme référence les données épidémiologiques des patients débutant un traitement de suppléance (rapport REIN 2011 (83)), on retrouve :

- le même ratio femmes/hommes d'environ 40/60%
- un âge moyen de 60 ans et une proportion de sujets de plus de 75 ans (18%) inférieurs aux données épidémiologiques (67 ans et 39%), ce qui concorde avec le fait que la MRC était moins avancée dans notre population.

- des causes de MRC semblables, avec toutefois une sur-représentation des glomérulopathies non diabétiques, possiblement liée au recrutement dans un Centre Hospitalier Universitaire.

Quatre stades de MRC étaient représentés, de 3A à 5, offrant la possibilité de comparer la composition corporelle entre les quatre sous-groupes.

L'IMC était très varié, avec 36% de patients obèses et 36% de patients en surpoids, en faisant une population potentiellement hétérogène concernant la composition corporelle. Même si 7 patients (21%) avaient un IMC inférieur à 23 (l'un des critères de dénutrition protéino-énergétique selon l'ISRN (75)), les marqueurs nutritionnels biologiques étaient normaux chez tous les patients, sauf trois d'entre eux qui avaient une albuminémie inférieure à 38 g/L. Sur les critères disponibles, la population semblait être en bon état nutritionnel global.

## **2. Performances du Z-Hydra**

### **Reproductibilité inter-observateurs**

Seulement six patients ont eu deux mesures successives de bio-impédancemétrie par deux opérateurs différents. Même si ce faible échantillon ne permettait pas de tester statistiquement la reproductibilité des mesures faites avec le Z-Hydra, celle-ci semblait satisfaisante, avec des résultats variant très faiblement pour chacun des compartiments testés. De la même façon, en population saine, la variabilité inter-observateurs de chaque compartiment estimé par le Z-Hydra était inférieure à 1% (22). Il apparaît donc que, dans le cadre d'un suivi longitudinal, l'opérateur puisse être différent d'une visite à une autre.

### **Evaluation des compartiments tissulaires**

Les estimations de la masse maigre et de la masse grasse par le Z-Hydra étaient bien corrélées aux mesures par DEXA en régression linéaire. Cependant, la masse maigre était sous-estimée avec un biais moyen à -2,6 kg, tout comme la masse grasse (biais moyen -1,6 kg). Surtout, la dispersion du

biais était importante, avec de larges intervalles de confiance à 95% (respectivement [-14,9 ; 9,7] et [-9,3 ; 6,1]). L'estimation de ces compartiments par le Z-Hydra était donc imprécise, et moins fiable que celle décrite chez les sujets sains (19).

La sous-estimation à la fois de la masse maigre et de la masse grasse est un résultat inattendu, un compartiment étant plus logiquement sous-estimé lorsque l'autre est surestimé (5,91). Ceci pourrait peut être s'expliquer par l'indépendance des équations d'estimation de chaque compartiment intégrées au Z-Hydra, mais plaide en faveur de leur inadaptation à notre population. Un autre argument en faveur du caractère inadapté de ces équations aux patients atteints de MRC est l'imprécision importante des mesures. Ceci est probablement lié au fait que ces équations ont été développées chez des sujets sains, alors qu'il a été décrit que l'hydratation des compartiments tissulaires au cours de la MRC pouvait différer de la norme des sujets sains. En effet, comme déjà observé (5), l'hydratation de la masse maigre dans notre population était supérieure à la valeur observée en population saine, notamment aux stades 3B à 5.

Le contenu minéral osseux était le compartiment testé pour lequel l'estimation par le Z-Hydra était la moins bien corrélée aux mesures par DEXA ( $r^2 = 0,35$  en régression linéaire). Il était lui aussi sous-estimé (biais moyen -0,3 kg), avec un large intervalle de confiance à [-1,4 ; 0,8], écartant la bio-impédancemétrie comme outil d'estimation ce compartiment.

### **Evaluation du VEC**

Le volume extra-cellulaire mesuré par le Z-Hydra était bien corrélé à la méthode de référence (dilution de l'EDTA-Cr<sup>51</sup>). Cependant, la mesure était sous-estimée (biais moyen -1,4L) et avec une imprécision importante (intervalle de confiance à 95% [-5,6 ; 2,9]). Il est possible que ceci soit lié au fait que les mesures étaient effectuées en station debout, ce qui a pu modifier la répartition de l'eau extra-cellulaire. Nous n'avons pas pu vérifier cette hypothèse puisqu'il n'a pas été possible de faire de mesure en décubitus. Ce manque de précision peut expliquer au moins en partie le biais d'estimation des compartiments tissulaires, dont l'évaluation repose en bio-impédancemétrie sur la mesure des compartiments hydriques.

### **3. Composition corporelle au cours de la MRC**

#### **Compartiments tissulaires**

Quelle que soit la méthode de mesure, le pourcentage de masse grasse était significativement plus élevé chez les femmes que chez les hommes (et inversement pour le pourcentage de masse maigre). Ce résultat était similaire à celui observé en population générale. Néanmoins, quel que soit le sexe, le pourcentage de masse grasse des patients de notre population semblait plus élevé qu'en population saine (2). Cette différence peut être la conséquence de la maladie rénale chronique (5). Elle peut aussi s'expliquer par la prévalence élevée, dans notre population, de conditions associées à une diminution du ratio masse maigre/masse grasse : surpoids/obésité et âge avancé (82).

Les différences de composition corporelle entre les sexes nous ont conduit à interpréter les variations de masse maigre, de masse grasse et de contenu minéral osseux en fonction du stade de MRC séparément chez les femmes et chez les hommes. Le faible nombre de patients dans chaque groupe ainsi obtenu n'a donc pas permis d'analyser statistiquement les différences entre les stades. Néanmoins, nous n'avons pas mis en évidence de différence flagrante de composition corporelle entre les stades, avec le Z-Hydra comme avec la DEXA.

L'interprétation du contenu minéral osseux en pourcentage du poids du corps est délicate. Prenant pour référence les définitions classiques de l'ostéopénie et de l'ostéoporose en population générale, nous avons donc exprimé la densité minérale osseuse mesurée par DEXA en T-score. Là encore, les valeurs ne semblaient pas différentes entre les stades de MRC.

#### **Volume extra-cellulaire**

Le VEC exprimé en pourcentage du poids n'était pas significativement différent entre les sexes ou entre les stades de MRC, quelle que soit la méthode de mesure utilisée. De plus, malgré les limites connues de l'examen clinique dans ce domaine, la majorité des patients avaient un état d'hydratation extra-cellulaire jugé normal, et les six patients considérés comme en inflation hydrosodée étaient répartis dans les quatre stades de MRC. Une explication à ce résultat pourrait être la prise de diurétiques compensant l'hyper-hydratation extra-cellulaire associée à la progression de la MRC.

#### **4. Biais des équations d'estimation du DFG**

La supériorité des équations MDRD et CKD-EPI par rapport à la formule de Cockcroft (33,34), a pu être vérifiée dans notre population. De plus, les équations MDRD et CKD-EPI avaient une performance équivalente, comme attendu puisque tous les patients avaient un DFG inférieur 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### **Corrélation entre composition corporelle et biais des équations d'estimation du DFG**

Il existait une corrélation entre certains paramètres de composition corporelle et le biais d'estimation du DFG par la formule de Cockcroft et Gault. Ce résultat est cohérent avec les mauvaises performances de cette équation en cas d'IMC élevé (33,50). Ainsi, on observait une surestimation du DFG chez les femmes dont l'IMC était élevé et dont la masse maigre avoisinait les 50% du poids corporel total.

Toutefois, les coefficients de corrélation étaient bas, les paramètres testés n'expliquant individuellement qu'un faible pourcentage de la variance du biais d'estimation du DFG.

Enfin, aucun des paramètres testés n'était corrélé au biais d'estimation du DFG par les équations MDRD et CKD-EPI, qui ne tiennent pas compte du poids.

Du fait de ces résultats obtenus à partir des valeurs mesurées par DEXA, la corrélation entre les paramètres de composition corporelle estimés par le Z-Hydra et le biais des équations d'estimation du DFG n'a pas été testée.

Une approche statistique par régression multiple par étape (semblable à celle ayant permis de générer les équations MDRD ou CKD-EPI), pourrait permettre de vérifier si la prise en compte de la composition corporelle est utile à l'estimation du DFG à partir de la créatininémie. Cette démarche est complexe et nécessite une population plus importante que celle de cette étude.

#### **5. Limites de notre étude**

La principale limite de notre étude est la taille de notre échantillon, liée à une période assez restreinte de collecte des résultats. En particulier, le faible nombre et la répartition inéquitable des



patients entre les stades de MRC explique sans doute en partie l'absence de différence de composition corporelle observée entre les stades.

Notre population était globalement en bon état nutritionnel. En cela, elle peut être considérée comme non représentative de la population suivie pour MRC. Ce biais a pu nous empêcher d'observer certains profils de composition corporels associés à la dénutrition.

## **6. Conclusions et perspectives**

Sur une étude transversale portant sur un échantillon de 33 patients représentatifs des patients suivis pour MRC, l'utilisation de méthodes de référence de mesure de la composition corporelle (DEXA pour les compartiments tissulaires et dilution de l'EDTA-Cr<sup>51</sup> pour le VEC), nous a permis d'évaluer la fiabilité d'un appareil de bio-impédancemétrie spectroscopique, le Z-Hydra.

Les mesures étaient bien corrélées à celles de la méthode référence pour la masse maigre, la masse grasse et le VEC. Toutefois, le Z-Hydra ne permettait pas une estimation précise des compartiments. Il est donc nécessaire d'établir des équations d'estimation des différents compartiments spécifiques à la population suivie pour MRC. Nos données pourraient être utilisées dans ce but. La composition corporelle (compartiments tissulaires et VEC) ne semblait pas différente entre les stades 3A à 5 de MRC dans cette population, quelle que soit la méthode de mesure.

Dans un sous-groupe de six patients, les mesures semblaient en revanche reproductibles en inter-observateurs.

Enfin, la composition corporelle ne permettait pas de prédire, par régression linéaire, le biais d'estimation du DFG par les équations de Cockcroft et Gault, MDRD et CKD-EPI. Une approche par régression multiple par étape pourrait être plus appropriée.

Le principal intérêt de l'analyse de la composition corporelle dans la MRC est de détecter des variations dans le temps chez un même individu. Notre étude méritera d'être complétée par un suivi longitudinal chez ces patients dans le cadre de la cohorte Nephrotest. Un tel suivi pourrait également permettre de déterminer si des modifications précoces de la composition corporelle sont détectables avant l'apparition des signes cliniques ou biologiques de dénutrition protéino-énergétique.

## REFERENCES

1. Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiol. Rev.* 2000 Apr.;80(2):649–680.
2. Coin A, Sergi G, Minicuci N, Giannini S, Barbiero E, Manzato E, et al. Fat-free mass and fat mass reference values by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) in a 20–80 year-old Italian population. *Clinical Nutrition.* 2008 Feb.;27(1):87–94.
3. Wang Z, Deurenberg P, Wang W, Pietrobelli A, Baumgartner RN, Heymsfield SB. Hydration of fat-free body mass: new physiological modeling approach. *Am. J. Physiol.* 1999 Jun.;276(6 Pt 1):E995–E1003.
4. Brozek J. Body composition: models and estimation equations. *Am. J. Phys. Anthropol.* 1966 Mar.;24(2):239–246.
5. Essig M, Vrtovsnik F. Quelles méthodes d'évaluation de la composition corporelle doivent être utilisées en néphrologie ? *Néphrologie & Thérapeutique.* 2008 Apr.;4(2):92–98.
6. Composition corporelle. Collège des Enseignants de Nutrition. 2011.
7. Vaisman N, Pencharz P, Koren G, Johnson J. Comparison of oral and intravenous administration of sodium bromide for extracellular water measurements. *Am. J. Clin. Nutr.* 1987(46):1–4.
8. Mazess R, Barden H, Bisek J, Hanson J. Dual-energy x-ray absorptiometry for total-body and regional bone-mineral and soft-tissue composition. *Am. J. Clin. Nutr.* 1990 Oct. 5;(51):1106–1112.
9. Thomasset MA. [Bioelectric properties of tissue. Impedance measurement in clinical medicine. Significance of curves obtained]. *Lyon Med.* 1962 Jul. 15;94:107–118.
10. Thomasset MA. [Bio-electric properties of tissues. Estimation by measurement of impedance of extracellular ionic strength and intracellular ionic strength in the clinic]. *Lyon Med.* 1963 Jun. 2;209:1325–1350.
11. Hoffer EC, Meador CK, Simpson DC. Correlation of whole-body impedance with total body water volume. *J Appl Physiol.* 1969 Oct.;27(4):531–534.
12. Kyle U. Bioelectrical impedance analysis part I: review of principles and methods. *Clinical Nutrition.* 2004 Oct.;23(5):1226–1243.
13. Hanai T. Electrical properties of emulsions. Sherman P, editor. *Emulsion Science*; 1968 Mar. p. 354–477.
14. De Lorenzo A, Andreoli A, Matthie J, Withers P. Predicting body cell mass with bioimpedance by using theoretical methods: a technological review. *J Appl Physiol.* 1997 May;82(5):1542–1558.
15. Cole K. Dispersion and absorption in dielectrics. I. Alternating current characteristics. *J Chem Phys*; 1941 Aug. p. 341–951.
16. Gudivaka R, Schoeller DA, Kushner RF, Bolt MJ. Single- and multifrequency models for bioelectrical impedance analysis of body water compartments. *J Appl Physiol.* 1999 Sep.;87(3):1087–1096.
17. Chamney PW, Wabel P, Moissl UM, Müller MJ, Bosy-Westphal A, Korth O, et al. A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007 Jan.;85(1):80–89.
18. Jaffrin MY, Fenech M, Moreno MV, Kieffer R. Total body water measurement by a modification of the bioimpedance spectroscopy method. *Med Bio Eng Comput.* 2006 Sep. 9;44(10):873–882.
19. Ellis KJ, Wong WW. Human hydrometry: comparison of multifrequency bioelectrical impedance with 2H<sub>2</sub>O and bromine dilution. *J Appl Physiol.* 1998 Sep.;85(3):1056–1062.
20. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986 Feb. 8;1(8476):307–310.
21. Moreno M, Ribbe E, Rebeyrol J, Vannicatte L, Krief L. Evaluation of a new impedancemeter to independently access extracellular, intracellular and total body water volumes. *En relecture.*
22. Moreno M, Ribbe E, Rebeyrol J, Vannicatte A, Krief L. Evaluation of a multifrequency impedancemeter by biphotonic Densitometry, measuring independent tissue indices, in supine and standing position. Comparison with skin folds. *En relecture.*

23. Levey A, Eckardt K-U, Yusuke T, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International*. 2005 Apr. 27;67:2089–2100.
24. Froissart M, Hignette C, Kolar P, Prigent A, Paillard M. Aspects méthodologiques actuels de la mesure du débit de filtration glomérulaire. *Médecine nucléaire*. Elsevier Masson; 1995;19(5-6):263–276.
25. Bröchner-Mortensen J. A simple method for the determination of glomerular filtration rate. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1972 Nov.;30(3):271–274.
26. Garnett ES, Parsons V, Veall N. Measurement of glomerular filtration-rate in man using a <sup>51</sup>Cr-edetic-acid complex. *Lancet*. 1967 Apr. 15;1(7494):818–819.
27. Rehberg PB. Studies on Kidney Function: The Rate of Filtration and Reabsorption in the Human Kidney. *Biochem. J.* 1926;20(3):447–460.
28. Lee RC, Wang Z, Heo M, Ross R, Janssen I, Heymsfield SB. Total-body skeletal muscle mass: development and cross-validation of anthropometric prediction models. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000 Sep.;72(3):796–803.
29. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31–41.
30. Stevens LA, Nolin TD, Richardson MM, Feldman HI, Lewis JB, Rodby R, et al. Comparison of Drug Dosing Recommendations Based on Measured GFR and Kidney Function Estimating Equations. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009 Jul.;54(1):33–42.
31. Nyman HA, Dowling TC, Hudson JQ, Peter WLS, Joy MS, Nolin TD. Comparative Evaluation of the Cockcroft-Gault Equation and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equation for Drug Dosing: An Opinion of the Nephrology Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy*. 2011 Nov.;31(11):1130–1144.
32. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999 Mar. 15;130(6):461–470.
33. Froissart M. Predictive Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations for Estimating Renal Function. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005 Feb. 9;16(3):763–773.
34. Poggio ED. Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations in the Estimation of GFR in Health and in Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005 Jan. 12;16(2):459–466.
35. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2004 Dec. 21;141(12):929–937.
36. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006 Aug. 14;145(4):247–254.
37. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604–612.
38. Murata K, Baumann NA, Saenger AK, Larson TS, Rule AD, Lieske JC. Relative Performance of the MDRD and CKD-EPI Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate among Patients with Varied Clinical Presentations. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011 Aug. 8;6(8):1963–1972.
39. Miller BF, Winkler AW. The renal excretion of endogenous creatinine in man. Comparison with exogenous creatinine and inulin. *Journal of Clinical Investigation*. American Society for Clinical Investigation; 1938;17(1):31.
40. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney International*. 1985 Oct. 31;28(5):830–838.
41. Perrone RDR, Madias NEN, Levey ASA. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem*. 1992 Sep. 30;38(10):1933–1953.

42. Myers GL. Recommendations for Improving Serum Creatinine Measurement: A Report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem.* 2006 Jan. 1;52(1):5–18.
43. Piéroni L, Delanaye P, Boutten A, Bargnoux A-S, Rozet E, Delatour V, et al. A multicentric evaluation of IDMS-traceable creatinine enzymatic assays. *Clinica Chimica Acta.* Elsevier B.V.; 2011 Nov. 20;412(23-24):2070–2075.
44. Lewis J, Agodoa L, Cheek D, Greene T, Middleton J, O'Connor D, et al. Comparison of cross-sectional renal function measurements in African Americans with hypertensive nephrosclerosis and of primary formulas to estimate glomerular filtration rate. *American Journal of Kidney Diseases.* 2001 Oct.;38(4):744–753.
45. Delanaye P, Mariat C, Maillard N, Krzesinski JM, Cavalier E. Are the Creatinine-Based Equations Accurate to Estimate Glomerular Filtration Rate in African American Populations? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2011 Apr. 7;6(4):906–912.
46. Flamant MM, Haymann J-PJ, Vidal-Petiot EE, Letavernier EE, Clerici CC, Boffa J-JJ, et al. GFR Estimation Using the Cockcroft-Gault, MDRD Study, and CKD-EPI Equations in the Elderly. *YAJKD.* 2012 Oct. 31;60(5):847–849.
47. Froissart M, Rossert J. [How to improve estimation of renal function in the elderly]. *Rev Prat.* 2005 Dec. 31;55(20):2223–2229.
48. Van Pottelbergh G, Van Heden L, Matheï C, Degryse J. Methods to evaluate renal function in elderly patients: a systematic literature review. *Age Ageing.* 2010 Sep.;39(5):542–548.
49. Schaeffner ES. Two Novel Equations to Estimate Kidney Function in Persons Aged 70 Years or Older. *Ann Intern Med.* 2012 Oct. 2;157(7):471.
50. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, Barthe N, Raffaitin C, Chauveau P, et al. Cockcroft-Gault formula is biased by body weight in diabetic patients with renal impairment. *Metab. Clin. Exp.* 2006 Jan.;55(1):108–112.
51. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, et al. Comparative Performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equations for Estimating GFR Levels Above 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. *American Journal of Kidney Diseases.* 2010 Sep.;56(3):486–495.
52. Poggio ED, Nef PC, Wang X, Greene T, Van Lente F, Dennis VW, et al. Performance of the Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease Equations in Estimating GFR in Ill Hospitalized Patients. *American Journal of Kidney Diseases.* 2005 Aug.;46(2):242–252.
53. Grootendorst DC, Michels WM, Richardson JD, Jager KJ, Boeschoten EW, Dekker FW, et al. The MDRD formula does not reflect GFR in ESRD patients. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2011 Jun. 3;26(6):1932–1937.
54. Goldwasser P, Aboul-Magd A, Maru M. Race and creatinine excretion in chronic renal insufficiency. *YAJKD.* 1997 Jul.;30(1):16–22.
55. Vinge E, Lindergård B, Nilsson-Ehle P, Grubb A. Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1999 Dec.;59(8):587–592.
56. Macdonald J, Marcora S, Jibani M, Roberts G, Kumwenda M, Glover R, et al. GFR Estimation Using Cystatin C Is Not Independent of Body Composition. *American Journal of Kidney Diseases.* 2006 Nov.;48(5):712–719.
57. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. *N. Engl. J. Med.* 2012 Jul. 5;367(1):20–29.
58. Mitch WE. Malnutrition: a frequent misdiagnosis for hemodialysis patients. *Journal of Clinical Investigation.* 2002 Aug. 15;110(4):437–439.
59. Hara Y, May R, Kelly R, Mitch W. Acidosis, not azotemia, stimulates branched-chain, amino acid catabolism in uremic rats. *Kidney International.* 1987;32(6):808–814.
60. Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *N. Engl. J. Med.* 1996 Dec. 19;335(25):1897–1905.

61. Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ, Humphreys MH, Kopple JD. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004 Aug.;80(2):299–307.
62. Mak RH. Insulin resistance but IGF-I sensitivity in chronic renal failure. *Am. J. Physiol.* 1996 Jul.;271(1 Pt 2):F114–9.
63. Anderstam B, Mamoun A-H, Södersten P, Bergström J. Middle-sized molecule fractions isolated from uremic ultrafiltrate and normal urine inhibit ingestive behavior in the rat. *Journal of the American Society of Nephrology. Am Soc Nephrol*; 1996;7(11):2453–2460.
64. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2002 Jan.;13 Suppl 1:S28–36.
65. Combe C, Chauveau P, Laville M, Fouque D, Azar R, Cano N, et al. Influence of nutritional factors and hemodialysis adequacy on the survival of 1,610 French patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2001 Jan.;37(1 Suppl 2):S81–8.
66. Chan M, Kelly J, Batterham M, Tapsell L. Malnutrition (Subjective Global Assessment) Scores and Serum Albumin Levels, but not Body Mass Index Values, at Initiation of Dialysis are Independent Predictors of Mortality: A 10-Year Clinical Cohort Study. *Journal of Renal Nutrition.* 2012 Nov.;22(6):547–557.
67. Aparicio M, Cano N, Chauveau P, Azar R, Canaud B, Flory A, et al. Nutritional status of haemodialysis patients: a French national cooperative study. *Nephrol Dial Transplant.* 1999 Jul. 21;(14):1679–1686.
68. Ikizler TA, Hakim RM. Nutrition in end-stage renal disease. *Kidney International.* 1996 Aug.;50(2):343–357.
69. Young GA, Kopple JD, Lindholm B, Vonesh EF, De Vecchi A, Scalamogna A, et al. Nutritional assessment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: an international study. *YAJKD.* 1991 Apr.;17(4):462–471.
70. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *Journal of the American Society of Nephrology.* 1996 Jan. 31;7(2):198–207.
71. Kopple JD, Greene T, Chumlea WC, Hollinger D, Maroni BJ, Merrill D, et al. Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: results from the MDRD study. *Kidney International.* 2000 Apr.;57(4):1688–1703.
72. O'Sullivan AJ, Lawson JA, Chan M, Kelly JJ. Body composition and energy metabolism in chronic renal insufficiency. *American Journal of Kidney Diseases.* 2002 Feb.;39(2):369–375.
73. *Maladie Rénale Chronique de l'adulte.* Haute Autorité de Santé. 2012.
74. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.* 2013. p. 150.
75. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008. p. 391–398.
76. Kakiya R, Shoji T, Tsujimoto Y, Tatsumi N, Hatsuda S, Shinohara K, et al. Body fat mass and lean mass as predictors of survival in hemodialysis patients. *Kidney International.* 2006 Jun. 21.
77. Chauveau P, Vendrely B, Haggan El W, Barthe N, Rigalleau V, Combe C, et al. Body composition of patients on a very low-protein diet: a two-year survey with DEXA. *J Ren Nutr.* 2003 Oct.;13(4):282–287.
78. Park S-H, Jia T, Qureshi AR, Bárány P, Heimbürger O, Larsson TE, et al. Determinants and survival implications of low bone mineral density in end-stage renal disease patients. *JN.* 2012 Sep. 13;26(3):485–494.
79. Matsubara K, Suliman ME, Qureshi AR, Axelsson J, Martola L, Heimbürger O, et al. Bone mineral density in end-stage renal disease patients: association with wasting, cardiovascular disease and mortality. *Blood Purif.* 2008;26(3):284–290.

80. O'Sullivan AJ, Lawson JA, Chan M, Kelly JJ. Body composition and energy metabolism in chronic renal insufficiency. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002 Feb.;39(2):369–375.
81. Rigalleau V, Lasseur C, Chauveau P, Barthes N, Raffaitin C, Combe C, et al. Body composition in diabetic subjects with chronic kidney disease: interest of bio-impedance analysis, and anthropometry. *Ann. Nutr. Metab*. 2004 Oct.;48(6):409–413.
82. Kyle UGU, Genton LL, Hans DD, Karsegard VLV, Michel JPJ, Slosman DOD, et al. Total body mass, fat mass, fat-free mass, and skeletal muscle in older people: cross-sectional differences in 60-year-old persons. *J. Am. Geriatr. Soc*. 2001 Nov. 30;49(12):1633–1640.
83. RAPPORT ANNUEL 2011 Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie.
84. Honda H, Qureshi AR, Axelsson J, Heimbürger O, Suliman ME, Bárány P, et al. Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality. *Am. J. Clin. Nutr*. 2007 Sep.;86(3):633–638.
85. Kuan Y. GFR prediction using the MDRD and Cockcroft and Gault equations in patients with end-stage renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005 Sep. 9;20(11):2394–2401.
86. Taylor TP, Wang W, Shrayyef MZ, Cheek D, Hutchison FN, Gadegbeku CA. Glomerular filtration rate can be accurately predicted using lean mass measured by dual-energy X-ray absorptiometry. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005 Dec. 21;21(1):84–87.
87. Rigalleau V, Chauveau P, Lasseur C, Raffaitin C, Perlemoine C, Barthe N, et al. Glomerular filtration rate prediction using lean mass in unsuccessful in diabetic subjects. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006 Mar. 6;21(5):1443–1444.
88. Macdonald JH, Marcora SM, Jibani M, Roberts G, Kumwenda MJ, Glover R, et al. Bioelectrical impedance can be used to predict muscle mass and hence improve estimation of glomerular filtration rate in non-diabetic patients with chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006 Sep. 23;21(12):3481–3487.
89. Macdonald JH, Marcora SM, Kumwenda MJ, Jibani M, Roberts G, Glover R, et al. The relationship between estimated glomerular filtration rate, demographic and anthropometric variables is mediated by muscle mass in non-diabetic patients with chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006 Sep. 23;21(12):3488–3494.
90. Zaman T, Filipowicz R, Beddhu S. Implications and Importance of Skeletal Muscle Mass in Estimating Glomerular Filtration Rate at Dialysis Initiation. *Journal of Renal Nutrition*. 2013 May;23(3):233–236.
91. Pellé G, Branche I, Kossari N, Tricot L, Delahousse M, Dreyfus J-F. Is 3-Compartment Bioimpedance Spectroscopy Useful to Assess Body Composition in Renal Transplant Patients? *Journal of Renal Nutrition*. National Kidney Foundation, Inc.; 2013 Sep. 1;23(5):363–366.

### Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.