



**HAL**  
open science

# Évaluation de la fonction rénale par IRM dynamique de contraste : comparaison à la clairance de la clairance du $^{51}\text{Cr}$ -EDTA sur la cohorte de l'étude IREN

Benjamin Taton

## ► To cite this version:

Benjamin Taton. Évaluation de la fonction rénale par IRM dynamique de contraste : comparaison à la clairance de la clairance du  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA sur la cohorte de l'étude IREN. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01103436

**HAL Id: dumas-01103436**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01103436>**

Submitted on 14 Jan 2015

**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 de Bordeaux

Année 2014

Thèse n° 3141

THÈSE  
pour le  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification : Néphrologie

présentée et soutenue publiquement  
le 16 décembre 2014  
par

Benjamin TATON

né le 28 juillet 1978 à Charleville-Mézières

Évaluation de la fonction rénale  
par IRM dynamique de contraste  
Comparaison à la clairance urinaire  
du  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  sur la cohorte de l'étude IREN

---

Directeur de thèse : Pr. Christian COMBE

---

Jury :

M. Nicolas GRENIER	Professeur	Président
M. Thierry COLIN	Professeur	Examineur
M. Christian COMBE	Professeur	Examineur
M. Pierre MERVILLE	Professeur	Examineur
M. Renaud DE LA FAILLE	Docteur	Examineur
M. Yann LE BRAS	Docteur	Rapporteur



# Table des matières

<b>Table des matières</b>	<b>1</b>
<b>Remerciements</b>	<b>3</b>
<b>Notations et Abréviations</b>	<b>5</b>
<b>Introduction</b>	<b>7</b>
<b>1 Techniques usuelles d'évaluation de la fonction rénale</b>	<b>9</b>
1.1 Généralités . . . . .	9
1.2 Mesure de la clairance d'un traceur . . . . .	9
1.2.1 Principes généraux - principaux traceurs . . . . .	9
1.2.2 Réalisation pratique . . . . .	10
Clairance plasmatique . . . . .	11
Clairance urinaire . . . . .	12
1.3 Estimation par des formules . . . . .	12
1.3.1 Généralités . . . . .	12
1.3.2 Traceurs endogènes usuels . . . . .	13
Créatinine . . . . .	13
Cystatine C . . . . .	15
1.3.3 Principales formules . . . . .	15
Formule de Gault-Cockcroft . . . . .	15
Formule MDRD . . . . .	16
Formule CKD-EPI . . . . .	16
1.3.4 Choix d'une formule pour un cas particulier . . . . .	18
<b>2 Évaluation du DFG par l'imagerie</b>	<b>21</b>
2.1 Motivations . . . . .	21
2.2 Modèles proposés dans la littérature . . . . .	22
2.2.1 Modèle "cortico-médullaire" (Baumann et Rudin) . . . . .	22
2.2.2 Modèles compartimentaux . . . . .	22
Modèle de Rutland et Patlak (Hackstein) . . . . .	23
Modèles à deux compartiments (Annet, Sourbron) . . . . .	26

	Modèles à trois compartiments ou plus (Lee, Zhang) . . . . .	29
2.3	Modalités pratiques - Écueils techniques . . . . .	32
2.3.1	Acquisition des images . . . . .	32
2.3.2	Relation entre signal IRM et concentration de traceur . . . . .	32
2.3.3	Régions d'intérêt . . . . .	35
2.3.4	Fonction d'entrée . . . . .	36
2.3.5	Correction de mouvement . . . . .	37
2.3.6	Limites des modèles . . . . .	38
2.3.7	Toxicité des chélates de gadolinium . . . . .	39
<b>3</b>	<b>Étude IREN</b>	<b>43</b>
3.1	Objectif de l'étude . . . . .	43
3.2	Patients et méthodes . . . . .	43
3.2.1	Patients . . . . .	43
3.2.2	Estimations du DFG . . . . .	44
	Technique de référence . . . . .	44
	Évaluation par IRM . . . . .	44
3.2.3	Statistiques . . . . .	47
3.3	Résultats . . . . .	48
3.3.1	Population incluse . . . . .	48
3.3.2	Évaluation du DFG . . . . .	48
	Modèle sans prise en compte de la dispersion du bolus . . . . .	48
	Modèle avec prise en compte de la dispersion du bolus . . . . .	53
3.4	Discussion . . . . .	53
<b>A</b>	<b>Données et statistiques complémentaires</b>	<b>61</b>
A.1	Comparaison de la formule MDRD à la clairance du $^{51}\text{Cr}$ -EDTA . . . . .	61
A.2	Influence de l'hématocrite sur le calcul du DFG . . . . .	61
A.3	Influence du traitement par anti-calcineurine . . . . .	62
	<b>Bibliographie</b>	<b>65</b>

# Remerciements

J'adresse mes remerciements à M. le Pr. Christian Combe qui a su trouver ce sujet un peu atypique, mélange de néphrologie, d'imagerie médicale et de modélisation mathématique, et aussi pour le soutien inestimable et la confiance qu'il m'a accordés, dans ce travail et tout au long de ces années d'internat.

Je remercie M. le Pr. Nicolas Grenier, pour m'avoir confié ce projet, pour sa disponibilité et son aide dans sa réalisation, et enfin pour avoir accepté de présider le jury. J'espère que les résultats des travaux encore en cours seront à la hauteur de ses attentes.

Je remercie M. le Dr. Yann Le Bras qui, dans des délais très courts, a accepté d'être le rapporteur de ce manuscrit et d'apporter son regard de radiologue au jury de ma thèse.

Je remercie M. le Pr. Pierre Merville, pour son accueil dans son service et ses enseignements alors que je débutais l'internat, et pour sa contribution à l'étude IREN et au recrutement des patients dont les examens sont utilisées dans ce travail.

Je remercie M. le Pr. Thierry Colin qui a accepté d'apporter son expertise mathématique dans l'évaluation de ce travail et dont les travaux pourront, je l'espère, être mis à profit pour le poursuivre et mener à terme.

Enfin, je remercie M. le Dr. Renaud de la Faille, pour le soin et la rigueur qu'il a investi dans la validation et l'interprétation des données de l'étude IREN, et pour ses enseignements en physiologie rénale.

Bien évidemment je remercie mes Parents, ma famille et mes amis proches, tout particulièrement Hannah, Isaac, et David pour leur soutien inconditionnel au cours de ces longues années d'étude.

Je remercie aussi les médecins titulaires et tous mes chefs de clinique successifs qui pendant ces quatre ans d'internat m'ont accueilli dans leurs services respectifs et transmis avec bienveillance un peu de leur savoir. Je remercie tout particulièrement Lionel, Karine, Valérie, Adeline, Marion, Magalie, et Céline. Je remercie également l'ensemble de mes camarades internes avec lesquels j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler.

J'exprime également toute ma reconnaissance aux personnels du CHU de Bordeaux et du Centre Hospitalier de la Côte Basque avec lesquels j'ai eu la chance de travailler, avec une pensée toute particulière pour les secrétaires, aides-soignantes et infirmières du service ambulatoire de néphrologie et transplantation rénale. Qu'ils soient remerciés pour leur accueil, leur aide et leur soutien dans les situations difficiles.

Pour finir, je remercie les patients qui se sont prêtés aux examens dont les résultats sont analysés ici ou dont j'ai eu la charge. J'espère que ce travail leur sera un jour profitable.



# Notations et Abréviations

$\mathbf{a} * \mathbf{b}$  produit de convolution du signal  $a$  par le signal  $b$  :

$$(a * b)(t) = \int_{-\infty}^{\infty} a(\tau) \times b(t - \tau) d\tau.$$

**AIF(t)** fonction d'entrée (*arterial input function*), c'est-à-dire concentration du traceur au temps  $t$  dans l'aorte ou dans une artère de gros calibre supposée perfuser la région étudiée

**DFG** débit de filtration glomérulaire

$\mathbf{c}_A$  dans les modèles compartimentaux, concentration dans le compartiment  $A$

**Cl<sub>X</sub>** clairance de la substance  $X$

**FPR** flux plasmatique rénal

**Hct** hématocrite

$\mathbf{P}_X$  concentration plasmatique de la substance  $X$

$\mathbf{U}_X$  concentration urinaire de la substance  $X$

**IDMS** technique de référence pour le dosage de la créatinine plasmatique (*isotope dilution - mass spectrometry*)

**IRM** imagerie par résonance magnétique

$\mathbf{m}_z$  aimantation longitudinale – sous certaines conditions cette quantité ne dépend que de la valeur de  $T_1$  et peut être inversée pour retrouver la valeur de  $T_1$

$\dot{\mathbf{Q}}_X$  débit de la substance  $X$

$\mathbf{R}_1$  taux de relaxation longitudinale (par définition  $R_1 = \frac{1}{T_1}$ )

$\mathbf{r}_1$  relaxivité longitudinale du traceur (coefficient de proportionnalité qui relie l'accroissement de  $R_1$  à la concentration de gadolinium dans le tissu étudié)

$\mathbf{s}(t)$  et  $\mathbf{s}_0$  intensité du signal IRM au temps  $t$ , et en l'absence de produit de contraste

$\mathbf{T}_1$  temps de relaxation longitudinale du tissu considéré (ce temps est d'autant plus court que la concentration de gadolinium dans le tissu est élevée – il est de l'ordre de 500 à 1000 ms).

$\dot{\mathbf{V}}$  débit urinaire instantané

$\mathbf{v}_e$  dans les modèles compartimentaux, volume du compartiment tubulaire ( $e$  correspondant à extra-vasculaire et extra-cellulaire)

$\mathbf{v}_p$  dans les modèles compartimentaux, volume du compartiment plasmatique





# Introduction

Au quotidien, la fonction rénale est résumée au débit de filtration glomérulaire (DFG). Cette donnée est déterminante pour adapter le suivi et les thérapeutiques proposés aux patients des services de néphrologie.

Le plus souvent, l'estimation du DFG repose sur le dosage de la créatinine plasmatique et l'utilisation de formules validées sur de larges échantillons de population mais parfois inadaptées aux cas particuliers considérés.

Des techniques plus fiables ont été développées. Leur principe général est d'évaluer la cinétique de disparition d'une substance appelée traceur qui doit être éliminée uniquement au niveau du rein et par le seul mécanisme de la filtration glomérulaire. Ces techniques sont contraignantes pour les patients et la fiabilité des résultats dépend considérablement de la rigueur du recueil et de l'analyse des prélèvements biologiques. En outre, les résultats obtenus ne sont qu'un reflet global du fonctionnement rénal et ne fournissent aucune information sur la topographie d'éventuelles lésions.

A l'inverse, les techniques d'imagerie modernes fournissent en routine de très bonnes descriptions morphologiques des reins, mais ne permettent actuellement pas d'évaluer finement leur fonction. Pourtant, les propriétés pharmacocinétiques des produits de contraste communément utilisés en font des molécules adaptées à l'évaluation du DFG. Différentes techniques sont en cours de développement pour y parvenir.

Pour chacune d'elles, le rein est modélisé comme un ensemble de compartiments au sein de chacun desquels la concentration du traceur est supposée uniforme, et entre lesquels le traceur peut circuler. Les différents modèles proposés dans la littérature diffèrent par le nombre et la nature des compartiments, ainsi que par les hypothèses portant sur les flux du traceur entre ces compartiments. D'une manière générale l'un des paramètres qui quantifient ces transferts entre les compartiments correspond au DFG.

La formulation mathématique de cette description fournit une expression de la cinétique théorique du signal IRM en chaque point de l'organe exploré par l'imageur en fonction des paramètres du modèle. Les valeurs estimées de ces constantes sont alors définies comme celles qui minimisent la différence entre la cinétique théorique et celle qui est réellement observée.

Bien que séduisantes, ces techniques se heurtent à plusieurs écueils pratiques, impliquant toute la chaîne de traitement de l'information, de l'acquisition jusqu'à l'interprétation des résultats fournis par les modèles. La meilleure stratégie à utiliser reste encore objet de débats, principalement parce qu'aucune d'entre elle n'est pour l'instant suffisamment

validée pour être utilisée en pratique courante.

Le premier chapitre rappelle et décrit les méthodes usuelles de mesure ou d'estimation du débit de filtration glomérulaire. Le second chapitre est une revue de la littérature concernant les techniques de détermination du DFG par IRM dynamique de contraste : sa première partie décrit les modèles les plus classiques et leurs performances respectives, sa seconde partie reprend point par point les difficultés techniques susceptibles d'altérer les résultats. Le troisième chapitre présente et critique quelques résultats issus de l'étude IREN qui a été menée dans les services de radiologie et de néphrologie, transplantation et dialyse. Elle cherchait à comparer les performances d'un modèle particulier à la technique de référence actuelle au CHU de Bordeaux.

# Chapitre 1

## Techniques usuelles d'évaluation de la fonction rénale

### 1.1 Généralités

La filtration glomérulaire n'est pas la seule fonction du rein, mais est tout de même considérée comme la plus importante, et, sauf dans certains cas particuliers, le déclin de l'ensemble des fonctions rénales accompagne celui de la fonction d'excrétion. C'est donc en premier lieu ce paramètre qui guide au quotidien les décisions du néphrologue.

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est défini comme le volume d'urine primitive formé par l'ensemble des glomérules rénaux par unité de temps. Cette quantité n'est pas accessible à une mesure directe et différentes méthodes ont été développées pour tenter d'approcher sa valeur. Celles qui sont validées et utilisées en pratique clinique sont exposées dans ce chapitre. Les techniques exploitant l'imagerie, et plus spécifiquement l'IRM fonctionnelle rénale, sont abordées au chapitre suivant.

### 1.2 Mesure de la clairance d'un traceur

#### 1.2.1 Principes généraux - principaux traceurs

Avec ces techniques, le DFG est estimé comme la *clairance plasmatique* d'une substance exogène administrée au patient et appelée *traceur* [1]. Cette quantité correspond à la quantité virtuelle de plasma qui est entièrement épurée de cette substance par unité de temps, et s'exprime donc en mL/min.

Dans le cas général, l'élimination d'une substance quelconque peut résulter de l'action de plusieurs organes différents : le rein, mais aussi le foie, le système réticulo-endothélial. . . . Pour chacun de ces intervenants on distingue donc une clairance propre dont la clairance plasmatique totale est la somme. La clairance rénale d'une substance résulte elle-même de trois phénomènes qu'il n'est pas possible de distinguer en se basant uniquement sur les

dosages plasmatiques ou urinaires du traceur choisi : sa filtration glomérulaire, sa sécrétion et sa réabsorption tubulaire.

Deux stratégies sont possibles pour déterminer le débit de filtration glomérulaire à l'aide d'un traceur exogène :

1. la mesure de sa clairance plasmatique totale, par dosages itératifs dans le sang,
2. la mesure de sa clairance rénale (ou urinaire), par un ou des dosages concomitants dans le plasma et les urines.

Pour que ces techniques fournissent des résultats interprétables en termes de débit de filtration glomérulaire, deux conditions doivent être réunies :

- le traceur doit être éliminé exclusivement par le rein (sans quoi les techniques de clairance plasmatique sont inutilisables),
- cette élimination rénale doit résulter uniquement de la filtration glomérulaire, sans faire intervenir de mécanisme de sécrétion ou de réabsorption tubulaires.

Plusieurs traceurs ont été proposés :

- L'*inuline*, qui reste la molécule de référence, avec une élimination presque exclusivement rénale, uniquement par filtration glomérulaire. Son utilisation pose cependant les problèmes suivants : le dosage de l'inuline reste imprécis, il peut être perturbé chez les patients diabétiques.
- L'*éthylène-diamine-tétraacétate* marqué au chrome 51 ( $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ), dont l'élimination résulte presque exclusivement de la filtration glomérulaire. Son dosage repose sur la mesure de l'activité radioactive dans les échantillons biologiques prélevés, qui est plus précise que les techniques enzymatiques ou d'oxydo-réduction utilisées pour le dosage de l'inuline, mais nécessite l'infrastructure d'un service de médecine nucléaire. En France il s'agit probablement du traceur exogène le plus utilisé.
- Le *diéthylène-triamino-pentaacétate* marqué par du technetium 99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ ), dont la cinétique d'élimination est similaire à celle du  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ . Ce composé est cependant instable de sorte que le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  s'en dissocie et peut se lier aux protéines plasmatiques et ainsi fausser les mesures. Il est possible de déterminer la fraction de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  fixée aux protéines et de corriger les mesures en conséquence. Ces précautions prises, les mesures de DFG qui utilisent ce traceur sont superposables à celles obtenues avec l'inuline ou le  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ .
- Enfin, le *iothalamate* marqué à l'iode 123 ( $^{123}\text{I-iothalamate}$ ), dont l'utilisation est limitée par une sécrétion tubulaire similaire à celle de la créatinine. La formule MDRD très couramment utilisée pour estimer le DFG (voir section 1.3) a été validée en utilisant des mesures de DFG réalisées avec le iothalamate.

## 1.2.2 Réalisation pratique

La clairance du traceur peut être déterminée par des techniques qui diffèrent par la façon dont est modélisée sa cinétique de distribution et d'élimination par l'organisme.

### Clairance plasmatique

**Techniques avec perfusion continue.** En perfusion avec un débit continu de traceur  $\dot{Q}_{\text{Traceur}}$ , la concentration plasmatique du traceur se stabilise à une valeur notée  $P_{\text{Traceur}}$ . Dans l'hypothèse d'une élimination purement rénale et par filtration glomérulaire, le DFG peut être estimé par la relation :

$$\text{DFG} = \frac{\dot{Q}_{\text{Traceur}}}{P_{\text{Traceur}}}. \quad (1.1)$$

Cette relation n'est que l'expression mathématique de l'égalité des entrées et des sorties lorsque l'état d'équilibre est atteint.

Cette technique nécessite donc de poursuivre l'administration continue du traceur aussi longtemps que nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre. Cette durée dépend de la fonction rénale, est difficile à prévoir à l'avance, et plusieurs prélèvements sanguins sont nécessaires pour s'assurer de la stabilisation de la concentration du traceur. Ce délai peut être réduit par l'injection initiale d'un bolus de traceur, mais la quantité à administrer est difficile à choisir sans connaissance préalable de la fonction rénale.

**Techniques avec injection unique.** D'autres méthodes moins contraignantes ont été développées. Elles reposent sur l'étude de la cinétique de la concentration plasmatique du traceur après une injection unique suffisamment rapide pour être considérée comme instantanée. La clairance du traceur est calculée par la relation :

$$Cl_{\text{Traceur}} = \frac{Q_{\text{Traceur}}^0}{\int_0^{+\infty} P_{\text{Traceur}}(t) dt}, \quad (1.2)$$

où  $Q_{\text{Traceur}}^0$  désigne la quantité de traceur injectée à  $t = 0$ . Cette équation est obtenue par simple intégration de la définition de la clairance entre l'injection du traceur et son élimination complète de l'organisme. La difficulté réside alors dans l'évaluation du dénominateur (l'aire sous la courbe représentative de la concentration plasmatique du traceur en fonction du temps). Le choix de la méthode est un compromis entre les contraintes et le nombre de prélèvements sanguins requis d'une part, et la précision souhaitée d'autre part.

Une grande proportion des techniques proposées font l'hypothèse d'une cinétique d'évolution en deux phases :

1. rapide, de distribution du traceur dans le compartiment extracellulaire,
2. plus lente, d'élimination du traceur par filtration glomérulaire.

Dans une modélisation bi-compartimentale (qui n'est valide qu'en l'absence d'œdème ou de troisième secteur), la concentration plasmatique du traceur s'exprime comme la somme de deux exponentielles dont la pondération et les constantes de temps dépendent des caractéristiques des compartiments et de leurs échanges mutuels.

Pour des prélèvements suffisamment tardifs, l'effet de la distribution du traceur peut être négligé et la décroissance de sa concentration plasmatique résulte presque uniquement

de son élimination rénale. La clairance du traceur est dans un premier temps évaluée en ne tenant compte que de ce second terme. L'évaluation est alors affinée avec l'ajout de termes correctifs déterminés empiriquement.

### Clairance urinaire

La mesure de la clairance urinaire du traceur exploite des mesures simultanées de sa concentration plasmatique et de son débit urinaire  $U_{\text{Traceur}} \times \dot{V}$ . Le DFG est alors obtenu par la relation :

$$\text{DFG} = \frac{U_{\text{Traceur}} \times \dot{V}}{P_{\text{Traceur}}}. \quad (1.3)$$

En pratique la mesure du débit instantané d'urine  $\dot{V}$  est impossible, les dosages sont donc réalisés sur des intervalles de temps réduits débutant vessie vide et se terminant par une vidange vésicale complète. Le dosage plasmatique du traceur est réalisé au milieu de l'intervalle de recueil. Le protocole utilisé au CHU de Bordeaux est présenté à la figure 1.1.

## 1.3 Estimation par des formules

### 1.3.1 Généralités

Les techniques décrites à la section 1.2 permettent d'obtenir une évaluation fiable du débit de filtration glomérulaire. Leur utilisation reste cependant limitée, principalement en raison des contraintes liées à la réalisation de prélèvements itératifs échelonnés sur plusieurs heures, qui ne peuvent être réalisés que dans des services spécialisés, le plus souvent habilités à manipuler des isotopes radioactifs. Dans certaines situations (jeune enfant, incontinence urinaire, uropathie obstructive...) les recueils urinaires sont difficiles à obtenir de sorte que l'évaluation de la clairance urinaire est rendue hasardeuse. Pour toutes ces raisons, ces techniques se prêtent mal au suivi de routine des patients. Des méthodes moins contraignantes ont donc été développées pour s'y substituer.

Ces évaluations du DFG s'appuient sur le dosage plasmatique d'un (plus rarement de plusieurs) traceur(s) endogène(s), dont la production par l'organisme est supposée constante. Le DFG est alors *estimé* par des formules mathématiques qui font intervenir la concentration plasmatique du traceur et d'autres paramètres qui caractérisent le sujet dont la fonction rénale doit être estimée.

Le principe général utilisé pour construire les formules d'estimation du DFG est détaillé dans [2]. Il consiste à :

1. Sélectionner les déterminants extra-rénaux de la concentration plasmatique du (des) traceur(s) utilisé(s) à prendre en compte, et proposer différentes formules supposées relier ces facteurs ainsi que le DFG à la concentration plasmatique du (des) traceur(s) choisi(s).
2. Choisir deux cohortes de patients extraits d'une même population. La première servira à déterminer par diverses techniques de régression les coefficients de la formule

proposée à l'étape 1. La seconde servira de cohorte de validation pour évaluer les performances de la formule une fois les paramètres déterminés. Ces deux populations doivent être représentatives de la population dans laquelle la formule sera utilisée, mais être distinctes.

3. Mesurer le DFG par une *technique de référence* (clairance plasmatique ou urinaire de traceurs exogènes), et évaluer les concentrations des molécules utilisées dans la formule, idéalement par des *méthodes standardisées* qui permettent de les calibrer par rapport à des techniques de référence.
4. Dans la cohorte de développement, effectuer une régression "pas à pas" pour intégrer progressivement l'ensemble des facteurs dont la contribution à la variabilité du DFG dans la population est significative et déterminer les coefficients qui leur sont associés.
5. Enfin, évaluer les performances de la formule construite aux étapes précédente sur la cohorte de validation.

Cette stratégie a été mise en œuvre pour le développement des formules MDRD et CKD-EPI qui sont décrites plus loin et sont couramment utilisées en pratique clinique.

### 1.3.2 Traceurs endogènes usuels

#### Créatinine

Dans l'écrasante majorité de cas, la traceur retenu est la *créatinine* dont le métabolisme est décrit en détail par Wyss *et al.* [3]. Il s'agit d'un produit de dégradation de la *créatine*. Cette dernière molécule est synthétisée par le foie, et plus marginalement les reins et le pancréas, puis libérée dans le plasma. Elle est alors internalisée pour se localiser principalement au niveau du cerveau et surtout des cellules musculaires striées squelettiques ou cardiaques qui représentent 90% des stocks. Elle y assure des fonctions intracellulaires de stockage et de transport d'énergie et peut être dégradée par cyclisation en créatinine dont elle semble être la seule source dans l'organisme. *In vitro*, cette conversion est spontanée et réversible et son point d'équilibre dépend du pH et de la température : la cyclisation est favorisée par une température élevée et l'acidification du milieu. *In vivo*, cette réaction semble irréversible.

D'un point de vue quantitatif, on estime que l'organisme d'un homme de 70 kg contient environ 120 g de créatine, dont 2 g (soit environ 1.7%) sont dégradés en créatinine quotidiennement. Ces quantités sont sujettes à une grande variabilité inter-individuelle. Elles dépendent notamment de l'âge, du sexe, de la masse musculaire et de l'état nutritionnel du sujet. En revanche, pour un même individu la masse musculaire fluctue habituellement peu et lentement de sorte que, en dehors d'apports alimentaires, la production de créatinine peut être supposée invariante au cours du temps pour un individu donné.

Le taux plasmatique de créatinine résulte donc d'un état d'équilibre entre sa production supposée stable et sa clairance totale. En situation physiologique, l'hypothèse d'une élimination exclusivement rénale par filtration glomérulaire isolée est raisonnable et l'approximation du DFG par la clairance de la créatinine reste satisfaisante. L'estimation de



cette dernière quantité peut alors faire appel à des formules voisines de l'équation 1.1 pour lesquelles le taux de production de créatinine est estimé pour chaque individu en fonction de ses caractéristiques démographiques : âge, sexe, origine ethnique... (formule de Gault et Cockcroft [4]).

En réalité, la clairance de la créatinine n'est pas exclusivement rénale : une partie est excrétée par le tube digestif puis dégradée par la flore commensale. De même, la clairance rénale résulte partiellement d'un phénomène de sécrétion tubulaire et pas seulement de la filtration glomérulaire. La part de ces deux phénomènes dans l'élimination de la créatinine est d'autant plus importante que le DFG est altéré. En outre, elle peut être perturbée par différentes substances : les traitements antibiotiques diminuent la dégradation de la créatinine par la flore digestive, le triméthoprim ou la cimétidine réduisent la sécrétion tubulaire par inhibition compétitive. En conséquence, l'estimation du DFG par la clairance de la créatinine conduit à une surestimation d'autant plus importante que le DFG est faible et qui varie suivant les traitements administrés au patient.

De manière pragmatique, plutôt que de calculer la clairance de la créatinine, il est possible d'estimer directement le DFG à partir de la créatininémie en intégrant aux formules divers facteurs extra-rénaux qui influencent sa concentration. Les équations les plus communément utilisées et leur construction sont décrites à la section 1.3.3.

Pour compliquer encore la situation, jusqu'à une période récente, les performances des techniques de dosage de la créatinine étaient non standardisées. Historiquement elles utilisaient la *technique colorimétrique de Jaffe* : la mise en présence d'acide picrique et de créatinine en milieu alcalin conduit à la formation de complexes rouge-orangés. L'intensité de la coloration est directement proportionnelle à la concentration du complexe. Malheureusement, sur des échantillons biologiques, cette technique est peu spécifique et de nombreuses substances peuvent participer à la réaction (protéines, glucose,  $\alpha$ -cétoglutarate, acide ascorbique, céphalosporines...), ou amplifier ou masquer (bilirubine) la coloration. L'erreur qui en résulte peut atteindre 20%. Les techniques dites *de Jaffe compensées* consistent à éliminer autant que faire se peut les molécules sources d'interférence, et notamment la bilirubine.

Des *techniques enzymatiques* plus spécifiques, mais aussi plus coûteuses, ont été développées. Elles consistent en une chaîne de réactions enzymatiques qui, partant du composé à doser, aboutissent à une substance détectable par spectro-photométrie. Malgré leurs meilleures performances, et en raison de leur coût, ces techniques restent peu utilisées.

La technique de référence pour le dosage de la créatinine est appelée *dilution isotopique - spectrométrie de masse* (IDMS) : une quantité connue de créatinine marquée avec un isotope stable ( $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ) est ajoutée à l'échantillon. La créatinine totale (native et marquée) est séparée des autres substances par diverses techniques (résines échangeuses d'ions, chromatographie...), puis les proportions relatives des deux formes de créatinine sont déterminées par spectrométrie de masse. Connaissant la concentration de la créatinine marquée, cela permet de déterminer la concentration de créatinine native [5]. La technique IDMS est lourde et coûteuse de sorte que son usage n'est pas envisageable en pratique courante. Elle peut en revanche servir de référence pour corriger les techniques colorimétriques ou enzymatiques utilisées en routine (on parle alors de techniques "traçables IDMS"). Les

sociétés savantes recommandent d'optimiser les performances de ces techniques d'usage courant lorsque le taux de créatinine vaut 88.4  $\mu\text{mol/L}$  (1.0 mg/dL). Cette valeur correspond à un DFG de 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> dans une population de femmes caucasiennes de 60 ans. Elle doit donc permettre de dépister l'entrée dans la maladie rénale chronique de stade 3A [6].

La technique actuellement utilisée au CHU de Bordeaux est une technique de Jaffe compensée traçable IDMS.

## Cystatine C

La cystatine C est une protéine de bas poids moléculaire qui est sécrétée par toutes les cellules nucléées de l'organisme à un taux constant. Elle est éliminée par filtration glomérulaire, puis presque intégralement métabolisée par les cellules tubulaires rénales. La synthèse de cystatine C serait très peu variable : sa sécrétion serait indépendante de l'âge, du sexe, de la masse musculaire, des apports alimentaires. En revanche, sa production semble modifiée en cas de dysthyroïdie ou de corticothérapie à fortes doses.

Malgré ces limitations, cette substance peut donc être un bon traceur endogène, dans des circonstances où la créatininémie est mise en défaut, par exemple dans les cas de dénutrition, de déficit musculaire important ou chez le sujet âgé. Il convient de noter qu'il n'existe pour l'instant pas de technique de référence clairement reconnue pour le dosage de la cystatine C. Comme pour la créatinine, diverses formules peuvent être développées pour estimer directement le DFG connaissant sa concentration plasmatique. Deux d'entre elles sont décrites au paragraphe 1.3.3.

### 1.3.3 Principales formules

#### Formule de Gault-Cockcroft

La première formule a été proposée par Gault et Cockcroft en 1976. Elle a été déterminée par régression sur les dosages de créatininurie des 24h pour 249 patients, presque exclusivement de sexe masculin. En pratique la formule évalue la production quotidienne de créatinine en fonction de l'âge, du poids et du sexe. Cette quantité est alors rapportée à la concentration plasmatique pour obtenir la clairance de créatinine qui s'exprime finalement sous la forme :

$$Cl_{\text{Créatinine}} = K \times \text{poids (kg)} \times \frac{140 - \hat{\text{Age}} (\text{ans})}{P_{\text{Créatinine}}}, \quad (1.4)$$

avec  $K = 1.23$  pour l'homme, ou 1.04 pour la femme.

La formule n'évalue donc pas directement le DFG, mais la clairance de la créatinine qui est susceptible d'en différer significativement, notamment en situation d'insuffisance rénale, dans laquelle il existe une sécrétion tubulaire ainsi qu'un métabolisme extra-rénal accru. Cette estimation de la fonction rénale a été supplantée par les formules présentées aux paragraphes suivants.

### Formule MDRD

C'est probablement la formule la plus utilisée actuellement. Elle a été conçue pour calculer le DFGe indexé à la surface corporelle du patient. Il s'exprime donc en mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. La technique de référence utilisée pour la mesure du DFG était la clairance urinaire du <sup>125</sup>I-iothalamate. La cohorte de patients qui a servi au développement et à la validation de la formule est celle de l'étude "Modification of Diet in Renal Disease" (MDRD), qui étudiait l'impact du régime hypoprotidique et du contrôle tensionnel sur l'évolution de la fonction rénale. Elle comportait 1628 patients, tous porteurs d'une insuffisance rénale chronique, avec un DFG mesuré moyen de 39.8±21.2 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

En réalité il existe trois versions de la formule MDRD. La première a été développée en 1999 et comportait six variables [7] :

$$\text{DFGe} = K_{\text{Sexe}} \times K_{\text{Ethnie}} \times 170 \times P_{\text{Créatinine}}^{-0.999} \times \hat{\text{Age}}^{-0.176} \times P_{\text{Urée}}^{-0.170} \times P_{\text{Albumine}}^{0.318}, \quad (1.5)$$

où  $K_{\text{Sexe}}$  et  $K_{\text{Ethnie}}$  désignent des constantes adaptées respectivement en fonction du sexe (1 chez l'homme, 0.762 pour la femme) et de l'origine ethnique du patient (1.18 chez les sujets afro-américains, 1 sinon). L'ensemble des concentrations sont ici exprimées en mg/dL.

Cette formule a secondairement été simplifiée pour revenir à quatre variables, puis mise à jour en 2006, pour prendre en compte la mise en place des techniques de calibration du dosage de la créatinine par rapport à la technique IDMS [8]. La formule qui en résulte et qui est toujours utilisée actuellement s'écrit :

$$\text{DFGe} = K_{\text{Sexe}} \times K_{\text{Ethnie}} \times 175 \times P_{\text{Créatinine}}^{-1.154} \times \hat{\text{Age}}^{-0.203}, \quad (1.6)$$

les concentrations étant toujours exprimées en mg/dL, avec  $K_{\text{Sexe}} = 0.742$  chez la femme ou 1 chez l'homme, et  $K_{\text{Ethnie}} = 1.212$  chez les sujets afro-américains ou 1 chez les autres. De même que pour les formules antérieures, le DFGe est ici encore indexé à la surface corporelle du patient.

La cohorte de développement étant constituée de patients insuffisants rénaux, la formule a une nette tendance à sous-estimer la fonction rénale pour des sujets dont le DFG mesuré est supérieur à 60 à 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. En conséquence il est recommandé de ne pas fournir d'évaluation précise du DFG dans cette situation, mais la simple indication DFG>60 ou DFG>90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

L'autre limitation de la formule est la dispersion (*precision* dans la littérature anglo-saxonne) des valeurs de DFG calculées dans la population pour un même DFG mesuré. Cette variabilité excessive est attribuée aux déterminants extra-rénaux de la créatininémie que la formule ne prend pas en compte.

### Formule CKD-EPI

Cette formule a été développée en 2009 pour corriger le biais de la formule MDRD chez les sujets dont le DFG était supérieur à 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> [9]. Les cohortes utilisées pour le développement et la validation des formules étaient issues du regroupement

de 26 études distinctes totalisant 8254 (développement de la formule) et 3896 patients (validation) pour chacun desquels le DFG avait été mesuré par la clairance de marqueurs exogènes, avec des dosages de créatinine plasmatique qui pouvaient être recalibrés par rapport à la technique IDMS. Le DFG mesuré moyen dans cette population était de  $68 \pm 40$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Outre la créatininémie, les variables finalement retenues dans la formule sont l'âge, le sexe, et l'origine ethnique (sujet à peau noire *vs.* autre origine). Le DFG est calculé de deux manières différentes selon que la créatininémie se situe en dessous ou au dessus d'un seuil qui dépend du sexe du sujet (0.7 mg/dL pour la femme, 0.9 mg/dL pour l'homme) :

Caractéristiques	$P_{\text{Créatinine}}$ (mg/dL)	Formule
Sujet à peau noire :		
femme	$\leq 0.7$	$166 \times \left(\frac{P_{\text{Créatinine}}}{0.7}\right)^{-0.329} \times 0.993^{\text{Âge}}$
	$> 0.7$	$166 \times \left(\frac{P_{\text{Créatinine}}}{0.7}\right)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Âge}}$
homme	$\leq 0.9$	$163 \times \left(\frac{P_{\text{Créatinine}}}{0.9}\right)^{-0.411} \times 0.993^{\text{Âge}}$
	$> 0.9$	$163 \times \left(\frac{P_{\text{Créatinine}}}{0.9}\right)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Âge}}$
Autre origine ethnique :		
femme	$\leq 0.7$	$144 \times \left(\frac{P_{\text{Créatinine}}}{0.7}\right)^{-0.329} \times 0.993^{\text{Âge}}$
	$> 0.7$	$144 \times \left(\frac{P_{\text{Créatinine}}}{0.7}\right)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Âge}}$
homme	$\leq 0.9$	$141 \times \left(\frac{P_{\text{Créatinine}}}{0.9}\right)^{-0.411} \times 0.993^{\text{Âge}}$
	$> 0.9$	$141 \times \left(\frac{P_{\text{Créatinine}}}{0.9}\right)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Âge}}$

Deux autres formules exploitant le dosage de la cystatine C, isolément ou en association à celui de la créatinine, ont été proposées en 2012 [10]. La cohorte utilisée pour développer et valider ces équations comportaient 5352 sujets, avec un DFG mesuré moyen de  $69 \pm 39$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> pour une plage de valeurs allant de 5 à 198 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Cette population ne comportait pas de patient transplanté rénal. Les équations proposées ont été développées selon la même technique que les équations précédentes, et se présentaient donc sous une forme voisine. L'équation qui prend en compte à la fois la créatinine et la cystatine C s'écrit :

Sexe	$P_{\text{Créatinine}}$ (mg/dL)	$P_{\text{Cystatine}}$ (mg/L)	Formule
Femme	$\leq 0.7$	$\leq 0.8$	$K \times 130 \times \left(\frac{P_{\text{Créatinine}}}{0.7}\right)^{-0.248} \times \left(\frac{P_{\text{Cystatine}}}{0.8}\right)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Age}}$
		$> 0.8$	$K \times 130 \times \left(\frac{P_{\text{Créatinine}}}{0.7}\right)^{-0.248} \times \left(\frac{P_{\text{Cystatine}}}{0.8}\right)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}}$
	$> 0.7$	$\leq 0.8$	$K \times 130 \times \left(\frac{P_{\text{Créatinine}}}{0.7}\right)^{-0.601} \times \left(\frac{P_{\text{Cystatine}}}{0.8}\right)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Age}}$
		$> 0.8$	$K \times 130 \times \left(\frac{P_{\text{Créatinine}}}{0.7}\right)^{-0.601} \times \left(\frac{P_{\text{Cystatine}}}{0.8}\right)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}}$
Homme	$\leq 0.9$	$\leq 0.8$	$K \times 135 \times \left(\frac{P_{\text{Créatinine}}}{0.9}\right)^{-0.207} \times \left(\frac{P_{\text{Cystatine}}}{0.8}\right)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Age}}$
		$> 0.8$	$K \times 135 \times \left(\frac{P_{\text{Créatinine}}}{0.9}\right)^{-0.207} \times \left(\frac{P_{\text{Cystatine}}}{0.8}\right)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}}$
	$> 0.9$	$\leq 0.8$	$K \times 135 \times \left(\frac{P_{\text{Créatinine}}}{0.9}\right)^{-0.601} \times \left(\frac{P_{\text{Cystatine}}}{0.8}\right)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Age}}$
		$> 0.8$	$K \times 135 \times \left(\frac{P_{\text{Créatinine}}}{0.9}\right)^{-0.601} \times \left(\frac{P_{\text{Cystatine}}}{0.8}\right)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}}$

avec  $K = 1.08$  chez les sujets à peau noire, et  $K = 1$  dans les autres cas.

Sur la cohorte de validation, cette dernière équation était plus performante que les formules utilisant la créatininémie et la cystatinémie séparément. Le biais moyen était superposable pour les trois formules (+3.9 contre 3.7 et 3.4 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> respectivement), mais la variabilité était significativement réduite pour la formule qui exploitait simultanément les deux dosages : distance inter-quartiles de 13.5 contre 15.4 et 16.4 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Dans la population étudiée, cela correspondait à une proportion de patients pour lesquels le DFG estimé sortait d'un intervalle de 30% autour de la valeur mesurée de 8.5% contre 12.8% pour la formule avec créatinine seule et 14.1% pour la formule avec cystatine C seule.

### 1.3.4 Choix d'une formule pour un cas particulier

Il n'existe pas de règle communément admise pour guider le choix d'une formule. Les équations décrites aux paragraphes précédents ont été évaluées et adaptées pour différentes populations, donnant lieu à des variantes potentiellement utiles dans les situations particulières considérées (patients transplantés, patients cirrhotiques, ou diabétiques, sujets âgés, patients d'origine asiatique...).

En situation de dépistage, les recommandations officielles préconisent d'utiliser la formule CKD-EPI de 2009 basée sur la créatininémie (laquelle doit être dosée selon une méthode calibrée avec la technique IDMS) [11]. Chez les patients dont le DFG serait estimé entre 45 et 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> avec la technique précédente, et qui ne présenteraient par ailleurs pas de signe en faveur de lésions rénales (albuminurie, hématurie, troubles hydro-électrolytiques évocateurs de tubulopathie, lésions histologiques à la biopsie...) les mêmes recommandations préconisent d'évaluer la fonction rénale à l'aide de l'une des formules CKD-EPI de 2012 faisant intervenir la cystatinémie. Dans les cas difficiles, par défini-

tion plus rares, le recours aux mesures de clairance plasmatique ou urinaires de traceurs exogènes reste justifié.

Le cas particulier des patients transplantés rénaux à été étudié dans plusieurs études dont les résultats sont discordants [12]. Globalement, la formule MDRD est peu satisfaisante, plaçant moins de 80% des patients dans un intervalle de  $\pm 30\%$  autour de la valeur de référence. L'intérêt de la formule CKD-EPI basée sur la créatinine seule en comparaison à la formule MDRD n'est qu'inconstamment retrouvé dans les études sur la question. Dans la plus récente [13] les performances des formules MDRD (2006) [8] et CKD-EPI (créatinine seule [9]) ont été évaluées avec comme technique de référence la mesure de la clairance d'un traceur exogène (inuline pour 488 patients,  $^{125}\text{I}$ -iothalamate pour les 337 autres). Les auteurs démontrent que, dans leur population d'étude, la formule MDRD fournit de meilleurs résultats que la formule CKD-EPI (biais moyen de +2 contre +6 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), notamment pour les DFG entre 60 et 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (biais moyen de -2 contre +5 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)<sup>1</sup>. Les deux formules surestiment notablement le DFG, probablement en raison d'une perte de masse musculaire au profit de la masse grasse favorisée par les traitements immunosuppresseurs. L'intérêt du dosage de la cystatine C pour s'affranchir des déterminants extrarénaux de la créatininémie n'est pour l'instant pas démontré. Certains résultats semblent encourageants, mais nécessitent une confirmation et restent d'interprétation difficile en l'absence de technique de dosage standardisée.

En attendant ces évolutions, et sauf cas particulier dans lequel la créatininémie seraient manifestement non fiable (dénutrition majeur, âge extrême, myopathie. . .) il semble donc légitime de privilégier la formule MDRD chez les patients transplantés.

---

1. La même surestimation par la formule MDRD a été retrouvée dans la population recrutée dans l'étude IREN qui est décrite au chapitre 3 (voir annexe A.1)

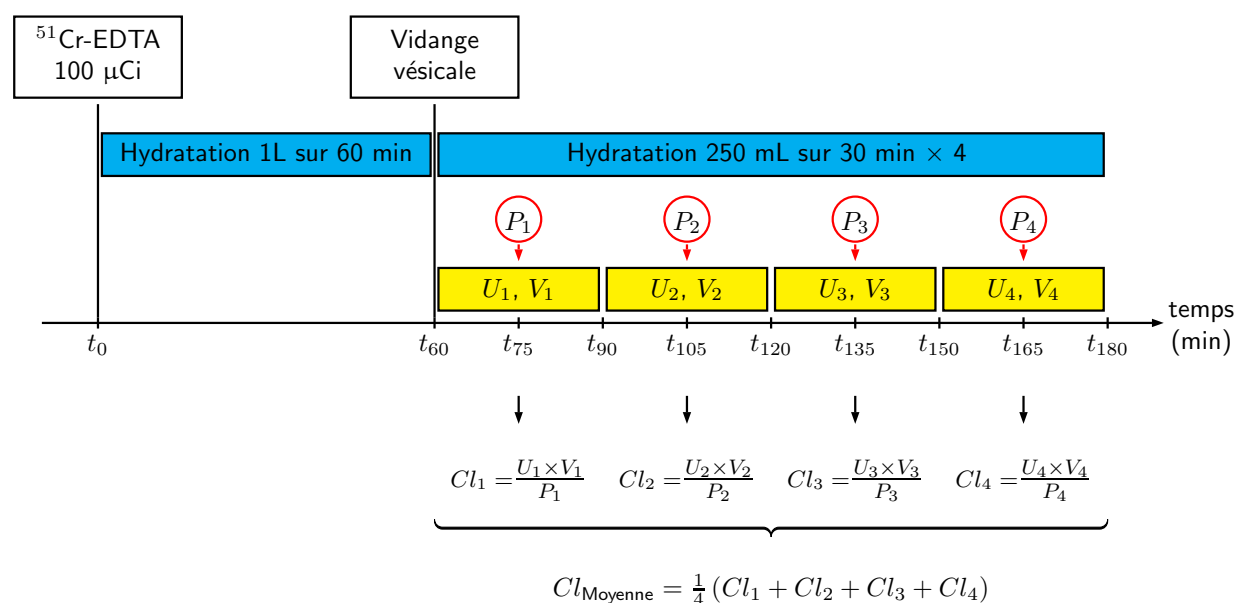


FIGURE 1.1: Protocole de mesure de la clairance du  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  dans l'étude IREN : chaque patient recevait une injection de 100  $\mu\text{Ci}$  de  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  à  $t_0$ . Pendant 1h il recevait une hydratation *per os* de 1L. A  $t = 60$  min, il lui était demandé de vidanger sa vessie, puis 4 recueils d'urine successifs étaient réalisés sur des périodes de 30 minutes pour évaluation de la diurèse ( $V$ ) et du taux urinaire ( $U$ ) de  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ . Au milieu de chaque période, le taux plasmatique ( $P$ ) de  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  était dosé par un prélèvement sanguin. Pendant chaque période il était demandé au patient de boire 250 mL d'eau. La clairance de  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  était calculée comme la moyenne des clairances calculées déterminées séparément sur chacune des 4 périodes

# Chapitre 2

## Évaluation du DFG par l'imagerie

### 2.1 Motivations

Les méthodes d'estimation de la fonction rénale décrites au chapitre précédent sont limitées :

- par les contraintes techniques et logistiques liées aux prélèvements sanguins et urinaires itératifs requis pour les mesures de clairance de traceurs,
- parce que les formules validées dans de grands échantillons de population s'appliquent mal à certains cas particuliers et se généralisent difficilement en dehors des populations cibles.

Ces techniques apportent une évaluation globale du débit de filtration glomérulaire mais ne fournissent pas de cartographie fonctionnelle des reins. En plus du guidage d'éventuelles biopsies, cette information pourrait avoir une valeur diagnostique ou pronostique qui reste pour l'instant inconnue.

A l'opposé des techniques précédemment évoquées, la tomодensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique apportent des descriptions anatomiques d'une grande précision. Elles ne produisent en revanche pour l'instant qu'une information fonctionnelle limitée.

Dans le contexte de la neuroimagerie et de l'imagerie des tumeurs par IRM, des séquences d'acquisition sophistiquées ont été développées et produisent des cartographies de la vascularisation des structures d'intérêt. Les mécanismes physiologiques à l'œuvre dans le rein sont d'une nature voisine : ils impliquent la circulation de fluides entre différentes structures anatomiques. Les techniques évoquées plus haut semblent donc largement transposables à l'imagerie rénale [14].

En effet, les produits de contraste utilisés en routine en tomодensitométrie ou en IRM ont des propriétés pharmacocinétiques superposables à celles de l'inuline, l'EDTA ou le DTPA [15]. Ils peuvent donc être utilisés comme traceurs au sens défini au paragraphe 1.2.1 et leurs concentrations tissulaires être évaluées à partir de l'imagerie.

Parallèlement, la distribution du traceur dans les tissus peut être décrite par différents jeux d'équations qui impliquent des grandeurs physiologiques d'intérêt, notamment le DFG. Les valeurs de ces paramètres peuvent être tirées de ces relations en exploitant les données



fournies par les imageurs.

## 2.2 Modèles proposés dans la littérature

### 2.2.1 Modèle “cortico-médullaire” (Baumann et Rudin)

Dans cette première approche, les auteurs proposent de définir deux régions dans le rein, l'une au sein du cortex rénal et l'autre dans la médullaire. Les concentrations tissulaires du gadolinium dans deux régions (respectivement notées  $c_c$  et  $c_m$ ) sont supposées reliées par la formule suivante [16] :

$$\frac{dc_m}{dt}(t) = k_{Cl} \times c_c, \quad (2.1)$$

dans laquelle le coefficient  $k_{Cl}$  peut être interprété comme un reflet de la clairance du traceur, donc de la fonction rénale. Sa valeur est obtenue par régression en utilisant les concentrations tissulaires de gadolinium dans les régions d'intérêt sélectionnées pendant les premières secondes et jusqu'à une minute après l'administration.

Dans une étude ultérieure sur des rats hypertendus, la même équipe confirme la corrélation entre ce coefficient et le DFG mesuré par clairance de l'inuline ( $r=0.79$ ) [17]. L'interprétation clinique de ce nouveau paramètre  $k_c$  reste cependant difficile car elle ne correspond à aucune valeur d'usage courant. Par ailleurs, dans les deux études, le signal IRM est analysé dans des régions corticale et médullaire choisies arbitrairement, sur une seule coupe du rein étudié. L'influence du choix de ces régions d'intérêt n'a pas été évaluée, et il est probable que les résultats de la technique proposée soit variables si la filtration glomérulaire est assurée de façon hétérogène par le parenchyme rénal.

Sur le plan théorique par ailleurs, résumer la filtration glomérulaire à un transfert des solutés du cortex vers la médullaire semble simpliste, et rend prudent quant à l'interprétation des chiffres fournis par cette technique.

### 2.2.2 Modèles compartimentaux

La plupart des techniques destinées à estimer le DFG à l'aide de l'imagerie exploitent une représentation dans laquelle le traceur circule entre des volumes appelés *compartiments* où sa concentration est supposée homogène. Le flux  $\dot{Q}_{A \rightarrow B}$  du traceur d'un compartiment  $A$  à un autre compartiment  $B$  est supposé caractérisé par un coefficient constant noté  $k_{A \rightarrow B}$ . Il s'exprime à chaque instant  $t$  sous la forme :

$$\dot{Q}_{A \rightarrow B}(t) = k_{A \rightarrow B} \times c_A(t), \quad (2.2)$$

où  $c_A$  désigne la concentration du traceur dans le compartiment d'origine  $A$ . Dans le cas de flux convectifs, comme en ce qui concerne le transport du gadolinium dans le sang ou au travers de la membrane de filtration glomérulaire, le coefficient  $k_{A \rightarrow B}$  correspond au débit du fluide porteur du compartiment  $A$  vers le compartiment  $B$ .

Sous ces hypothèses, la réponse du système est :

- *linéaire*, c'est-à-dire proportionnelle à la quantité de traceur administrée,
- *stationnaire* (pour deux administrations identiques décalées dans le temps, les deux réponses du système seront identiques, séparées dans le temps par la même durée que les deux injections du traceur).

Le comportement du système est alors complètement caractérisée par sa *réponse impulsionnelle* : il s'agit de la réponse (théorique) du système pour une entrée de traceur (théorique elle aussi) unitaire et concentrée à l'instant initial [18, 19]. Pour chaque compartiment, la concentration du traceur pour une entrée arbitraire s'exprime alors simplement comme le *produit de convolution* du signal d'entrée avec sa réponse impulsionnelle.

La réponse impulsionnelle de chaque compartiment peut être exprimée en fonction des coefficients  $k$ , des volumes respectifs des compartiments, et éventuellement d'autres paramètres spécifiques au modèle utilisé (délai d'arrivée ou de sortie du produit de contraste dans le compartiment, hématoците. . .).

Le principe général du calcul du DFG (et d'une façon générale de l'ensemble des paramètres d'un modèle donné) par l'intermédiaire de l'IRM fonctionnelle rénale est décrit à la figure 2.1 : au sein d'une région d'intérêt, ou individuellement voxel par voxel, les données fournies par les imageurs permettent de calculer la concentration tissulaire du produit de contraste. La mise en adéquation du modèle choisi (c'est-à-dire de la réponse prédite par le modèle connaissant la courbe de concentration artérielle du traceur) avec ces données, en faisant varier les paramètres du modèle, fournit une estimation de chacun d'eux, et notamment du DFG pour chaque région considérée [20, 21]. Si le traitement est effectué voxel par voxel, le résultat obtenu est une cartographie fonctionnelle du rein.

Les techniques proposées pour l'évaluation du DFG diffèrent par le nombre de compartiments utilisés pour la description du fonctionnement rénal, les flux pris en compte entre ces compartiments, les hypothèses simplificatrices utilisées. Les principaux modèles compartimentaux proposés dans la littérature sont présentés aux paragraphes suivants. La dernière partie de ce chapitre liste les contraintes et limites pratiques ou théoriques qui doivent être prises en compte pour élaborer des techniques de calcul du DFG par IRM fonctionnelle.

### Modèle de Rutland et Patlak (Hackstein)

**Définition du modèle** Ce modèle a été adapté pour l'IRM fonctionnelle rénale par Hackstein *et al.* [22] à partir de techniques développées l'imagerie scanner avec injection de produit de contraste iodé.

Il s'agit d'un modèle à deux compartiments, l'un plasmatique ou vasculaire, noté  $p$ , l'autre tubulaire ou extra-vasculaire extra-cellulaire, noté  $e$  (voir Fig. 2.2). Par hypothèse, le plasma du compartiment vasculaire contient la même concentration de traceur que le plasma dans l'aorte. Le compartiment tubulaire est supposé alimenté par le compartiment vasculaire, avec un coefficient de transfert correspondant au DFG. L'entrée du traceur dans ce compartiment est supposée irréversible : le modèle ne prévoit ni retour du traceur dans le compartiment plasmatique, ni surtout d'élimination du traceur vers les voies excrétrices.

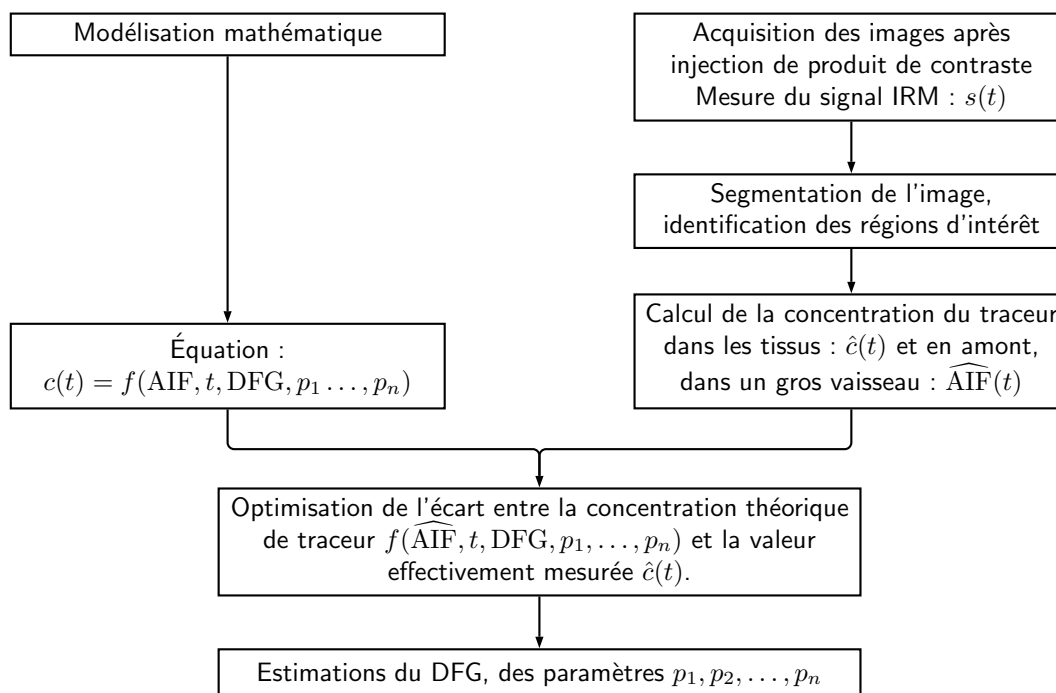


FIGURE 2.1: Principe général de l'estimation du DFG exploitant l'IRM fonctionnelle rénale.

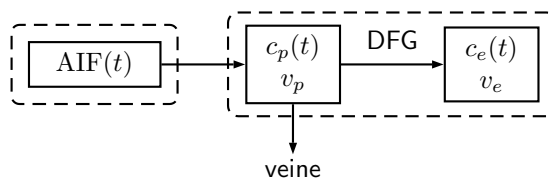


FIGURE 2.2: Modèle de Rutland et Patlak : la concentration  $c_p(t)$  de gadolinium dans le compartiment vasculaire est supposée identique à sa concentration plasmatique dans l'aorte  $\frac{AIF(t)}{1-Hct}$ . Le traceur s'accumule dans le compartiment tubulaire (noté  $e$ ) sans jamais le quitter, avec un coefficient de transfert égal au DFG. La dispersion du traceur entre l'aorte et le lit capillaire, l'excrétion du traceur après son transit dans le compartiment tubulaire, le milieu interstitiel ne sont pas pris en compte dans cette modélisation. Les rectangles bordés par des tirets représentent les données obtenues de l'imager :  $AIF(t)$  est obtenue en mesurant le signal dans l'aorte. Le signal dans le parenchyme est la somme des signaux théoriques provenant des compartiments vasculaire et tubulaire pondérés par leurs volumes respectifs au sein de chaque voxel considéré.

Sous ces hypothèses, les concentrations du traceur dans chaque compartiment peuvent s'exprimer sous la forme :

$$c_p(t) = \frac{\text{AIF}(t)}{1 - \text{Hct}} \quad (2.3)$$

$$c_e(t) = \frac{\text{DFG}}{v_e} \times \int_0^t c_p(\tau) d\tau \quad (2.4)$$

où  $\text{AIF}(t)$  désigne la concentration du chélate de gadolinium dans l'aorte à l'instant  $t$ , et  $\text{Hct}$  l'hématocrite du patient. Ce paramètre est nécessaire pour prendre en compte la présence des hématies, qui ne contiennent pas de gadolinium, ne participent pas à la filtration glomérulaire, mais influencent la mesure de la concentration de gadolinium dans l'aorte.

A chaque instant, la quantité  $R(t)$  du traceur au sein d'une même région de l'image (typiquement un voxel) contenant des volumes  $v_p$  de compartiment plasmatique,  $v_e$  de compartiment tubulaire et négligeant les autres compartiments potentiels s'exprime donc :

$$R(t) = \text{DFG} \times \int_0^t c_p(\tau) d\tau + v_p \times c_p(t). \quad (2.5)$$

Cela se réécrit sous la forme d'une relation linéaire reliant les quantités  $X(t)$  et  $Y(t)$  définies ci-dessous.

$$\underbrace{\frac{(1 - \text{Hct}) \times R(t)}{\text{AIF}(t)}}_{Y(t)} = \text{DFG} \times \underbrace{\frac{\int_0^t \text{AIF}(\tau) d\tau}{\text{AIF}(t)}}_{X(t)} + v_p. \quad (2.6)$$

L'évaluation de  $X$  et  $Y$  à partir du signal IRM à différents temps  $t_0, t_1, \dots, t_n$  fournit un nuage de points  $(X_0, Y_0), (X_1, Y_1), \dots, (X_n, Y_n)$  dont le modèle suppose qu'ils sont alignés sur une droite dont la pente est le DFG et l'ordonnée à l'origine le volume plasmatique dans la région étudiée.

Bien évidemment, en raison de l'imprécision des mesures, et parce que le modèle n'est qu'une représentation simplifiée de la réalité, l'alignement de ces points est imparfait. Le DFG et le volume du compartiment plasmatique sont donc simplement estimés par régression linéaire.

**Performances et limites** Les auteurs testent ce modèle pour 28 patients en utilisant comme technique de référence la clairance plasmatique de produits de contraste iodés comme le iohexol ou le iopromide (dont les comportements sont réputés voisins de celui d'autres produits iodés comme le iothalamate – voir le paragraphe 1.2.1).

Ils démontrent qu'avec le choix optimal des paramètres d'acquisition pour leur cohorte de patients, il existe une corrélation satisfaisante entre le DFG estimé par IRM et le DFG de référence (pente de la droite de régression : 0.7, ordonnée à l'origine : 14.8,  $r = 0.86$ ). Le diagramme de Bland et Altman pour l'ensemble des mesures réalisées n'est pas proposé dans l'article, mais l'examen visuel de la droite de régression montre que l'erreur relative

commise excède parfois largement 50%, notamment pour les valeurs du DFG de l'ordre de 20 à 50 mL/min. Buckley *et al.* [23] ont également testé ce modèle et l'ont comparé à un modèle compartimental (voir la section suivante) et à une mesure de référence par clairance du  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  sur 36 patients porteurs d'une sténose d'une artère rénale. Les résultats qu'il présentent semblent tout à fait encourageants ( $\text{DFG}_{\text{IRM}} = 1.52 \times \text{DFG}_{^{51}\text{Cr-EDTA}}$  en régression linéaire, avec  $r = 0.9$ ). Aucune mesure de l'accord entre les deux techniques d'évaluation n'est proposée dans l'article, de sorte que l'interprétation des résultats reste difficile.

D'un point de vue théorique, la sortie du traceur vers les voies excrétrices (situées en dehors de la région d'intérêt observée par l'imageur) n'est pas décrite dans la représentation choisie. Le modèle ne peut donc fournir des estimations correctes que pour des mesures réalisées dans l'intervalle de temps entre l'arrivée du traceur au niveau glomérulaire et sa sortie à l'extrémité distale du néphron. Inversement, afin de minimiser les effets du bruit, une période d'observation aussi prolongée que possible est souhaitable. Afin d'augmenter la durée pour laquelle le modèle reste valide les auteurs choisissent d'exploiter le signal provenant de l'intégralité du parenchyme. Cette stratégie retarde effectivement la sortie du traceur de la région d'intérêt, mais introduit une source potentielle d'erreur, puisque la filtration glomérulaire n'a évidemment pas lieu dans la médullaire. Dans leur étude, Hackstein *et al.* déterminent que, chez le lapin et avec cette région d'intérêt et leur choix particulier de séquence IRM, la fenêtre d'observation la plus favorable serait située entre 30 et 120 s après le pic du signal dans l'aorte.

### Modèles à deux compartiments (Annet, Sourbron)

**Description des modèles** Deux modèles très voisins ont été proposés dans la littérature [24, 25]. Ils sont représentés à la figure 2.3. Ces représentations du rein cherchent à corriger les insuffisances décrites au paragraphe précédent. Comme dans ce dernier, la distribution du traceur s'effectue dans deux compartiments : le premier, artériel (noté  $p$ ), et l'autre tubulaire (noté  $e$ ) [24].

Pour les deux modèles, la concentration du produit de contraste dans le compartiment plasmatique prend en compte la dispersion du bolus au cours de son trajet de l'aorte jusqu'au parenchyme, en intégrant une convolution de la fonction d'entrée avec  $\frac{1}{d}e^{-\frac{t}{d}}$ , où  $d$  correspond au temps de transit moyen du gadolinium sur ce trajet. Le modèle de Annet *et al.* intègre un paramètre  $\tau$  supplémentaire qui correspond à un retard pur (sans dispersion). Au total, la concentration de traceur dans le compartiment plasmatique s'écrit sous la forme :

$$c_p(t) = \left( \frac{1}{1 - \text{Hct}} \times \text{AIF}(t - \tau) \right) * \text{Disp}(t), \quad (2.7)$$

où  $\tau = 0$  pour le modèle de Sourbron *et al.* et où  $*$  désigne le produit de convolution et

$$\text{Disp}(t) = \begin{cases} 0 & \text{pour } t < 0, \\ \frac{1}{d} \times \exp\left(-\frac{t}{d}\right) & \text{pour } t \geq 0. \end{cases}$$

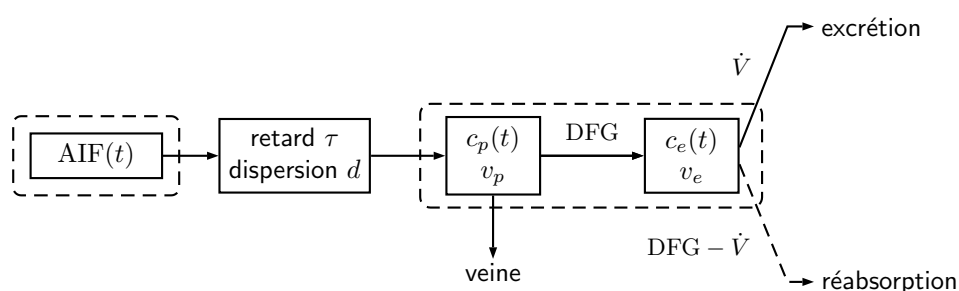


FIGURE 2.3: Modèles à deux compartiments proposés par Annet [24] et Sourbron [25]. En comparaison avec le modèle de [22] (voir figure 2.2), le modèle introduit un retard  $\tau$  (négligé pour Sourbron *et al.*) et une dispersion du bolus de gadolinium observé l'aorte avant son arrivée dans le parenchyme. Mathématiquement cela se traduit par un décalage sur l'axe des temps et la convolution avec  $\frac{1}{d} \times e^{-\frac{t}{d}}$ . De plus le produit de contraste est autorisé à quitter le compartiment tubulaire (flèche en trait plein). Un phénomène de réabsorption (flèche en tirets) de fluide tubulaire dépourvu de traceur est implicitement autorisé en autorisant un débit tubulaire  $\dot{V}$  inférieur au DFG. Les régions bordées par des tirets désignent l'origine des signaux obtenus de l'imageur et qui sont assimilés à la moyenne des signaux provenant des différents compartiments, pondéré par leurs volumes respectifs.

Le passage du compartiment vasculaire au compartiment s'effectue par convection avec un débit de fluide porteur correspondant au DFG. Le fluide qui entre dans le compartiment tubulaire peut le quitter de deux manières différentes :

- soit par les voies excrétrices, auquel cas il emporte avec lui une partie du gadolinium présent dans le compartiment ( $\dot{V} \times c_e(t)$ ),
- soit par réabsorption, sans qu'il soit accompagné de gadolinium.

Dans les deux cas il est implicitement admis que le fluide quitte la région d'intérêt et n'a plus d'influence sur la concentration de gadolinium observée dans le parenchyme.

La concentration du gadolinium dans le compartiment tubulaire s'obtient par intégration de l'équation de conservation de la masse, ce qui aboutit à :

$$v_e \times c_e(t) = \text{DFG} \times \int_0^t c_p(y) \times e^{-\frac{\dot{V}}{v_e} \times (t-y)} dy, \quad (2.8)$$

où  $\dot{V}$  représente le flux convectif qui quitte le compartiment tubulaire.

La concentration du traceur dans une région donnée du rein (c'est-à-dire celle qui est mesurée par l'imageur) s'exprime alors comme la somme des concentrations dans les compartiments plasmatique et tubulaire, pondérés par leurs volumes respectifs. En effectuant le calcul jusqu'à son terme, on constate que le modèle est entièrement défini par cinq paramètres : DFG,  $\dot{V}' = \frac{\dot{V}}{v_e}$ ,  $v_p$ ,  $\tau$  et  $d$ .

En comparaison avec le modèle de Rutland et Patlak, la plus grande complexité des équations rend nécessaire l'utilisation d'algorithmes plus élaborés qu'une simple régression linéaire pour la mise en adéquation aux données. Dans la plupart des autres travaux sur le sujet, le calcul des paramètres est réalisé par optimisation de l'erreur quadratique. Le plus souvent, les auteurs utilisent la technique classique de Levenberg-Marquardt qui est décrite en détail dans [26] par exemple.

**Performances et limites** D'un point de vue théorique, la représentation du rein sous cette forme est peu satisfaisante. Il ne semble en effet pas correct de ne pas prendre en compte les phénomènes de réabsorption (flux de fluide libre correspondant à  $\text{DFG} - \dot{V}$ ), puisqu'ils contribuent à modifier la concentration du traceur. Quantitativement, ce phénomène est loin d'être négligeable puisque chez un individu sain, le DFG est de l'ordre de 180L/j, dont 120 à 150L sont réabsorbés dans le cortex, au niveau du tube contourné proximal [27]. Dans un travail théorique ultérieur, Sourbron suggère de réintégrer ce flux de fluide "libre" au compartiment vasculaire  $p$  pour obtenir une modélisation plus réaliste [19]. Ceci est contestable, puisque le fluide réabsorbé n'est pas filtré de nouveau. Il semble donc difficile de décrire ces phénomènes de réabsorption sans faire intervenir un compartiment supplémentaire correspondant au secteur vasculaire situé en aval du glomérule sur le trajet sanguin et ne participant pas à la filtration (voir le paragraphe 2.2.2).

Le modèle de Annet a été évalué chez dix lapins en comparaison à la clairance plasmatique du  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ . Les auteurs retrouvent une corrélation satisfaisante entre les deux techniques ( $r = 0.821$ ), meilleure qu'entre la clairance du  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  et la technique de Rutland et Patlak avec une région d'intérêt limitée au cortex rénal ( $r = 0.744$ ). Le modèle

ainsi proposé fourni des estimations du DFG inférieures aux mesures réalisés par la technique de référence (différence moyenne des logarithmes de -0.4, ce qui correspondrait à une évaluation du DFG par IRM à 39% de sa valeur mesurée par la technique de référence<sup>1</sup>). En comparaison avec le modèle de Rutland et Patlak, la sous-estimation est cependant moindre (différence moyenne des logarithmes du DFG à -0.6).

Ces résultats ont été partiellement infirmés par Buckley *et al.* [23] qui ont testé une version simplifié du modèle (sans dispersion ni retard du bolus entre l'aorte et le parenchyme rénal) sur 39 patients porteurs de sténoses des artères rénales. Dans cette étude, les résultats étaient comparés à ceux fournis par la mesure de la clairance du <sup>51</sup>Cr-EDTA combinée à une scintigraphie rénale permettant de séparer les fonctions des deux reins, et par le modèle de Hackstein *et al.* exploitant la technique de Rutland et Patlak. La fonction rénale mesurée était en moyenne de 35 mL/min, avec des valeurs extrêmes à 9 et 114 mL/min. Les deux modèles présentent une corrélation satisfaisante avec la technique de référence, pour le DFG total ( $r = 0.9$  pour le modèle de Hackstein *et al.*, et  $r = 0.82$  pour celui de Annet). La régression linéaire fait ressortir une très nette surestimation du DFG par le modèle compartimental (ordonnée à l'origine de +30.7 mL/min). En outre, l'examen des droites de régression montre que la surestimation peut largement dépasser 50 ou même 100%, notamment pour les DFG entre 20 et 50 mL/min, mais l'interprétation des résultats est difficile puisque la publication ne présente pas de mesure de l'accord entre les différentes techniques testées.

Le modèle proposé par Sourbron *et al.* a été comparé pour la mesure du DFG avec la méthode de Rutland et Patlak chez 15 volontaires sains, sans comparaison à une technique de référence. Comme attendu à la lumière du travail d'Annet *et al.*, le DFG obtenu par IRM est plus élevé que celui fourni par la technique de Rutland et Patlak :  $30 \pm 7.2$  contre  $24 \pm 6.4$  mL/min/100 mL avec une région d'intérêt limitée au cortex rénal, et  $20 \pm 11$  contre  $15 \pm 11$  mL/min/100 mL avec une région d'intérêt correspondant à l'intégralité du parenchyme<sup>2</sup>. La comparaison du modèle proposé par l'équipe de Sourbron à une technique de référence faisait partie des objectifs de l'étude IREN décrite au chapitre suivant.

### Modèles à trois compartiments ou plus (Lee, Zhang)

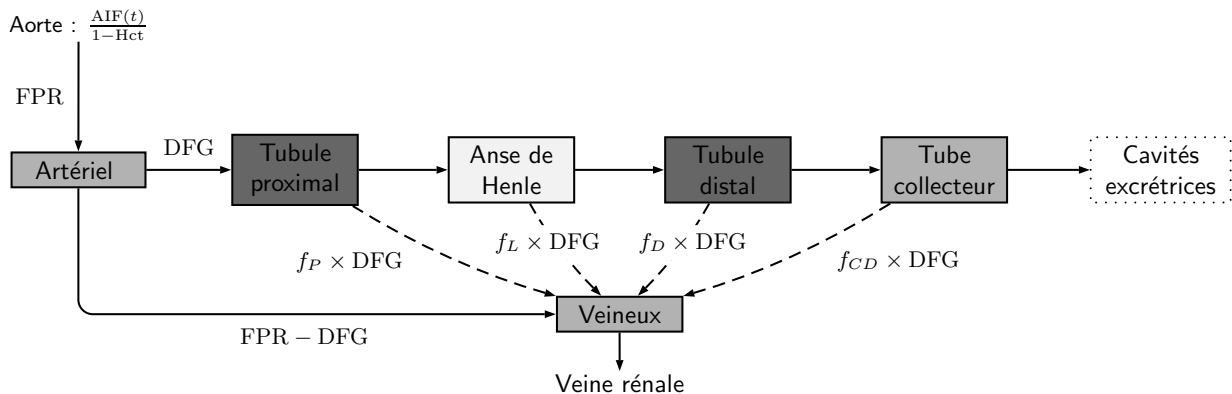
**Description du modèle** Les modèles présentés à la section précédente dérivent presque directement de travaux réalisés dans le contexte de la neuro-imagerie. Si les problématiques sont voisines, elle restent néanmoins différentes et les modélisations proposés sont probablement inadaptées pour représenter le fonctionnement rénal. Lee *et al.* [28] ont proposé un modèle à sept compartiments qui représente le néphron dans son ensemble. Il est représenté à la figure 2.4.

La spécification complète du système aurait nécessité le calcul de 15 paramètres (en plus des volumes du cortex et de la médullaire mesurés sur des acquisitions anatomiques). Aussi, les auteurs ont-ils simplifié le modèle pour le ramener à trois compartiments et six paramètres en plus des volumes du cortex et de la médullaire (voir la figure 2.5). Dans sa

---

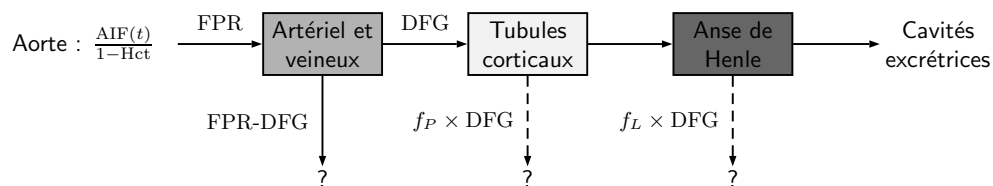
1. chiffres non fournis dans l'article, extrapolés à partir des données disponibles dans la publication  
 2. dans cette étude le DFG est rapporté au volume de parenchyme étudié





FPR : flux plasmatique rénal

FIGURE 2.4: Modèle à sept compartiments proposé par Lee *et al.* [28]. Chaque segment du néphron est représenté par un compartiment, les flux convectifs sont représentés par des flèches en traits pleins, la réabsorption de fluide libre de gadolinium en tirets. La localisation des différents segments est représentée en niveau de gris (foncé : cortical, clair : médullaire, intermédiaire : mixte, cortical et médullaire). En plus des flux (représentés sur les flèches), et des volumes du cortex et de la médullaie, un ou deux paramètres est nécessaire pour décrire chaque compartiment : ils représentent la part du compartiment dans le volume cortical et/ou médullaie. Le volume correspondant aux cavités excrétrices ne peut pas véritablement être considéré comme un compartiment, il n'est en réalité pas décrit dans le modèle.



FPR : flux plasmatique rénal

FIGURE 2.5: Version simplifiée du modèle de Lee *et al.* présenté dans sa version initiale à la figure 2.4. La contribution des compartiments au signal IRM du cortex, de la médullaie ou des deux est représenté en fonction du niveau de gris (foncé pour le cortex, clair pour la médullaie, intermédiaire pour les deux). Le modèle ne comporte plus que trois compartiments avec les flux correspondants : en plus des volumes du cortex et de la médullaie, six paramètres sont nécessaires pour sa description complète (un pour chaque flux et deux pour les fractions du cortex et de la médullaie occupées par le compartiment vasculaire).

version définitive, il comportait donc trois secteurs : vasculaire (mêlant le compartiment artériel et veineux), tubulaire cortical (assimilé au tube contourné proximal seul, la portion distale du néphron étant négligée), tubulaire médullaire (comportant uniquement l'anse de Henle, la portion distale du néphron étant là encore négligée). Ces approximations trouvent leur justification dans :

- des évaluations préliminaires au cours desquelles d'une part les concentrations de traceur dans l'artère et la veine rénales ont été jugées peu différentes, et d'autre part, les fractions volumiques du cortex et de la médullaire occupées respectivement par les tubes contournés proximaux et l'anse de Henle étaient peu variables (0.3 et 0.5 respectivement),
- des travaux histologiques dans lesquels le rapport des volumes des tubes proximaux et distaux a été évalué à environ 4 :1,
- l'hypothèse selon laquelle l'acquisition intéresse surtout les instants initiaux du passage du traceur dans le néphron, ce qui limite sa quantité au niveau distal.

Avec ces simplifications, le modèle était complètement déterminé par six paramètres.

**Performances et limites du modèle** Les simulations numériques proposées dans l'article montrent une sensibilité suffisante du modèle pour laisser espérer une détermination fiable de ses paramètres à partir des acquisitions IRM (variation maximale de 0.4% du signal cortical prédit et de 1.1% du signal médullaire prédit pour une variation de 1% du DFG fourni au modèle), bien individualisable par rapport à l'influence des autres paramètres. De même la sensibilité au bruit restait raisonnable, avec une variabilité du DFG calculé de 5% pour un rapport signal sur bruit de 5%. L'effet des variations de fonction d'entrée sur les résultats est décrit comme inexistant, mais les données ne sont pas présentées dans l'article.

Les performances pour l'évaluation du DFG ont été évaluées dans une cohorte de dix patients avec comme technique de référence la clairance plasmatique du  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA (deux prélèvements). La part de la fonction rénale assurée par chaque rein était déterminée par scintigraphie dans le même temps. L'analyse des résultats retrouvait une sous-estimation moyenne de 11.9 mL/min pour des DFG mesurés allant de 3.0 à 89.4 mL/min. Après élimination d'une acquisition non interprétable en raison de la présence de kystes, la corrélation avec les données fournies par la technique de référence était très satisfaisante avec  $r = 0.93$ .

Au final, dans le but de le simplifier les auteurs ont éloigné leur modèle de la description physiologique précise initiale du rein, ce qui impacte probablement les résultats. En particulier, négliger la contribution du néphron distal au signal IRM est probablement abusif pour des acquisitions qui dans ce travail se poursuivent jusqu'à 10 min après l'administration du gadolinium. Dans un travail ultérieur, la même équipe a proposé de modifier le modèle en prenant en compte un délai entre l'entrée du gadolinium dans un compartiment et sa sortie [29]. Avec cette adaptation, les auteurs n'obtiennent pas d'amélioration sur l'estimation du DFG.

D'autre part, et comme dans les modèles à deux compartiments, la réabsorption du fluide tubulaire est complètement négligée. Alors qu'elle est paraît bien décrite dans la

version initiale à sept compartiments, le fluide réabsorbé n'est plus du tout modélisé dans la version simplifiée à trois compartiments : il disparaît simplement de la région d'intérêt. L'influence de cette approximation est difficile à quantifier.

## 2.3 Modalités pratiques - Écueils techniques

### 2.3.1 Acquisition des images

- Les séquences IRM utilisées pour l'IRM fonctionnelle sont soumises à deux contraintes :
- Elles doivent être suffisamment rapides pour obtenir un échantillonnage temporel suffisant du signal. Concrètement, il est nécessaire de pouvoir réaliser une acquisition d'un volume incluant le rein étudié et la portion distale de l'aorte toutes les 2 secondes.
  - Elles doivent privilégier une forte pondération en  $T_1$ , puisque c'est cette grandeur physique qui est notablement diminuée par le gadolinium.

La description des phénomènes de résonance magnétique et des séquences utilisées pour la réalisation des images sort du champ de ce document. Une présentation détaillée mais accessible pourra être trouvée par exemple dans [30]. Rapidement résumée, la technique consiste à appliquer une première impulsion de  $180^\circ$  afin d'augmenter le contraste en  $T_1$ , comme pour une séquence d'inversion-récupération. L'utilisation d'angles de bascule faibles permet de répéter de manière très rapprochée les impulsions utilisées pour encoder des lignes différentes du plan de Fourier sans empêcher la repousse presque complète de l'aimantation longitudinale. La stratégie de remplissage du plan de Fourier commence, au moment où la pondération en  $T_1$  est prépondérante, par les lignes centrales (basses fréquences) qui correspondent au contraste de l'image.

Malgré ces optimisations techniques, la vitesse d'acquisition s'obtient au prix d'une résolution limitée. Suivant les études, le nombre de coupes dans le volume d'intérêt varie de 1 à 10. Il en résulte un *effet de volume partiel*<sup>3</sup> générateur d'imprécisions sur les concentrations mesurées, et donc sur les estimations des paramètres des modèles.

Le résultat de ces acquisitions est une séquence d'images tridimensionnelles, dans lesquelles on observe la distribution du traceur dans les tissus. L'exemple d'une coupe dans ce volume de données à différents temps est donné à la figure 2.6 pour un greffon rénal situé en fosse iliaque gauche.

### 2.3.2 Relation entre signal IRM et concentration de traceur

Pour pouvoir exploiter les modèles proposés, il est nécessaire qu'en chaque point de l'organe étudié la concentration du traceur puisse être déterminée à partir de l'intensité du signal IRM. L'équation qui la détermine est particulièrement complexe. Elle fait intervenir de nombreux paramètres qui caractérisent la séquence IRM, le matériel utilisé pour l'acquisition, et le temps de relaxation longitudinale ( $T_1$ ) du tissu exploré.

---

3. mélange des signaux provenant de deux structures anatomiques ou fonctionnelles différentes situées dans un même voxel de l'image

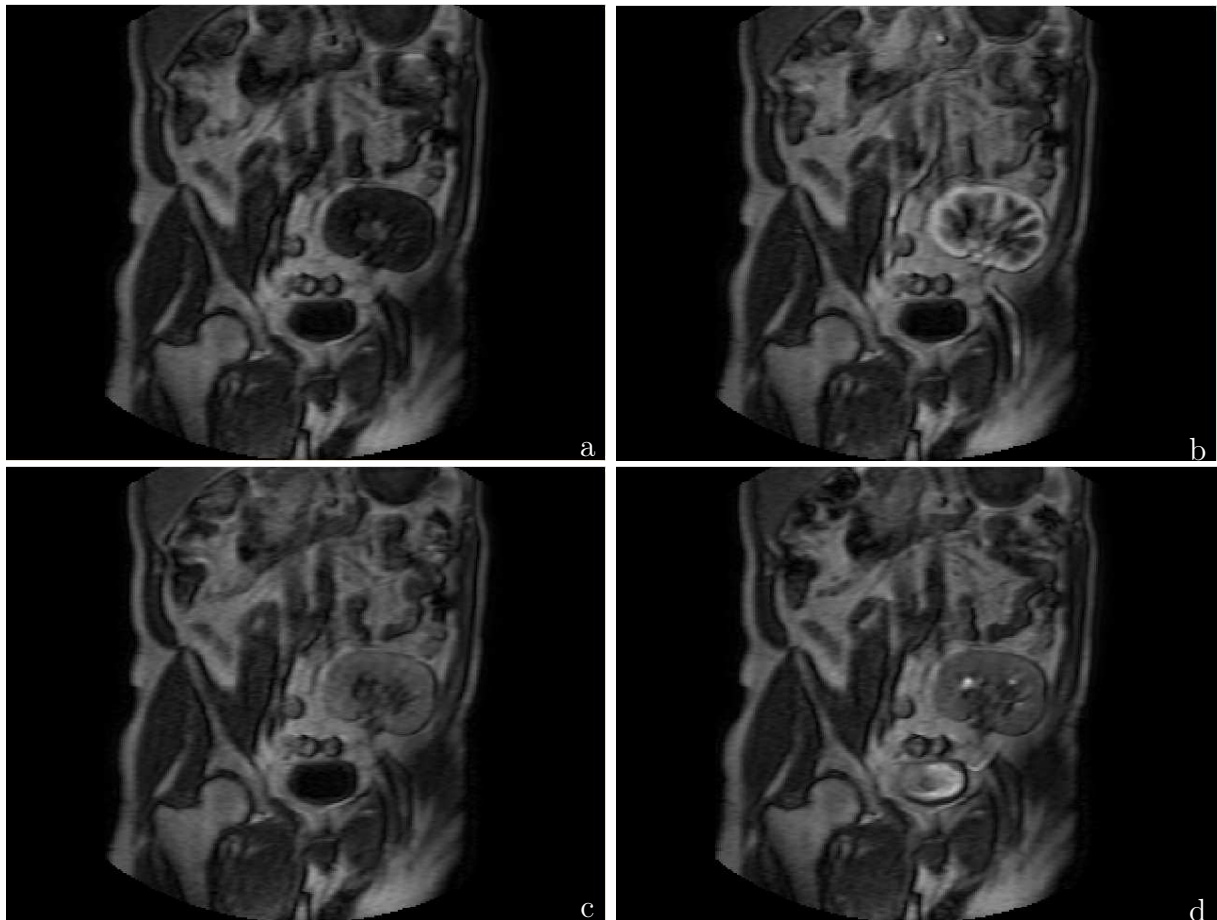


FIGURE 2.6: Exemple d'acquisition fonctionnelle : coupe d'un greffon rénal réalisée (a) avant injection du gadolinium, puis après l'injection, (b) au temps artériel avec un réhaussement cortical, puis (c) au temps tissulaire avec un réhaussement de l'intégralité du parenchyme, enfin (d) au temps excrétoire avec un rehaussement des cavités pyélo-calicielles et du contenu vésical.

Ce dernier paramètre dépend de la concentration de gadolinium  $c$  : lorsque  $c$  est inférieure à 5 mmol/L, la relation entre  $c$  et l'inverse ( $R_1$ ) du temps de relaxation longitudinale ( $T_1$ ) peut être considérée comme linéaire et  $c$  peut être déterminée par la formule qui suit [31, 20].

$$c = \frac{R_1 - R_{1,0}}{r_1} \quad (2.9)$$

où  $R_{1,0}$  désigne la valeur de  $R_1$  en l'absence de produit de contraste. Le coefficient  $r_1$  est appelé *relaxivité* du traceur et peut être considéré comme une constante. La difficulté est alors d'obtenir la valeur de  $T_1$  à partir du signal IRM.

La technique la plus générique consiste à inverser la formule qui détermine l'intensité du signal à partir de l'ensemble des caractéristiques du dispositif d'acquisition et de  $T_1$  [20]. L'intensité du signal est elle-même proportionnelle à une quantité appelée *magnétisation longitudinale* et notée  $m_z$  qui ne dépend que de la valeur  $T_1$  au point considéré. La valeur de  $T_1$  est donc obtenue sous la forme :

$$T_1 = m_z^{-1} \left( m_z(T_{1,0}) \times \frac{s}{s_0} \right), \quad (2.10)$$

où  $T_{1,0}$  désigne la valeur de  $T_1$  avant l'administration du produit de contraste,  $s$  désigne l'intensité du signal au moment de l'acquisition, et  $s_0$  l'intensité du signal en l'absence de produit de contraste. Il est donc nécessaire d'obtenir une cartographie de  $T_{1,0}$  sur le volume étudié avant l'administration du produit de contraste. Diverses séquences ont été spécifiquement développées dans cet objectif.

Dans le cas où la fonction  $m_z$  n'est pas connue explicitement, ou est difficile à inverser analytiquement, une technique pragmatique consiste à construire une courbe de calibration qui relie directement  $\frac{1}{T_1}$  à la concentration de gadolinium dans le tissu. Cette courbe ne peut être construite qu'en réalisant des acquisitions sur des échantillons *ex vivo*, et repose sur l'hypothèse que ces courbes restent valides dans les tissus biologiques [32].

En pratique, de nombreux auteurs se contentent cependant d'une approximation plus grossière en faisant l'hypothèse d'une relation linéaire entre l'accroissement du signal (et non du temps de relaxation) et la concentration du gadolinium :

$$c(t) \simeq k \times (s(t) - s_0), \quad (2.11)$$

où  $k$  est un coefficient *a priori* non connu. Sa détermination ne présente cependant pas d'intérêt pratique puisque le coefficient s'élimine dans les relations mathématiques qui décrivent les modèles proposés pour le rein [20].

Le caractère linéaire de cette relation, comme l'invariance de  $k$  en fonction du tissu étudié, ne sont que des approximations commodes de la réalité, notamment pour de fortes concentrations du produit de contraste. Avec une séquence d'acquisition particulière (écho de gradient avec  $T_R = 3.7$  ms,  $T_E = 1$  ms, angle de bascule à 50°, dimension des voxels :  $2.2 \times 2.96$  mm pour une épaisseur de 12 à 14 mm), Hackstein *et al.* [22] montrent en effet que ces hypothèses sont fausses : après ajout de quantités variables de gadolinium (Gd-DTPA) à des échantillons, il notent un accroissement presque linéaire de l'intensité du

signal jusqu'à une concentration d'environ 10 mmol/L, puis un effet plateau. La variation d'intensité du signal obtenu est par ailleurs plus élevée de 11% pour des échantillons de plasma en comparaison avec une solution de NaCl à 9%, de manière presque constante pour des concentrations de gadolinium allant de 0 à 10 mmol/L.

### 2.3.3 Régions d'intérêt

Pour que la mise en adéquation du modèle avec les données mesurées fournisse les paramètres recherchés, il est nécessaire que les tissus explorés soient bien ceux modélisés. Suivant les modèles, cela implique de restreindre l'analyse aux portions des images qui représentent le parenchyme rénal dans son ensemble ou bien simplement le cortex ou la médullaire.

En première intention, une segmentation manuelle est envisageable. L'opérateur doit donc identifier les contours du rein sur les coupes de l'image fonctionnelle. En plus d'être fastidieuse et coûteuse en temps, cette tâche est compliquée car les images fonctionnelles n'ont pas pour vocation de fournir des informations anatomiques précises.

Une technique plus satisfaisante serait l'élaboration d'un algorithme de segmentation capable d'effectuer ce travail automatiquement. L'exploitation du signal IRM acquis grâce aux séquences fonctionnelles pose deux problèmes. En premier lieu, les contraintes en terme de fréquence d'échantillonnage temporel limitent la résolution spatiale des images dont l'algorithme de segmentation est tributaire. Le calcul précis du volume rénal ou cortical à partir de ces images serait donc impossible. D'autre part, les caractéristiques fonctionnelles du rein exploré peuvent être hétérogènes et sont par définition pathologiques. Il serait donc hasardeux de les utiliser pour analyser les images.

En pratique il est possible (et raisonnable) d'acquérir d'autres types d'images en plus de celles produites par les séquences fonctionnelles :

- En premier lieu, des images *en opposition de phase*, spécifiquement conçues pour mettre en évidence les interfaces entre eau et graisse sous la forme d'un liseré en hyposignal. Techniquement, en raison d'environnements chimiques différents, les vitesses de précession des moments magnétiques des protons dans l'eau et dans la graisse diffèrent de 220 Hz. Après l'impulsion de radiofréquence qui débute la séquence IRM, il se produit donc un déphasage progressif des signaux correspondant aux deux types de tissu. Pour un voxel contenant des proportions équivalentes d'eau et de graisse, comme en particulier au niveau d'une interface eau-graisse, si les acquisitions sont réalisées aux moments opportuns<sup>4</sup>, les deux signaux se compensent exactement, de sorte que le voxel concerné apparaît en hyposignal. Un grand nombre de techniques de segmentation exploitant une *approche contour* (contours actifs, snakes, level-sets. . .) sont disponibles, et largement utilisées dans d'autres contextes. Elle peuvent manifestement être adaptées pour obtenir une segmentation satisfaisante du parenchyme rénal. La résolution des images en opposition de phase est de l'ordre de  $512 \times 512 \times 25$  (correspondant à des voxels de dimensions voisines de  $0.75 \times 0.75 \times 10$  mm). L'utili-

---

4. 2.27 ms après la première impulsion, puis toutes les 4.54 ms

sation de plusieurs acquisitions de ce type avec un choix d'orientations approximativement perpendiculaires rend même probable l'obtention d'une résolution effective encore meilleure pour l'algorithme de segmentation.

- En second lieu, des séquences angiographiques en haute résolution ( $512 \times 512 \times 50$  voxels). Malgré un contraste parfois médiocre, le cortex rénal y apparaît sous la forme d'une région en hypersignal et il semble envisageable d'exploiter ces images pour séparer le cortex rénal du reste du parenchyme.

### 2.3.4 Fonction d'entrée

L'extraction des paramètres du modèle impose de connaître la concentration du traceur dans les artères qui alimentent la région d'intérêt. Cette quantité (qui varie avec le temps après une injection en bolus) est appelée *fonction d'entrée* (ou *arterial input function*). Sa mesure pose elle-même plusieurs problèmes qui restent pour l'instant non résolus. Dans le contexte de la neuro-imagerie, et pour une technique voisine (IRM en contraste de susceptibilité magnétique), ils sont détaillés dans [33].

La détermination de la fonction d'entrée doit répondre à deux exigences contradictoires :

- D'une part, il est souhaitable qu'elle soit mesurée *au plus proche* des tissus dont on souhaite évaluer la vascularisation. Dans le cas contraire, la morphologie de la courbe de concentration réellement délivrée aux tissus subit une distorsion de deux ordres :
  - un retard lié au transit du sang dans l'appareil circulatoire,
  - une dispersion (c'est à dire un élargissement et une diminution du pic de concentration), d'autant plus marqué que le trajet du traceur est prolongé et qu'il existe des anomalies de calibre de l'artère, notamment des sténoses.
- D'autre part, il est nécessaire de limiter les *effets de volume partiel* qui faussent l'évaluation de la concentration dans les voxels considérés, et qui, en IRM fonctionnelle, sont d'autant plus rapidement présent que la résolution spatiale des images reste faible. Cette contrainte impose de recueillir le signal destiné à calculer la fonction d'entrée au niveau de vaisseaux de gros calibre, classiquement l'aorte abdominale, ou pour un greffon rénal l'artère iliaque nourricière.

Enfin, il est souhaitable que la fonction d'entrée soit mesurée au centre du volume d'acquisition, afin de limiter les phénomènes *d'entrée de coupe*<sup>5</sup> qui sont responsables d'une surestimation du signal et donc de la concentration du traceur.

Certains auteurs choisissent de négliger ces perturbations. D'autres proposent d'inclure les phénomènes de retard et/ou de dispersion directement de le modèle sous la forme de deux paramètres [25, 24]. Le système modélisé n'est alors plus le rein lui même, mais le rein et son système artériel, à partir du lieu où est mesurée la fonction d'entrée, comme décrit au paragraphe 2.2.2.

À notre connaissance, l'influence de la fonction d'entrée sur l'évaluation du DFG à l'aide de modèles compartimentaux n'a jamais été évaluée. En revanche dans une publi-

---

5. Surestimation du signal IRM dûe au fait que les protons qui entrent dans le volume exploré par l'imageur ont une aimantation longitudinale supérieure à celle des protons déjà présents dans le volume au moment des impulsions de radio-fréquence antérieures.

cation récente, Rukat [34] a comparé les erreurs commises sur l'estimation des paramètres de modèles adaptés à l'imagerie cérébrale ou tumorale en fonction de l'erreur commise sur certaines caractéristiques de la fonction d'entrée. La transposition de ces travaux à des modèles non évalués est probablement hasardeuse, et il convient d'émettre des réserves concernant leur interprétation : données entièrement simulées pour la fonction d'entrée comme pour la réponse tissulaire, modélisation phénoménologique de la fonction d'entrée. Toutefois, pour les quatre modèles testés, de manière consistante, les erreurs les plus importantes résultent d'imprécision de l'évaluation de la concentration au pic, avec 8 et 16% d'erreur pour 30% de sur ou sous-estimation respectivement. Vient ensuite le taux d'injection<sup>6</sup>, avec 8 et 15% d'erreur pour une imprécision de 30% de ce paramètre, puis enfin le délai d'arrivée du traceur, avec 5 à 9% d'erreur sur le paramètre évalué pour une erreur de 3 s sur la fonction d'entrée. De façon tout à fait notable, cette même étude montre que l'évaluation précise de l'hématocrite est déterminante pour la qualité des estimations, avec une erreur sur les paramètres approximativement égale à celle commise sur l'hématocrite.

L'influence de cette quantité est liée au fait que la mesure de la fonction d'entrée fournit la concentration du traceur dans le *sang total*. Au niveau de la micro-circulation (donc, dans les modèles du rein, des capillaires glomérulaires), les équations proposées impliquent toujours les *concentrations plasmatiques* (et non sanguines). Il est donc nécessaire de corriger la fonction d'entrée en fonction de l'hématocrite du patient par un facteur  $\frac{1}{1-Hct}$  qui explique l'influence de l'hématocrite sur les estimations des paramètres du modèle.

### 2.3.5 Correction de mouvement

Tous les modèles proposés dans la littérature exploitent le suivi de la concentration du traceur dans des régions déterminées de l'organisme (le rein, le cortex rénal, la médullaire rénale, un gros vaisseau, . . .), ou dans chaque voxel particulier.

En l'absence de mouvement, une région donnée correspond dans l'image fournie par le dispositif d'acquisition à un ensemble de voxels invariant au cours du temps. En conséquence, et avec toutes les réserves exposées au paragraphe 2.3.2, le suivi du signal dans ce groupe de voxels permet de remonter à la cinétique de la concentration du gadolinium dans la région correspondante.

Dans la pratique le rein se déplace par rapport à l'imageur au cours des différentes acquisitions (mouvements respiratoires, mouvements du patient. . .). Suivant l'instant auquel l'image est réalisée, un voxel particulier correspond donc à des régions voisines, mais variables du rein. Le suivi temporel du signal dans ce voxel n'est donc plus représentatif de la cinétique de la concentration pour une région fixée de l'organe cible. En toute rigueur il est donc nécessaire de corriger ces mouvements avant d'exploiter les images.

Des algorithmes de recalage ont été développés et validés pour cet usage [35]. Le principe général est de déterminer, pour chaque image de la séquence, la transformation rigide  $T$  (c'est-à-dire la composée d'une translation et d'une rotation) qui optimise la correspon-

---

6. combinaison de la vitesse de montée de la concentration, de la hauteur et l'étalement du pic, pour une surface constante sous la courbe de concentration



dance entre une image de référence  $I_{\text{ref}}$  (choisie parmi les images de la séquence) et la transformée de l'image courante  $I_{\text{curr}} \circ T$ .

Toute la difficulté réside dans la formulation de la qualité de la correspondance, c'est-à-dire la quantité à optimiser, dans un contexte d'imagerie dynamique où la distribution du traceur modifie la caractéristiques des tissus en même temps que ceux-ci se déplacent dans l'imageur. Empiriquement, pour les séquences d'IRM fonctionnelle, il apparaît que l'alignement des contours des deux images comparées rend bien compte de l'alignement des structures anatomiques sous-jacentes. Le critère à optimiser s'écrit alors (pour une image en deux dimensions) sous la forme :

$$\frac{\sum_{(x,y) \in \text{image}} M_{\text{ref}}(x,y) \times M_{\text{curr}}(T(x,y)) \times \cos(2(\theta_{\text{curr}}(T(x,y)) - \theta_{\text{ref}}(x,y)))}{\sum_{(x,y) \in \text{image}} M_{\text{ref}}(x,y) \times M_{\text{curr}}(T(x,y))}, \quad (2.12)$$

où  $M_{\text{ref}}(x,y)$  et  $\theta_{\text{ref}}(x,y)$  d'une part et  $M_{\text{curr}}(x,y)$  et  $\theta_{\text{curr}}(x,y)$  d'autre part désignent les amplitudes et orientations du vecteur gradient de la fonction image au point de coordonnées  $(x,y)$  dans l'image de référence et dans l'image courante respectivement.

### 2.3.6 Limites des modèles

**Description de la réalité** Indépendamment des considérations techniques décrites aux paragraphes précédents, la pertinence de l'ensemble des modèles proposés est difficile à évaluer.

Pour des raisons techniques et d'interprétation des résultats il est souhaitable que le modèle reste le plus simple possible, et soit spécifié par un nombre minimal de paramètres. Pour autant une représentation exagérément simplifiée de la réalité ne permet manifestement pas de tirer des résultats exploitables des modèles. Deux situations sont alors envisageables : soit il n'est pas possible de mettre le modèle en correspondance avec les données issues de l'expérience, soit, pire encore, la mise en correspondance est possible, mais la valeur calculée pour les paramètres ne correspond pas à l'interprétation qui était prévue par le concepteur du modèle. Ces difficultés ont été mises en évidence par Sourbron et Buckley [36] dans l'évaluation de modèles compartimentaux habituellement utilisés en neuro-imagerie ou en imagerie des tumeurs. Ils montrent (sur des données simulées) que le non respect des hypothèses utilisées pour construire ces modèles peut conduire à une interprétation entièrement erronée des résultats, alors même que la correspondance entre le modèle et les données reste tout à fait satisfaisante.

Dans le contexte plus spécifique d'évaluation du DFG par IRM dynamique de contraste, le premier cas de figure a été rapidement mis en évidence avec la technique de Rutland-Patlak [22] pour laquelle l'élimination du produit de contraste n'est pas prise en compte. Dans leur expérimentation du modèle, Bokacheva *et al.* montrent une forte discordance entre les courbes de concentration prédites par le modèle et celles effectivement observées, avec une large surestimation pour les temps tardifs, justement mal décrits par le modèle. Pour second cas de figure, le modèle proposé par Lee *et al.* fournit des résultats qui semblent acceptables. Toutefois, les courbes de concentration prédites par leur modèle

sont surprenantes : la concentration du gadolinium dans l'anse de Henle reste toujours du même ordre que celle prédite dans le tube contourné proximal. Physiologiquement, en prenant en compte la réabsorption d'environ deux tiers du liquide filtré par le glomérule le rapport des concentrations devrait être voisin de trois, ce qui laisse supposer que le modèle ne calcule en réalité pas ce qui était prévu.

Les hypothèses qui sont faites le plus abusivement dans les modèles proposés dans la littérature sont l'uniformité de la concentration du traceur dans un compartiment donné, (et de manière associée le transfert immédiat du traceur des entrées à la sortie du compartiment), et d'autre part la disparition pure et simple de liquide réabsorbé de la région d'intérêt. Plusieurs modèles prenant en compte ces phénomènes ont été proposés dans [19], mais certains semblent incapables de fournir les paramètres d'intérêt, et aucun n'a été testé à notre connaissance. Il est à noter également qu'aucun modèle ne cherche à décrire la distribution du traceur dans le tissu interstitiel. S'il représente une part minime du volume rénal en situation physiologique, il est probablement plus important dans la pathologie et devrait probablement être pris en compte.

**Comportement numérique** A l'inverse de ce qui est décrit au paragraphe précédent, il serait tentant de complexifier le modèle jusqu'à obtenir une description conforme aux plus fins détails des connaissances histologiques et physiologiques. D'un point de vue numérique, l'ajout de nouveaux paramètres doit cependant être entrepris avec prudence : avec de degrés de liberté supplémentaires, la mise correspondance du modèles avec les données expérimentales peut d'une part être rendue plus difficile (défaut de convergence des techniques d'optimisation, convergence vers des maxima locaux de la mesure d'adéquation) ou simplement ne pas aboutir de manière univoque (paramètres non identifiables).

Enfin, l'évaluation précise de la variation des paramètres obtenus pour une erreur connue sur les données fournies au modèle est nécessaire afin de déterminer quelle précision peut être escomptée pour les variations habituelles des mesures expérimentales.

### 2.3.7 Toxicité des chélates de gadolinium

L'innocuité de la technique est souvent avancée pour promouvoir l'utilisation de l'IRM fonctionnelle rénale pour l'évaluation du DFG. L'administration de produits de contraste à base de gadolinium à des patients insuffisants rénaux a cependant été impliquée dans la survenue de cas de *fibrose néphrogénique systémique* (FNS). Cliniquement, la pathologie se présente comme un épaissement cutané intéressant d'abord les membres inférieurs puis les membres supérieurs et le tronc, dans une évolution ascendante qui débute le plus souvent dans les 2 mois suivant l'injection du chélate de gadolinium. Les lésions sont érythémato-papuleuses puis deviennent brunâtres et confluentes. L'épaississement cutané est responsable d'une réduction douloureuse de la mobilité articulaire. La pathologie s'accompagne d'un handicap important mais également d'une mortalité accrue en raison d'atteintes fibrosantes des muscles lisses ou striés, notamment myocardique [37, 38]. Aucune thérapeutique n'a démontré de bénéfice clair sur l'évolution de la maladie.

Sur le plan histologique, les lésions sont caractérisées par une importante fibrose et un infiltrat de fibrocytes recrutés du sang circulant (cellules apparentées aux fibroblastes mais qui s'en distinguent par l'expression conjointe du marqueur CD34 et du procollagène) et de macrophages multinucléés (CD68+).

La physiopathologie reste mal connue mais implique vraisemblablement la dissociation du gadolinium et de son ligand, puis la précipitation du gadolinium dans le milieu interstitiel par liaison à un anion (par exemple le phosphate). *In situ*, l'ion gadolinate serait reconnu et internalisé par les macrophages et induirait la sécrétion par ceux-ci de cytokines pro-fibrosantes (TGF- $\beta$ ) et pro-inflammatoires (IL-4, IL-6...) [39]. Les fibrocytes circulants seraient alors recrutés dans les tissus ou ils induiraient les lésions histologiques.

La survenue élective de la pathologie chez les patients insuffisant rénaux serait expliquée par [37, 38] :

- la persistance prolongée du produit de contraste dans l'organisme, qui lui laisse le temps de se dégrader, d'infiltrer le milieu interstitiel puis d'exprimer sa toxicité,
- un état inflammatoire chronique qui semble favoriser la survenue des lésions,
- l'administration fréquente de fer aux patients hémodialysés, susceptible de favoriser la dissociation de l'ion gadolinate de son chélate au profit du fer,
- l'utilisation d'agent stimulants de l'érythropoïèse, supposés favoriser la libération par la moelle osseuse des fibrocytes secondairement impliqués dans l'apparition des lésions histologiques.

Le risque de survenue de FNS varie par ailleurs en fonction du produit de contraste utilisé. Tous les cas *prouvés* de FNS ont été rapportés après l'administration de l'un des trois chélates de gadolinium suivants (principalement le premier) [38] :

- le gadodiamide (OMNISCAN),
- le gadopentétate de diméglubine (MAGNEVIST)
- le gadoversetamide (OPTIMARK).

Ces différences sont attribuées aux différences d'affinité entre le gadolinium et son ligand, et une classification en trois niveaux de risque a été adoptée en fonction des données de la littérature et de la structure chimique du ligand utilisé.

Depuis 2007, chez les patients porteurs de maladie rénale chronique de stade 4 ou 5, les sociétés savantes de radiologie préconisent de n'utiliser que des produits de contraste à risque faible à modéré de fibrose systémique néphrogénique. Elles recommandent en outre d'utiliser les doses minimales utiles et d'espacer les administrations d'au moins 7 jours [38, 40]. Les recommandations européennes ne précisent pas comment la fonction rénale doit être évaluée. L'*American College of Radiology* préconise d'utiliser la formule MDRD à 4 variables. Depuis l'adoption de ces préconisations, aucun cas de fibrose systémique néphrogénique ne semble avoir été documenté dans la littérature scientifique.

Pour l'ensemble des travaux concernant l'IRM fonctionnelle rénale proposés dans la littérature scientifique, la dose administrée était de 0.05 mmol/kg (soit la moitié de la dose usuelle). Dans l'étude IREN, le produit de contraste utilisé était le gadotérate méglubine (DOTAREM), à qui est attribué un faible niveau risque de survenue de fibrose néphrogénique

systémique en Europe<sup>7</sup>. Le protocole prévoyait l'injection de 0.07 mL/kg d'une solution contenant 0.5 mmol/L, soit 0.035 mmol/kg de produit de contraste, ce qui correspond approximativement au tiers de la dose usuelle.

---

7. l'acide gadotérique est un composé macrocyclique ionique, considéré comme à faible risque dans la classification Européenne, et à risque intermédiaire aux États-Unis.



# Chapitre 3

## Étude IREN

### 3.1 Objectif de l'étude

Comme expliqué aux chapitres précédents, le développement de techniques non invasives pour l'évaluation du DFG et son suivi et le calcul d'une cartographie fonctionnelle rénale seraient un apport important en néphrologie.

Les techniques exploitant l'IRM fonctionnelle rénale, sont prometteuses mais encore insuffisamment standardisées et validées : de nombreuses incertitudes demeurent concernant les séquences IRM les plus adaptées, les modèles physiologiques ou mathématiques les plus pertinents, l'influence du paramétrage de ces modèles et notamment des régions d'intérêt à explorer pour obtenir les résultats les plus fiables.

L'étude IREN tente de répondre à ses questions avec comme objectif principal, la comparaison d'un modèle d'évaluation du DFG par IRM fonctionnelle à la technique de référence. L'objectif secondaire est l'identification des facteurs qui influencent la qualité du résultat.

### 3.2 Patients et méthodes

#### 3.2.1 Patients

L'étude devait analyser les estimations des DFG par IRM fonctionnelle rénale de patients transplantés rénaux pour lesquels l'indication d'une IRM du greffon, non urgente, avait été retenue dans le cadre du suivi après transplantation.

La sélection de patients transplantés rénaux visait à réduire la complexité du problème :

- Dans l'écrasante majorité des cas, les greffons rénaux sont placés en fosse iliaque. Ils sont donc éloignés du diaphragme et reposent sur une structure osseuse immobile. Les mouvements respiratoires qui compliquent le suivi du signal IRM sont donc nettement diminués en comparaison avec des reins natifs.
- Prises isolément, et sauf artifice technique invasif, les techniques de références ne peuvent pas évaluer séparément les DFG des reins natifs. La comparaison des résultats de l'estimation par IRM fonctionnelle du DFG d'un rein natif nécessiterait de

connaître quelle part de la fonction rénale totale est assurée par rein exploré et nécessiterait la réalisation d'une scintigraphie rénale. Cette possibilité n'a pas été retenue du fait du coût, de la logistique et de la complexité accrue de l'analyse qu'elle aurait impliquée.

Il a été jugé que les techniques évaluées étaient moins fiables pour des DFG estimés (par la formule MDRD) inférieurs à 20 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Il a donc été décidé de n'inclure que des patients dont la fonction rénale excédait ce seuil.

Les patients devaient par ailleurs être âgés de plus de 18 ans au moment de l'inclusion, et être bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.

Étaient bien entendu exclus les patients présentant une contre-indication à la réalisation d'une IRM avec injection de chélate de gadolinium ou d'une mesure isotopique du DFG :

- patients claustrophobes, porteurs de stimulateur cardiaque, d'implant cochléaire, de clips neuro-vasculaires, de corps étranger métalliques intra-orbitaires...
- intolérance ou allergie connue aux chélates de gadolinium,
- femmes enceintes, allaitantes ou sans contraception efficace, (un test de grossesse était réalisé de principe),
- personnes sous tutelle ou sous sauvegarde de justice.

Les données démographiques concernant chaque patient ont été recueillies au moment de l'inclusion, ou *a posteriori* à partir des bases de données du laboratoire de biologie du CHU de Bordeaux, de l'agence de biomédecine, des dossiers informatisés des patients transplantés (logiciel R@N).

### 3.2.2 Estimations du DFG

Les évaluations du DFG ont été comparées pour la technique de référence (clairance isotopique) et l'IRM fonctionnelle. Les deux examens étaient réalisés au cours d'une même journée de sorte que la fonction rénale pouvait être considérée comme peu différente pour les deux estimations : l'IRM était réalisée en fin de matinée, après la réalisation des prélèvements nécessaires au calcul de la clairance isotopique.

#### Technique de référence

La technique de référence choisie était la mesure de la clairance urinaire du <sup>51</sup>Cr-EDTA décrite au paragraphe 1.2.2 et notamment à la figure 1.1. L'ensemble des mesures ont été vérifiées par un expert. Lorsqu'un écart au protocole de mesure rendait les données inexploitable, le patient était retiré de l'étude.

#### Évaluation par IRM

**Imagerie :** L'ensemble des acquisitions ont été réalisées sur un appareil de type ACS-NT (PHILIPS), avec un champ magnétique de 1.5 T et une antenne "body phased-array".

Pour l'imagerie fonctionnelle, chaque patient recevait un bolus de 0.07 mL/kg de gadotérate méglubine (DOTAREM), administrés avec un débit de 2 mL/s. La séquence IRM utilisée était de type IR-TFE<sup>1</sup> 3D, avec les paramètres suivants :

- temps d'écho  $T_E$  : 3.68 ms,
- temps de répétition  $T_R$  : 6.23 ms,
- angle de bascule  $\theta$  : 10°,
- épaisseur de coupe : 10 mm.

Pour chaque examen, un total de 200 acquisitions séquentielles étaient réalisées, espacées de 2 secondes dans le temps. Chaque acquisition comportait 5 coupes parallèles et jointives de  $256 \times 256$  voxels de dimensions  $1.6 \times 1.6 \times 10$  mm, orientées dans l'espace de manière à inclure l'intégralité du rein étudié et, sur au moins une coupe, la portion distale de l'aorte abdominale. L'injection de produit de contraste était débutée à la 20-ème acquisition de la série.

Dans cette première approche, la concentration du traceur a été considérée comme proportionnelle à la variation du signal depuis sa valeur en l'absence de gadolinium (voir le paragraphe 2.3.2, équation 2.11). La valeur basale du signal était déterminée à partir des 20 premières acquisitions de la dynamique.

D'autres séquences étaient par ailleurs acquises systématiquement en vue d'un usage ultérieur pour le recalage et/ou la segmentation (voir le paragraphe 2.3.3). Elles n'ont pour l'instant pas été exploitées.

**Post-traitement :** La segmentation du parenchyme rénal a été réalisée manuellement par un opérateur, en n'utilisant que les acquisitions fonctionnelles et des images dérivées (aire sous la courbe du signal, temps avant le maximum du signal...). Un exemple d'une telle segmentation est donné à la figure 3.1.

L'implémentation d'un algorithme pour la segmentation semi-automatique du parenchyme rénal est prévue dans l'étude. Au moment de la rédaction de ce manuscrit, elle est encore en cours. À terme, il conviendra bien évidemment d'évaluer les performances de la technique avec une évaluation de la reproductibilité des résultats et une comparaison aux segmentations manuelles décrites au paragraphe précédent. Les critères d'évaluation précis restent à définir. Du plus élémentaire au plus évolué, on peut en première intention proposer d'évaluer le nombre de voxels discordants entre deux segmentations, la discordance pour l'évaluation du volume rénal ou cortical, ou même directement l'amélioration obtenue sur l'évaluation du DFG...

De même, la fonction d'entrée (*AIF*) était déterminée à partir des séquences fonctionnelles : chaque coupe était examinée par un opérateur à la recherche de la division de l'aorte abdominale en artères iliaques communes. La région centrale de l'aorte terminale sur les derniers centimètres précédant sa bifurcation était sélectionnée manuellement. Lorsque l'aorte était mal visible, ou le signal manifestement trop bruité, la fonction d'entrée était obtenue au niveau d'une artère iliaque. S'il n'était pas possible de trouver une région de

---

1. *inversion-recovery turbo-field-echo*



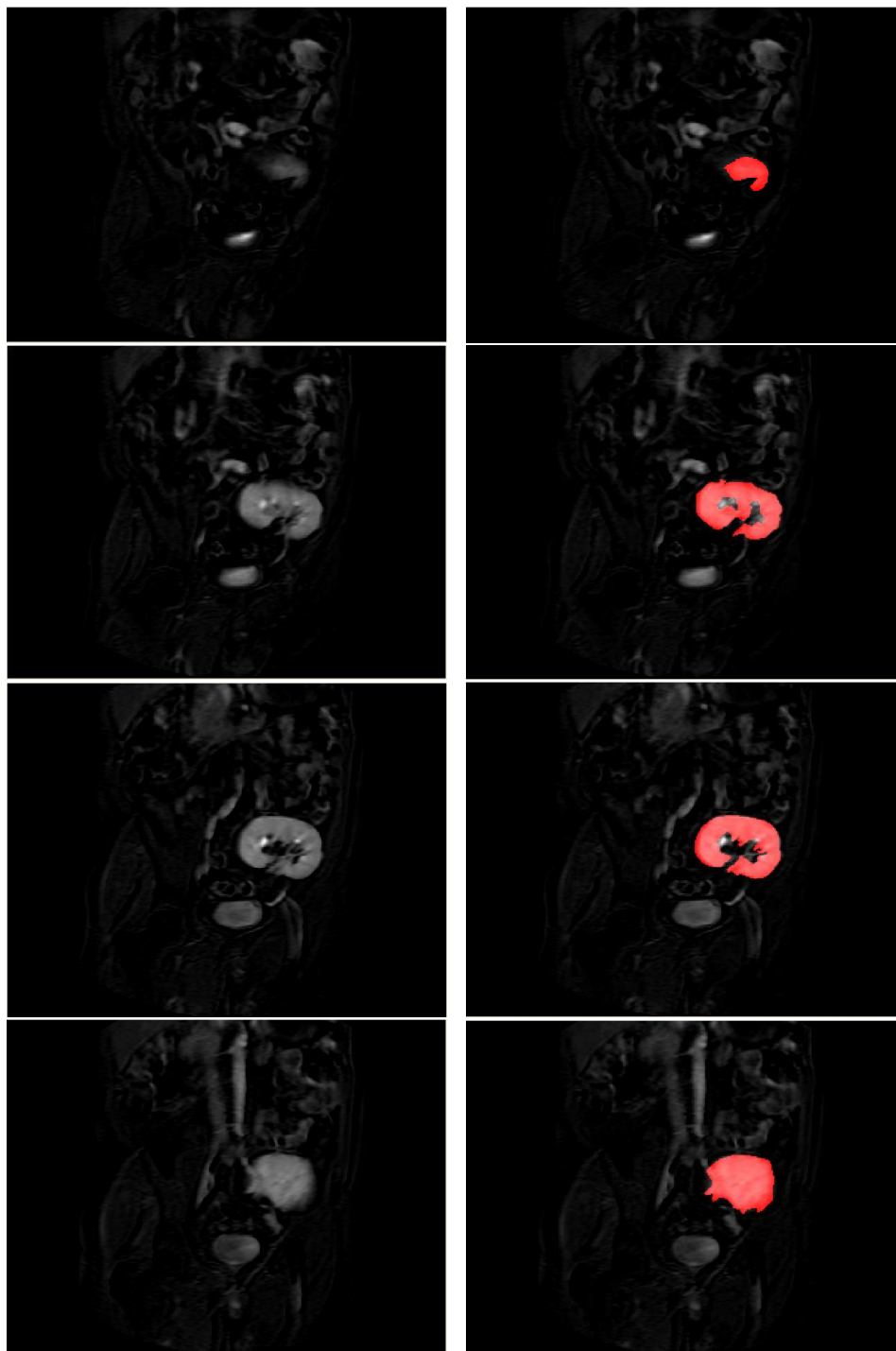


FIGURE 3.1: Exemple de segmentation manuelle du parenchyme rénal. La colonne de gauche représente les images brutes (aire sous la courbe du signal), la colonne de droite les résultats des segmentations (en rouge) superposés aux images de la première colonne.

l'image susceptible de fournir une fonction d'entrée satisfaisante, l'examen était considéré comme non contributif, et le patient n'était pas analysé dans l'étude.

**Modèle** Le modèle choisi était celui proposé par Sourbron [25]. Il est représenté à la figure 2.3 et décrit en détail à la section 2.2.2.

La distribution du traceur était modélisé sous la forme d'un système à deux compartiments (vasculaire et tubulaire). L'entrée du traceur dans le compartiment vasculaire se faisait exclusivement par le sang artériel (débit  $FPR \times AIF(t)$ ). Il pouvait quitter le compartiment, par un mécanisme convectif soit par filtration glomérulaire (avec un débit  $DFG \times v_p(t)$ ), soit par voie veineuse (avec un débit  $(FPR - V) \times v_p(t)$ ). L'entrée du traceur dans le compartiment tubulaire s'effectuait uniquement par filtration glomérulaire (avec un débit  $DFG \times v_p$ ), et sa sortie uniquement par élimination vers les voies excrétrices avec le débit  $V \times c_e(t)$ . Le modèle faisait l'hypothèse d'un flux liquidien sans traceur (réabsorption tubulaire), de débit  $DFG - V$  dont la contribution au signal de la région d'intérêt était négligée.

Enfin, le retard d'arrivée du produit de contraste dans le parenchyme depuis l'aorte terminale et sa dispersion dans le réseau artériel, était modélisé de manière optionnelle. Le modèle a été testé sans, puis avec prise en compte de ces effets.

Le calcul des coefficients du modèle était réalisé avec en entrée :

- le signal correspondant au parenchyme rénal segmenté manuellement par un opérateur,
- le signal mesuré à la partie centrale de la portion terminale de l'aorte abdominale, sélectionnée manuellement par l'opérateur,
- l'hématocrite du patient dosée le jour de l'examen<sup>2</sup>.

Les patients pour lesquels l'algorithme de calcul des coefficients du modèle échouait ont été exclus de l'analyse.

### 3.2.3 Statistiques

La comparaison des résultats fournis par la clairance du  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  et l'IRM fonctionnelle rénale a été réalisée

- par calcul du coefficient de corrélation intra-classe [41],
- en utilisant le diagramme de Bland et Altman [42],
- en évaluant la proportion de mesures discordantes, c'est-à-dire le pourcentage des patients pour lesquels la différence entre les deux mesures était supérieure à 5 mL/min.

Les statistiques élémentaires concernant les données démographiques sont données sous la forme *moyenne*  $\pm$  *écart-type*. Tous les calculs ont été réalisés à l'aide du logiciel R [43]. Les comparaisons entre groupes de patients ont été réalisés avec un test de Kruskal-Wallis, lorsque l'effectif dans chacun des groupes à comparer était de cinq patients ou plus.

---

2. Pour 11 patients cette donnée n'était pas disponible. Elle a été remplacée par la valeur moyenne de l'hématocrite pour l'ensemble des patients pour lequel elle était disponible, soit 35.5%.

## 3.3 Résultats

### 3.3.1 Population incluse

Au total 69 patients ont été recrutés pour participer à l'étude. Vingt quatre patients ont été exclus : 12 parce que la mesure du DFG par technique isotopique a été jugée non fiable (protocole non respecté, difficultés de recueil urinaire), et 12 parce que les images IRM ont été jugées inexploitable (artefacts, vaisseaux non ou mal visibles). Trois patients supplémentaires ont été exclus car le calcul des coefficients du modèle n'a pas abouti. Au total, les mesures de DFG par clairance urinaire du  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  et par application du modèle compartimental ont pu être réalisées pour 42 patients (voir figure 3.2).

Les caractéristiques démographiques des patients inclus sont décrites à la table 3.1. Les anomalies décrites par le radiologue responsable de l'interprétation conventionnelle de l'examen sont colligées à la table 3.2.

### 3.3.2 Évaluation du DFG

Pour les 42 patients retenus pour l'analyse, le DFG mesuré par la technique de référence était en moyenne de  $41.8 \pm 14.6$  mL/min, ce qui, de manière notable, était nettement inférieur aux valeurs calculées par la formule MDRD (voir l'annexe A.1).

#### Modèle sans prise en compte de la dispersion du bolus

Dans un premier temps le DFG a été calculé en négligeant la dispersion du bolus au cours de son trajet de l'aorte au parenchyme rénal. Sous ces hypothèses, le DFG calculé moyen était de  $55.0 \pm 26.0$  mL/min. Pour la comparaison avec la technique de référence, le coefficient de corrélation intra-classe était de 0.32 (IC-95% : 0.022–0.564), bien en dessous du seuil de 0.6 au dessus duquel les évaluations comparées sont jugées concordantes. Le diagramme de Bland et Altman est représenté à gauche à la figure 3.3. Il montre que le biais moyen est de +13.19 mL/min avec une importante variabilité (écart-type : 22.33 mL/min).

Le taux de concordance (la proportion des patients pour lesquels l'écart entre la méthode de référence et le résultat de l'analyse par modèle compartimental était de moins de 5 mL/min) était de 28.5% (12 patients sur les 42 analysés). L'histogramme de répartition des erreurs est représenté à la figure 3.4.

L'association des erreurs avec d'éventuelles anomalies morphologiques a été recherchée par comparaison de l'erreur commise chez les patients présentant ou non chacune des anomalies recensées dans le groupe de patients. Aucune différence notable n'a été notée (voir figure 3.5). De même, et sous réserve d'un faible effectif, la comparaison des patients qui recevaient un traitement par anti-calcineurine avec les autres n'a pas montré de différence significative ( $p = 0.30$ , voir annexe A.3).

Caractéristique	Valeur	<i>n</i>
Patient		
âge (ans)	51.5 ± 12.9	42
sexe (homme / femme)	29 (69.1%) / 13 (30.9%)	42
DFGe <sup>†</sup> (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	48.5 ± 27	42
hématocrite (%)	35.5 ± 5.3	31
Donneur		
âge (ans)	50.6 ± 16.6	34
sexe (homme / femme)	17 (50%) / 17 (50%)	34
Immunosuppression		
anti-calcineurine (seul ou associé)	37 (88.1%)	42
IRM réalisée pour l'exploration		
d'une anomalie vasculaire	24 (57.1%)	42
d'une anomalie urologique	8 (19%)	42
d'une hypertension artérielle	3 (7.1%)	42
d'une insuffisance rénale	2 (4.8%)	42
d'une masse rénale	2 (4.8%)	42
d'une autre anomalie	3 (7.1%)	42

<sup>†</sup> DFGe évalué selon la formule MDRD.

TABLE 3.1: Caractéristiques démographiques des patients analysés. La dernière colonne indique le nombre de patients pour lesquels l'information était disponible et a été analysée.

Anomalie	Nombre et proportion	<i>n</i>
Sténose de l'artère du greffon	12 (30%)	40 <sup>†</sup>
Défaut de perfusion	2 (4.8%)	42
Dilatation des cavités pyélo-calicielles	4 (9%)	42
Obstacle à l'écoulement des urines	0 (0%)	42
Collection péri-rénale	2 (4.8%)	42

<sup>†</sup> la présence d'une endoprothèse dans l'artère du greffon a empêché l'interprétation de l'examen chez deux patients

TABLE 3.2: Anomalies constatées par le radiologue lors de l'interprétation conventionnelle de l'examen IRM.

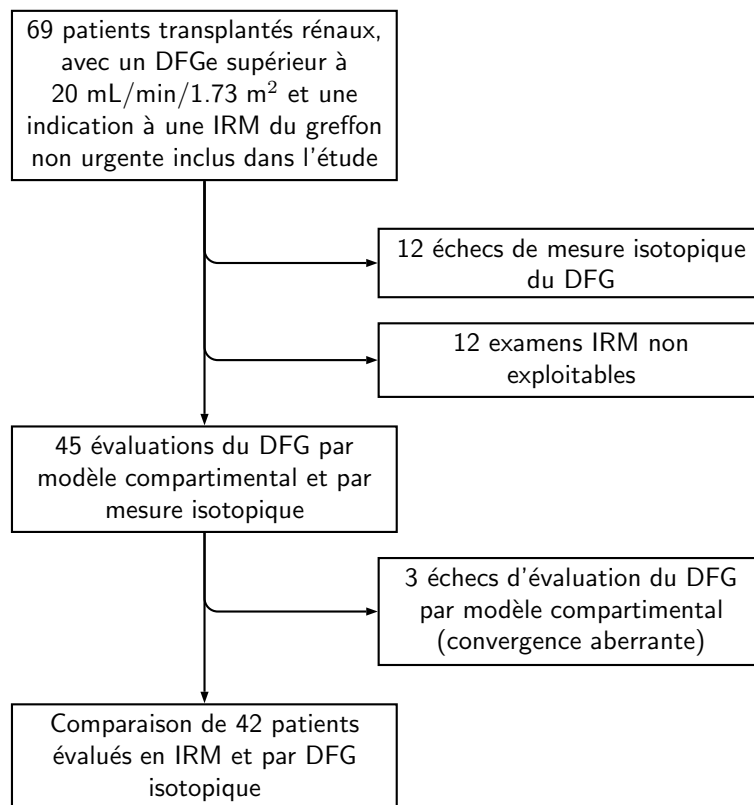


FIGURE 3.2: Diagramme de flux de l'étude IREN.

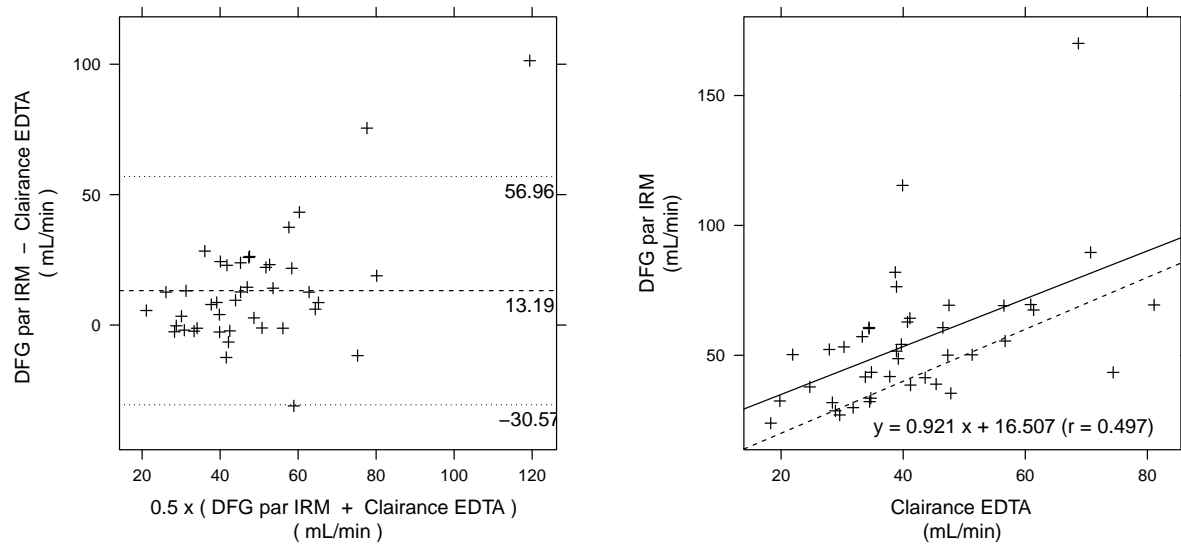


FIGURE 3.3: Gauche : diagramme de Bland Altman comparant les mesures du DFG par clairance du  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  et analyse du modèle compartimental. La droite horizontale en tirets représente l'écart moyen entre les deux mesures, les droites pointillées sont situées à la moyenne de l'écart  $\pm 1.96$  fois l'écart-type. Droite : résultat de la régression linéaire montrant la relation entre le DFG estimé par le modèle à deux compartiments d'une part et la mesure de la clairance urinaire du  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  d'autre part. La droite en trait plein est la droite de régression ( $y = 0.921x + 16.507$ ), la droite en tirets est la droite idéale ( $y = x$ ). Le coefficient de corrélation est à  $r = 0.497$ .

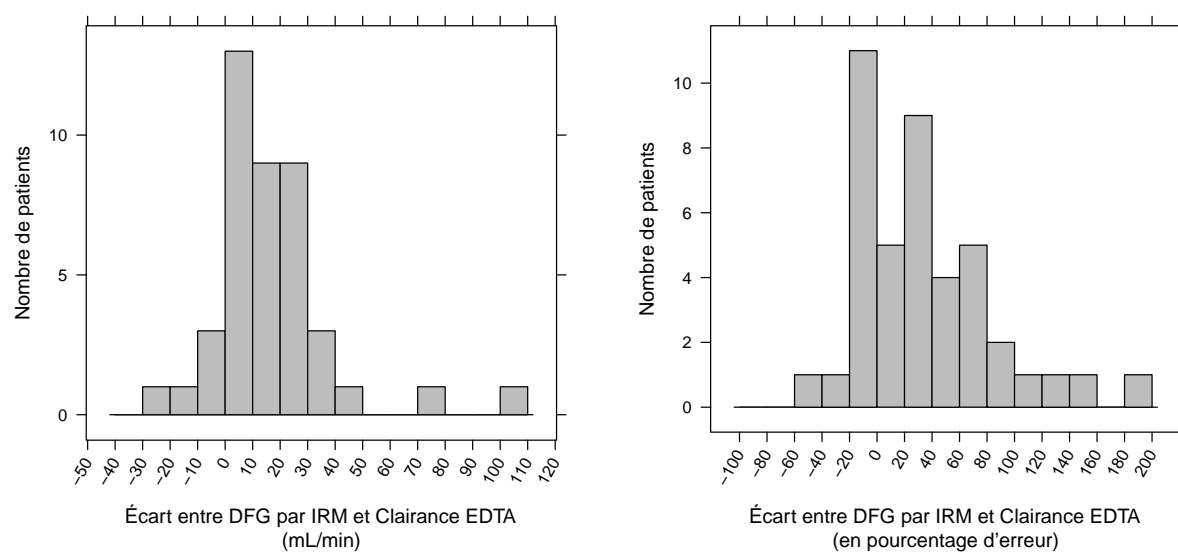


FIGURE 3.4: Histogrammes montrant la répartition des erreurs commises en évaluant le DFG grâce au modèle compartimental en comparaison à la mesure de la clairance du  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA. A gauche, en valeur absolue, à droite en pourcentage.

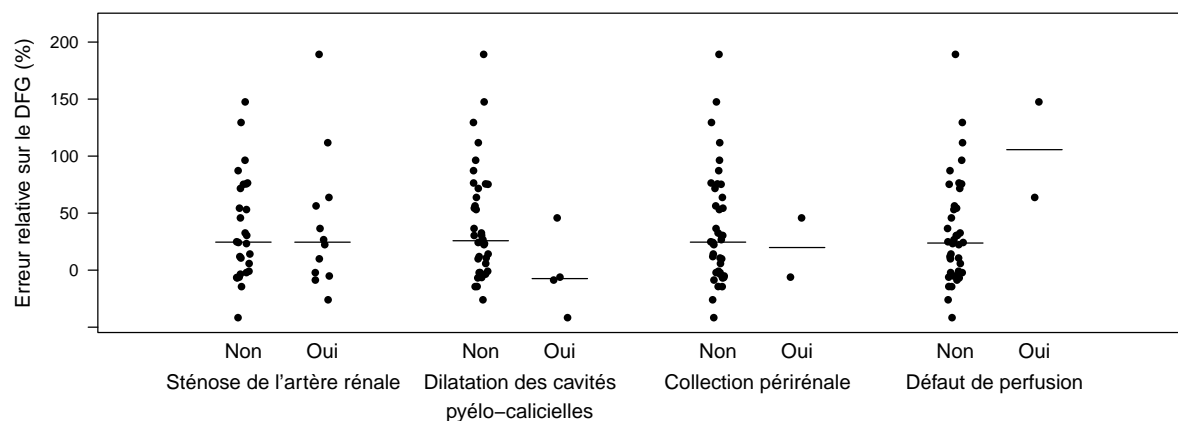


FIGURE 3.5: Comparaison de l'erreur relative commise en fonction de la présence d'anomalies radiologiques. La barre horizontale correspond à la médiane pour le groupe considéré. Test de Kruskal-Wallis pour la sténose de l'artère du greffon :  $p = 0.84$ , non réalisé pour les autres anomalies par manque d'effectifs.

### Modèle avec prise en compte de la dispersion du bolus

Le DFG des patients de la cohorte a ensuite été évalué en prenant en compte la dispersion du bolus sur son trajet entre l'aorte et le parenchyme rénal. Avec cette nouvelle estimation le DFG était estimé en moyenne à  $57.9 \pm 26$  mL/min. Le coefficient de corrélation intraclasse restait insuffisant, à 0.27 (IC-95% : -0.028–0.53). Le biais moyen était encore augmenté, à 16.04 mL/min pour un écart-type comparable à celui de la technique précédente, à 21.83 mL/min. La corrélation entre la nouvelle estimation du DFG et la technique de référence était discrètement améliorée avec le nouveau modèle, avec un coefficient de corrélation  $r = 0.51$ . Le diagramme de Bland et Altman et les résultats de la régression linéaire pour l'estimation du DFG par ce modèle sont représentés à la figure 3.6. Le taux de concordance avec la technique de référence était moins bon qu'avec le modèle précédent, avec seulement neuf évaluations du DFG (21.4%) à moins de 5 mL/min de la valeur de référence.

Le temps de transit moyen du gadolinium dans le réseau vasculaire entre l'aorte et le parenchyme<sup>3</sup> était estimé en moyenne à  $1.55 \pm 0.72$  s (minimum : 0, maximum : 3.570 s). Il n'a pas été retrouvé de lien avec les différentes anomalies morphologiques observées, notamment avec la présence d'une sténose de l'artère du greffon (voir figure 3.8). De même que pour le modèle sans prise en compte de la dispersion, et sous réserve de faibles effectifs, l'administration d'inhibiteur de la calcineurine ne s'associait de manière significative, ni à un biais différent dans l'évaluation du DFG ( $p = 0.29$ ), ni à une majoration du temps de transit du gadolinium entre l'aorte et le parenchyme ( $p = 0.82$ ). Les figures correspondantes sont données à l'annexe A.3.

## 3.4 Discussion

L'estimation du DFG par IRM fonctionnelle avec le modèle proposé par Sourbron[25] est décevante, avec une large surestimation, et une concordance très médiocre en comparaison la technique de référence. La complexité de la méthode et les nombreuses étapes nécessaires pour aboutir au résultat rendent difficile l'identification des causes de ces imprécisions. De nombreuses hypothèses, potentiellement associées, sont envisageables. Elles sont décrites succinctement ici, les détails sont donnés au chapitre précédent.

La première est liée au modèle lui-même, qui représente le fonctionnement du rein sous une forme probablement trop simpliste. Dans cette représentation, il est difficile de dire si la région prise en compte pour mesurer le signal tissulaire doit se limiter au cortex, ou intégrer l'ensemble du parenchyme rénal. Bokacheva *et al.* [44] ont d'ailleurs comparé les modèles à deux compartiments présentés au chapitre précédent sur dix patients, en choisissant des régions d'intérêt limitées au cortex rénal ou intégrant l'ensemble du parenchyme. Dans leur étude, tous les modèles sous-estiment la fonction rénale, mais le biais est plus important lorsque seul le cortex est utilisé pour recueillir le signal tissulaire.

---

3. paramètre noté  $d$  dans la définition du modèle



Les modèles à trois compartiments semblent plus représentatifs de la réalité et semblent donner des résultats légèrement plus satisfaisants [28, 29]. Pour autant, à notre connaissance à ce jour, aucun d'entre eux ne s'est montré suffisamment performant pour se substituer aux techniques isotopiques pour l'évaluation fine de la fonction rénale. Il est à noter également que l'ensemble des modèles proposés négligent le secteur interstitiel. Cela est légitime pour explorer un rein normal, mais probablement abusif dans des situations pathologiques où le parenchyme est remanié par une fibrose importante.

Indépendamment du modèle lui-même, l'incertitude concernant la valeur des paramètres physiques nécessaires à la suite des calculs est une source d'erreur potentielle. Dans le cas de l'IRM, le calcul de la concentration du gadolinium à partir du signal fourni par l'imageur n'est pas immédiat : si l'augmentation du signal peut être supposée linéaire pour une gamme de concentrations relativement faibles, ce n'est plus vrai pour les concentrations élevées susceptibles d'être rencontrées dans les tubules rénaux. En outre la relation qui lie l'intensité du signal à la concentration du gadolinium est dépendante du tissu exploré. En particulier, *in vitro*, l'accroissement de signal pour une concentration de gadolinium donné est de 11% supérieure dans du chlorure de sodium à 0.9% en comparaison avec le plasma [22]. Certains auteurs préconisent de réaliser une cartographie de l'organe étudié avant de débiter la séquence d'IRM fonctionnelle, de manière à pouvoir déterminer plus précisément la concentration du gadolinium dans les tissus [28]. Dans l'étude IREN, la concentration du gadolinium était supposée proportionnelle à la variation du signal par rapport à sa valeur de base. Cette approximation est fautive et conduit probablement à sous-évaluer les concentrations là où elles sont les plus élevées, notamment dans l'aorte, ce qui peut contribuer à surestimer le DFG.

Le calcul de la concentration du traceur à partir du signal IRM peut aussi être fortement perturbée par les effets de volume partiel, d'autant plus marqués que l'épaisseur de coupe est importante. Quantitativement, sur les acquisitions fonctionnelles, la plus grande dimension des voxels est de l'ordre du centimètre, et se situe sur un axe horizontal dans le plan sagittal. Il est donc très peu probable qu'un voxel donné soit intégralement inclus dans l'aorte terminale dont le diamètre est de l'ordre de 1.5 à 2 cm. Le signal obtenu n'est donc probablement pas représentatif de la concentration sanguine du gadolinium. Ce type d'erreur se produit manifestement aussi au niveau du rein : certains voxels se projettent vraisemblablement à cheval sur des structures hétérogènes (corticale, médullaire, cavités excrétrices, graisse périrénale, tube digestif).

La majoration du biais avec le modèle capable de prendre en compte la dispersion du traceur est en faveur d'une importante influence de la mesure de la fonction d'entrée sur l'estimation du DFG : en effet le résultat est une conservation de l'aire sous la courbe de la fonction d'entrée, mais une diminution de la valeur du signal au pic. Cette hypothèse est compatible avec les travaux de Rukat [34], même s'il elle mériterait d'être confirmée dans cas particulier du modèle utilisé ici.

L'acquisition de l'ensemble de la dynamique requiert une durée incompressible de 200 s environ, pendant laquelle il n'est pas envisageable de demander au patient de bloquer sa respiration. Pour des reins natifs, les mouvements respiratoires et le péristaltisme digestif sont susceptibles de provoquer des mouvements du rein et de perturber le suivi du signal.

Dans le cas présent, la localisation du greffon à distance du diaphragme rend peu probable une influence notable de ces mouvements sur le résultat de l'estimation du DFG. La mise en œuvre des techniques développées par Denis de Senneville [35] permettrait d'évaluer cette hypothèse tout en corrigeant le problème.

Prises toutes ensemble, ces sources d'erreur conduisent probablement à une sous-estimation de la fonction d'entrée (mesurée au niveau de l'aorte), ce qui a vraisemblablement comme conséquence une surestimation du DFG par le modèle. Au niveau parenchymateux la situation est beaucoup moins claire : la concentration tubulaire de gadolinium est probablement sous-estimée, et l'influence des effets de volume partiel est difficile à quantifier.

Enfin, la logistique de l'étude elle-même a pu modestement influencer les résultats : l'IRM a été réalisée le même jour que la mesure de la clairance du  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ , immédiatement après cet examen au cours duquel il est demandé au patient de boire environ 2L d'eau sur une période de 3h. Même si l'effet sur la fonction rénale est difficile à quantifier, il est probable que cette hydratation abondante conduise à une amélioration modeste du DFG. Cet apport hydrique conséquent provoque très probablement une baisse transitoire de l'hématocrite du patient. Rapporté au volume des compartiments liquidiens de l'organisme cela représente une variation minime (une estimation rapide pour un homme de 60 kg dont la composition corporelle serait normale indique une diminution de l'hématocrite de 5% au maximum). Toutefois, Rukat [34] a montré sur des simulations et dans un contexte voisin que l'erreur commise sur l'hématocrite se traduisait par une erreur d'amplitude grossièrement équivalente sur le paramètre d'intérêt. Ces résultats sont confirmés sur quelques expérimentations préliminaires réalisées avec le modèle utilisé ici (voire annexe A.2).

Pour finir, il convient de noter que la cohorte de l'étude IREN diffère notablement de l'ensemble des populations sur lesquelles les modèles de la littérature ont été testés. Sa première spécificité est d'être constitué de patients transplantés (toutes les autres études étaient réalisées chez l'animal ou sur rein natif chez l'homme). La plupart des patients sont porteurs d'une insuffisance rénale chronique et ont un niveau de fonction rénale situé dans la zone où les autres modèles semblent les moins performants. Indépendamment des résultats présentés ici, il s'agit à notre connaissance de la plus grande cohorte sur laquelle ont été obtenues à la fois les données d'imagerie et les mesures par la technique de référence. Toutes ces informations restent disponible pour explorer les hypothèses évoquées plus haut ou développer de nouveaux modèles. Ce travail est en cours.

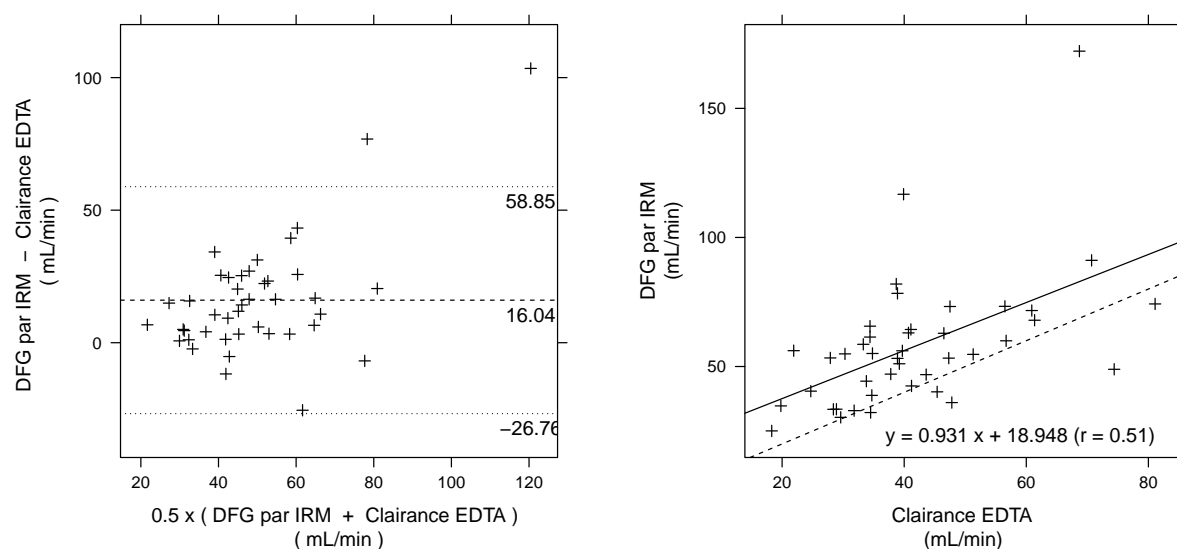


FIGURE 3.6: Gauche : diagramme de Bland Altman comparant les mesures du DFG par clairance du  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA avec l'analyse du modèle compartimental prenant en compte un délai d'arrivée du bolus et sa dispersion entre l'aorte terminale et le parenchyme rénale. La droite horizontale en tirets représente l'écart moyen entre les deux mesures, les droites pointillées sont situées à la moyenne de l'écart  $\pm 1.96$  fois l'écart-type. Droite : résultat de la régression linéaire montrant la relation entre le DFG estimé par le modèle à deux compartiments d'une part et la mesure de la clairance urinaire du  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA d'autre part. La droite en trait plein est la droite de régression ( $y = 0.931x + 18.948$ ), la droite en tirets est la droite idéale ( $y = x$ ). Le coefficient de corrélation est à  $r = 0.51$ .

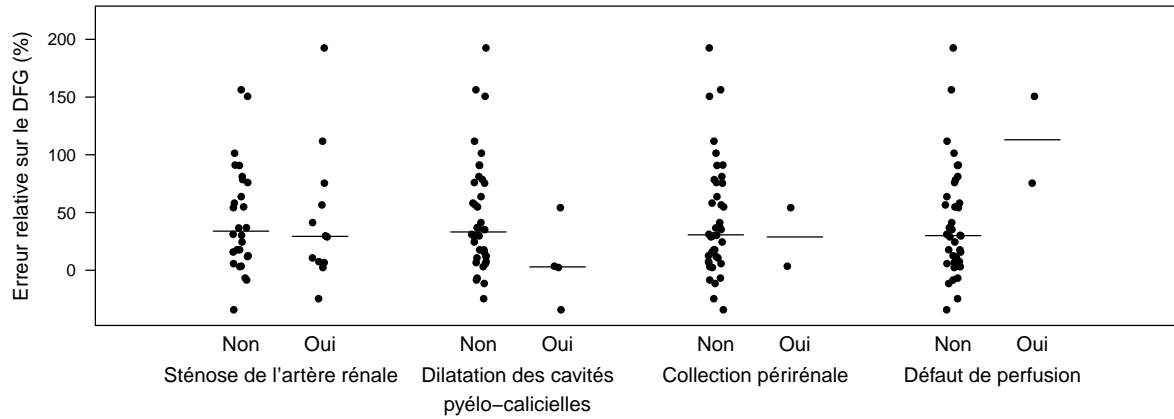


FIGURE 3.7: Comparaison de l'erreur relative commise avec le modèle prenant en compte la dispersion du bolus de gadolinium sur le trajet de l'aorte au parenchyme rénal, en fonction des anomalies morphologiques décrites par le radiologue. Test de Kruskal-Wallis pour la sténose de l'artère du greffon :  $p = 0.68$ , non réalisé pour les autres anomalies par manque d'effectifs. La barre horizontale correspond à la valeur médiane.

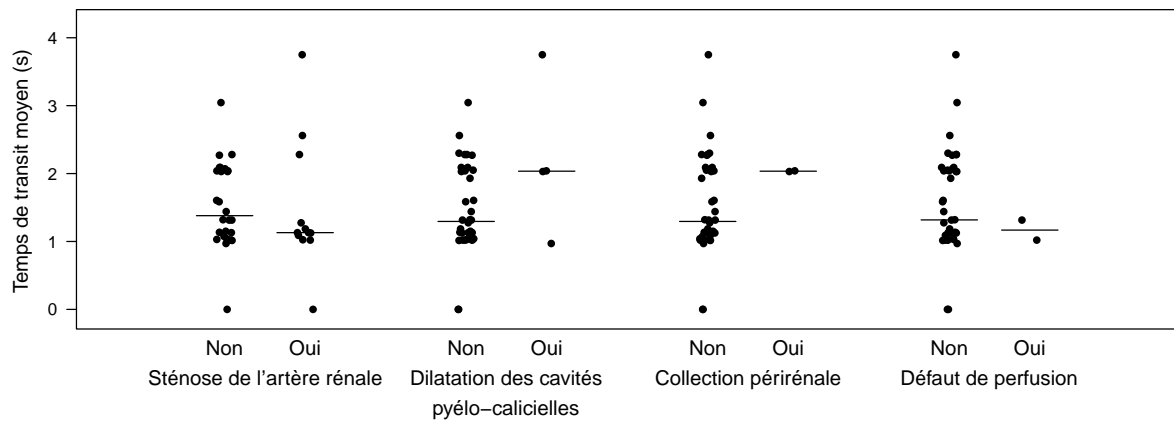


FIGURE 3.8: Comparaison du temps de transit moyen dans le système vasculaire entre l'aorte et le parenchyme rénal calculé par le modèle suivant la présence d'anomalies radiologiques. Test de Kruskal-Wallis pour la sténose de l'artère du greffon :  $p = 0.52$ , non réalisé pour les autres anomalies par manque d'effectifs. La barre horizontale correspond à la valeur médiane.



## Conclusion - Perspectives

Sur la base des résultats présentés au chapitre 3, les performances du modèle à deux compartiments proposé par Sourbron sont manifestement insuffisantes pour être utilisées en pratique courante. Concernant le potentiel de l'IRM fonctionnelle pour l'évaluation de la fonction rénale (et éventuellement d'autres paramètres), cette étude reste cependant peu contributive, et probablement prématurée.

En premier lieu, les conditions techniques de réalisation des mesures étaient sous-optimales. La mise en place de stratégies reproductibles et évaluables pour la mesure des concentrations plasmatiques et tissulaires du gadolinium, la sélection des régions d'intérêt (fonction d'entrée, parenchyme rénal dans son ensemble, ou cortex et médullaire séparément) semblent être les améliorations prioritaires. De même l'intégration des techniques de correction de mouvement à l'ensemble du procédé semble souhaitable, même si, dans cette étude, les artefacts correspondant ont probablement peu influencé les résultats. Avant de conclure, il conviendrait de réévaluer le modèle après la mise en place de l'ensemble de ces améliorations.

Surtout, et préalablement aux développements évoqués ci-dessus, il semble impératif d'évaluer quantitativement l'impact des facteurs cités dans la discussion sur les résultats fournis par le modèle compartimental. L'objectif serait double : d'une part sélectionner les améliorations à réaliser prioritairement, d'autre part évaluer l'incertitude attendue de l'estimation du DFG en fonction de l'imprécision sur les paramètres d'entrée du modèle et déterminer ses limites. Bien entendu, ces évaluations sont dépendantes de la modélisation choisie pour représenter la distribution du gadolinium dans le rein. La sélection du modèle minimal pertinent reste donc la première priorité. Elle est rendue compliquée car elle impose la collaboration de nombreux intervenants dans des domaines très éloignés : médecins, radiologues, néphrologues, mathématiciens...

Malgré Les résultats encourageants obtenus par d'autres équipes et décrits au chapitre 2 incitent à poursuivre et perfectionner les travaux présentés au chapitre 3, la cohorte IREN constituant une très source de données et d'acquisition IRM probablement unique pour tester et développer les modèles.

Deux points peuvent susciter l'intérêt :

- outre le DFG qui était l'objet de ce travail, chaque modèle proposé calcule divers autres paramètres qui restent pour l'instant inexploités (volumes des différents compartiments, flux de fluide réabsorbé, temps de transit vasculaire ou tubulaire moyen...). Aucun d'entre-eux n'est validé car aucun n'est évalué en pratique clinique.

Leur potentiel pour l'exploration des maladies rénales reste peut être sous-évalué, et leur mesure pourrait être une plus-value non négligeable du développement de ces techniques,

- aucun des modèles proposés n'exploite la cohérence géométrique des données : lorsque les modèles sont optimisés voxel par voxel, chacun d'eux est vu comme une unité déconnectée des autres. En réalité le gadolinium qui entre ou quitte la région d'intérêt est réparti dans les régions adjacentes. La prise en compte de cette nouvelle contrainte pour l'instant négligée pourrait renforcer la fiabilité des modèles et/ou favoriser l'ajout des détails qui manquent dans la description qu'ils font du fonctionnement rénal. Cette stratégie est d'ailleurs déjà évoquée par Sourbron dans une publication récente [45].

# Annexe A

## Données et statistiques complémentaires

### A.1 Comparaison de la formule MDRD à la clairance du $^{51}\text{Cr-EDTA}$

A titre systématique, les DFG obtenus par IRM fonctionnelle dans l'étude IREN ont été comparées à celles fournies par la formule MDRD (2006) et prenant en compte la surface corporelle calculée selon la formule de Mosteller<sup>1</sup>. L'analyse montre un biais moyen de 7.53 mL/min et un écart-type de 13.78 mL/min. Le diagramme de Bland et Altman correspondant est représenté à la figure A.1. La proportion de patients dont le DFG estimé par la formule MDRD était dans un intervalle de  $\pm 30\%$  autour de la valeur de référence était de 71% (30/42), compatible avec les données de la littérature chez les patients transplantés.

### A.2 Influence de l'hématocrite sur le DFG calculé par le modèle compartimental

Le DFG a été calculé pour deux patients en fournissant au programme différentes valeurs pour l'hématocrite (pour chaque patient le modèle a été testé avec et sans prise en compte d'une dispersion du bolus). On observe une relation presque linéaire entre l'hématocrite et l'information fournie. La pente de cette relation semble être dépendante de facteurs additionnels. Les résultats de la régression linéaire pour chaque couple patient-modèle sont donnés dans la table suivante :

	sans dispersion	avec dispersion
patient 1	pente=-0.81, r=1	pente=-0.83, r=1
patient 2	pente=-0.56, r=1	pente=-0.56, r=1

---

1.  $surface(m^2) = \sqrt{\frac{Poids(kg) \times Taille(cm)}{3600}}$



### A.3 Lien entre l'erreur commise ou le temps de transit moyen et l'utilisation d'anticalcineurines

L'erreur relative commise sur le DFG pour les deux modèles testés et le temps de transit moyen de l'aorte au parenchyme rénal calculé par le second modèle, ont été comparés en fonction de l'administration d'anti-calcineurine au patient. Les résultats sont représentés à la figure A.3. Sous réserve du faible effectif rendant hasardeux l'interprétation des statistiques, il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes de patients pour ces trois critères.

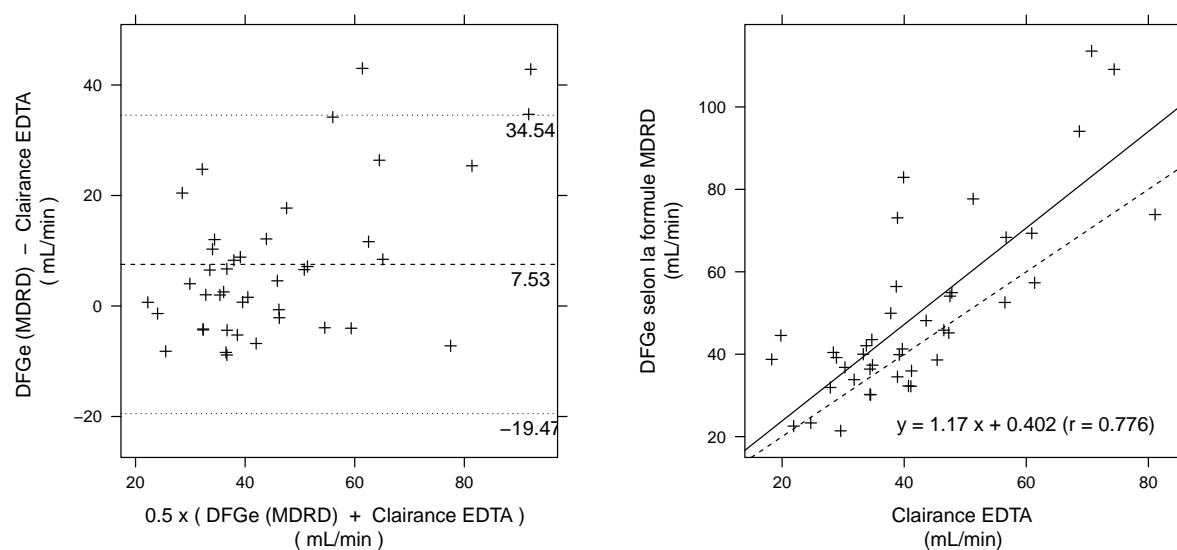


FIGURE A.1: Gauche : diagramme de Bland et Altman pour la comparaison du DFGe estimé par la formule MDRD et adapté pour la surface corporelle à la mesure du DFG par technique de clairance urinaire du  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA. Droite : régression linéaire du DFGe estimé en fonction de la clairance urinaire du  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA. La droite en trait plein est la droite de régression, la droite en tirets représente la correspondance parfaite entre les deux mesures.

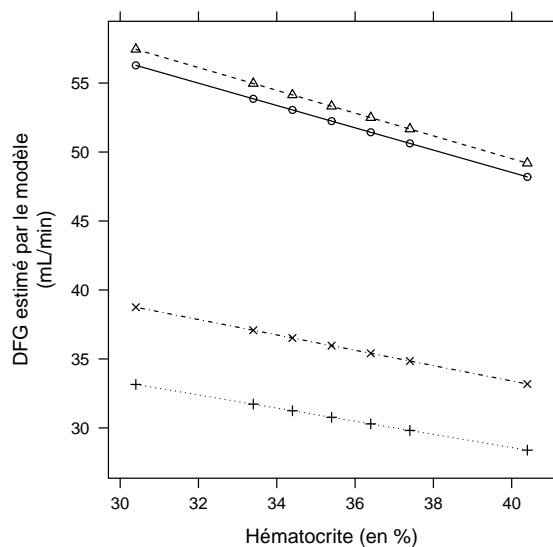


FIGURE A.2: Influence de l'hématocrite fournie au modèle sur l'estimation finale du DFG, pour deux patients (+ et ○ modèle sans dispersion pour les patients 1 et 2 respectivement, × et △ : modèle avec dispersion pour les patients 1 et 2 respectivement)

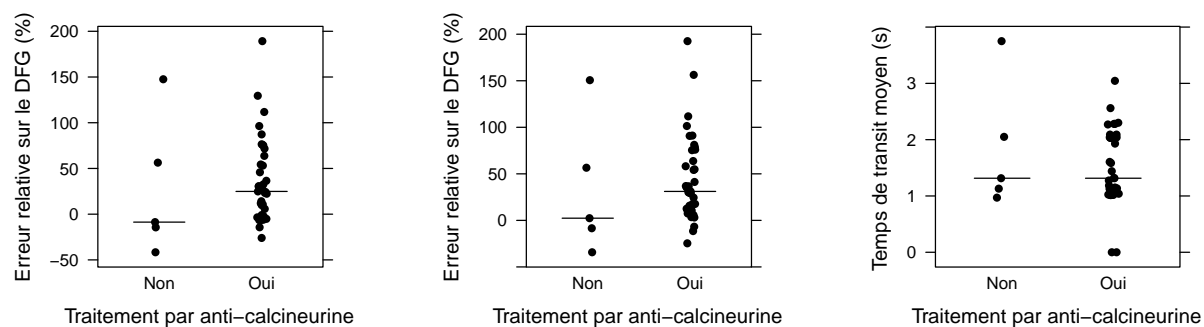


FIGURE A.3: Gauche : erreur relative commise par le modèle sans prise en compte de la dispersion du bolus entre l'aorte et le parenchyme rénal ( $p = 0.3$  avec un test de Kruskal-Wallis). Centre, même information, mais pour le modèle avec prise en compte de la dispersion ( $p = 0.29$ ). Droite : comparaison du temps de transit moyen entre l'aorte et estimé par le modèle pour les patients sans ou sous traitement par anticalcineurine ( $p = 0.81$ ). Les barres horizontales représentent la valeur médiane.

# Bibliographie

- [1] M Froissart, C Hignette, P Kolar, and M Paillard. Aspects méthodologiques actuels de la mesure du débit de filtration glomérulaire. *Médecine nucléaire - Imagerie Fonctionnelle et Métabolique*, 19 :263–276, 1995.
- [2] AS Levey, LA Inker, and J Coresh. GFR estimation : from physiology to public health. *Am J Kidney Dis*, 63 :820–834, 2014.
- [3] M Wyss and R Kaddurah-Daouk. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev*, 80(3) :1107–1213, 2000.
- [4] DW Cockcroft and MH Gault. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16(1) :31–41, 1976.
- [5] Sikmann L. Determination of creatine in human serum by isotope dilution - mass spectrometry. *J Clin Chem Clin Biochem*, 23 :137–144, 1984.
- [6] GL Myers, WG Miller, J Coresh, J Fleming, N Greenberg, T Greene, T Hostetter, AS Levey, M Panteghini, M Welch, and JH Eckfeldt. Recommendations for improving serum creatinine measurement : a report from the laboratory working group of the national kidney disease education program. *Clin Chem*, 52(1) :5–18, 2006.
- [7] AS Levey, JP Bosch, JB Lewis, T Greene, N Rogers, and D Roth. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine : a new prediction equation. *Ann Intern Med*, 130(6) :461–470, 1999.
- [8] AS Levey, J Coresh, T Greene, J Marsh, LA Stevens, JW Kusek, and F Van Lente. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem*, 53(4) :766–772, 2007.
- [9] AS Levey, LA Stevens, CH Schmid, YL Zhang, AF Castro, HI Feldman, JW Kusek, P Eggers, F Van Lente, T Greene, and J Coresh. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 150(9) :604–612, may 2009.
- [10] LA Inker, CH Schmid, H Tighiourat, JH Eckfeldt, HI Feldman, T Greene, JW Kusek, J Manzi, F Van Lente, YL Zhang, J Coresh, and AS Levey. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*, 367 :20–29, jul 2012.

- [11] Kidney disease : improving global outcome. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kid Int Suppl*, 3(1) :1–150, jan 2012.
- [12] P Delanaye and C Mariat. The applicability of egfr equations to different populations. *Nat Rev Nephrol*, 9 :513–522, sep 2013.
- [13] I Masson, M Flamant, N Maillard, AD Rule, F Vrtovsnik, MN Peraldi, L Thibaudin, E Cavalier, E Vidal-Petiot, C Bonneau, O Moranne, E Alamartine, C Mariat, and Delanaye P. MDRD versus CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Transplantation*, 95(10) :1211–1217, may 2013.
- [14] M Notohamiprodjo, MF Reiser, and SP Sourbron. Diffusion and perfusion of the kidney. *Eur J Radiol*, 76 :337–347, 2010.
- [15] PL Choyke, HA Austin, JA Frank, ME Girton, RL Diggs, AJ Dwyer, L Miller, R Nussenblatt, H McFarland, and T Simon. Hydrated clearance of gadolinium-dtpa as a measurement of glomerular filtration rate. *Kid Int*, 41 :1595–1598, 1992.
- [16] D Baumann and M Rudin. Quantitative assessment of rat kidney function by measuring the clearance of the contrast agent Gd(DOTA) using dynamic MRI. *Magn Reson Imaging*, 18 :587–595, 2000.
- [17] D Laurent, K Poirier, J Wasvary, and M Rudin. Effect of essential hypertension on kidney function as measured in rat by dynamic MRI. *Magn Reson Med*, 47 :127–134, 2002.
- [18] TS Koh, S Bisdas, DM Koh, and CH Thng. Fundamentals of tracer kinetics for dynamic contrast enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging*, 34 :1262–1276, 2001.
- [19] SP Sourbron. Compartmental modeling for magnetic resonance renography. *Z Med Phys*, 20 :101–114, 2010.
- [20] SP Sourbron. Technical aspects of MR perfusion. *Eur J Radiol*, 76 :304–313, 2010.
- [21] M Ingrish and S Sourbron. Tracer-kinetic modeling of dynamic contrast-enhanced MRI and CT : a primer. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 40 :281–300, 2013.
- [22] N Hackstein, J Heckrodt, and WS Rau. Measurement of single-kidney glomerular filtration rate using a contrast-enhanced dynamic gradient-echo sequence and the Rutland-Patlak plot technique. *J Magn Reson Im*, 18 :714–725, 2003.
- [23] DL Buckler, AE Shurrab, CM Cheung, AP Jones, H Mamtora, and PA Kalra. Measurement of single kidney function using dynamic contrast-enhanced MRI : comparison of two models in human subjects. *J Mag Reson Imaging*, pages 1117–1123, 2006.
- [24] L Annet, L Hermoye, F Peeters, F Jamar, JP Dehoux, and BE Van Beers. Glomerular filtration rate : assessment with dynamic contrast-enhanced MRI and cortical compartment model in the rabbit kidney. *J Magn Reson Imaging*, 20 :843–849, 2004.

- [25] S Sourbron, HJ Michaely, MF Reiser, and Shoenberg SO. Mri-measurement of perfusion and glomerular filtration in the human kidney with a separable compartment model. *Invest Radiol*, 43(1) :40–48, jan 2008.
- [26] WH Press, SA Teukolsky, WT Vetterling, and BP Flannery. *Numerical recipes : the art of scientific computing*, chapter 15 - Modelling of data, pages 773–839. Cambridge University Press, 3rd edition, 2007.
- [27] ML Halperin, KS Kamel, and MB Goldstein. *Fluid, electrolytes, and acid base physiology - a problem-based approach*, chapter 9 - Sodium and water physiology, pages 245–313. Saunders Elsevier, 4th edition, 2010.
- [28] VS Lee, H Rusinek, L Bokacheva, AJ Huang, N Oesingmann, Q Chen, M Kaur, K Prince, T Song, EL Kramer, and EF Leonard. Renal function measurements from MR renography and a simplified multicompartment model. *Am J Physiol Renal Physiol*, 292 :F1548–F1559, may 2007.
- [29] JL Zhang, H Rusinek, L Bokacheva, LO Lerman, Q Chen, C Prince, N Oesingmann, T Song, and VS Lee. Functional assessment of the kidney from magnetic resonance and computed tomography renography : impulse retention approach to a multicompartmental. *Magn Reson Med*, 59(2) :278–288, feb 2008.
- [30] B Kastler. *Comprendre l'IRM*. Masson, 4th edition, 2001.
- [31] N Grenier, M Pedersen, and O Hauger. Contrast agents for functional and cellular MRI of the kidney. *Eur J Radiol*, 60 :341–352, 2006.
- [32] N Grenier, I Mendichovszky, B Denis De Senneville, S Roujol, P Desbarat, M Pedersen, K Wells, J Frokiaer, and I Gordon. Measurement of glomerular filtration rate with magnetic resonance imaging : principles, limitations, and expectations. *Eur J Radiol*, 60 :341–352, 2006.
- [33] F Calamante. Arterial input function in perfusion MRI : a comprehensive review. *Prog Nucl Mag Res Sp*, 74 :1–32, 2013.
- [34] T Rukat, S Walker-Samuel, and SA Reinsberg. Dynamic contrast-enhanced MRI in mice : an investigation of model parameter uncertainties. *Magn Reson Med*, Epub(?) :?, 2014.
- [35] B Denis de Senneville, IA Mendichovsky, S Roujol, I Gordon, C Moonen, and N Grenier. Improvement of MRI-functional measurement with automatic movement correction in native and transplanted kidneys. *J Magn Reson Imaging*, 28 :970–978, 2008.
- [36] SP Sourbron and DL Buckley. On the scope and interpretation of the tofts models for DCE-MRI. *Magn Reson Med*, 66 :735–745, 2011.
- [37] A Kribben, O Witzke, U Hillen, J Barkhausen, AE Daul, and R Erbel. Nephrogenic systemic fibrosis : pathogenesis, diagnosis and therapy. *J Am Coll Cardiol*, 53(18) :1621–1628, may 2009.

- [38] HS Thomsen, SK Morson, T Almén, MF Bellin, M Bertolotto, G Bongartz, O Clement, P Leander, G Heinz-Peer, P Reimer, F Stacul, A van der Molen, and JAW Webb. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media : updated esur contrast medium safety committee guidelines. *Eur Radiol*, 23 :307–318, 2013.
- [39] PJ Wermuth and SA Jimenez. Gd compounds signaling through Toll-like receptors 4 and 7 in normal human macrophages : establishment of a proinflammatory phenotype and implications for the pathogenesis of nephrogenic systemic fibrosis. *J Immunol*, 189(1) :318–327, jul 2012.
- [40] American college of radiology. *Manual on contrast media v9*, 2013.
- [41] JJ Bartko. The intraclass correlation coefficient as a measure of reliability. *Physiol Rep*, 19 :3–11, 1966.
- [42] JM Bland and DG Altman. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, pages 307–310, feb 1986.
- [43] R Core Team. *R : A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2013.
- [44] L Bokacheva, H Rusinek, JL Zhang, Q Chen, and VS Lee. Estimates of glomerular filtration rate from MR renography and tracer kinetics models. *J Magn Reson Imaging*, 29 :371–382, 2009.
- [45] SP Sourbron. A tracer-kinetics field theory for medical imaging. *IEEE Trans Med Imag*, 33(4) :935–946, apr 2014.

## Résumé

---

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est le paramètre utilisé en pratique clinique pour évaluer la fonction rénale d'un patient. Qu'elle exploite des formules développées dans de grandes populations, ou la mesure de la clairance de traceurs, son évaluation reste insatisfaisante ou trop contraignante, et n'estime que globalement le fonctionnement des reins.

L'IRM rénale fournit en routine des descriptions anatomiques de grande qualité mais n'est actuellement pas utilisée pour obtenir des informations fonctionnelles. Les produits de contraste usuels se comportant comme des traceurs idéaux, il est envisageable de déduire le DFG de l'observation de leur distribution dans l'organisme après administration. Différents modèles ont été proposés pour décrire cette cinétique, calculer le DFG global et en fournir une cartographie.

Ce travail évaluait un modèle bi-compartmental chez 42 patients transplantés rénaux en comparaison à la clairance urinaire du  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA prise comme technique de référence (DFG mesuré moyen sur la cohorte :  $41.8 \pm 14.6$  mL/min).

L'analyse des résultats montre une concordance insuffisante entre les deux techniques : la corrélation intraclasse était de 0.32 (IC95% : 0.022 – 0.564 ; valeur satisfaisante au dessus de 0.6), la différence moyenne dans l'analyse de Bland-Altman était de +13.19 mL/min, et la variabilité importante : écart-type de la différence à 22.33 mL/min. La prise en compte d'une dispersion du bolus de gadolinium sur son trajet entre l'aorte et le parenchyme rénal n'améliorait pas les résultats, avec un coefficient de corrélation intraclasse de 0.27 (IC95% : -0.028–0.53), un biais moyen de +16.04 mL/min et une variabilité inchangée.

Ces résultats décevants résultent d'écueils techniques variés dont aucun ne semble insurmontable. La reformulation du modèle et une segmentation précise des images sont les premières pistes qui pourraient conduire à l'amélioration de la technique.

---

**Mots-clefs :** fonction rénale, débit de filtration glomérulaire, IRM fonctionnelle rénale, modélisation compartimentale, IRM dynamique de contraste.