



**HAL**  
open science

# Performance des formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire chez les patients avec une obésité sévère et morbide

Charlotte Brunelle

## ► To cite this version:

Charlotte Brunelle. Performance des formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire chez les patients avec une obésité sévère et morbide. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01376696

**HAL Id: dumas-01376696**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01376696>**

Submitted on 5 Oct 2016

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**PERFORMANCE DES FORMULES  
D'ESTIMATION DU DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE  
CHEZ LES PATIENTS AVEC UNE OBÉSITÉ SÉVÈRE ET MORBIDE**

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

**CHARLOTTE BRUNELLE**

*[Données à caractère personnel]*

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE  
GRENOBLE\*

Le 20 Septembre 2016

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

M. le Professeur Lionel ROSTAING, Président du Jury (Néphrologue)

Mme le Professeur Fitsum GUEBRE-EGZIABHER, Directrice de thèse (Néphrologue)

Mme le Docteur Sandrine LEMOINE (Néphrologue)

Mme le Docteur Anne-Laure BOREL (Endocrinologue)

\* *La faculté de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Jean Paul ROMANET**

**Année 2015-2016**

**ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE**

<b>CORPS</b>	<b>NOM-PRENOM</b>	<b>Discipline universitaire</b>
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie

PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAJNIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale

PU-PH	<b>LABARERE José</b>	<b>Epidémiologie ; Eco. de la Santé</b>
PU-PH	<b>LANTUEJOU Sylvie</b>	<b>Anatomie et cytologie pathologiques</b>
MCU-PH	<b>LAPORTE François</b>	<b>Biochimie et biologie moléculaire</b>
MCU-PH	<b>LARDY Bernard</b>	<b>Biochimie et biologie moléculaire</b>
MCU-PH	<b>LARRAT Sylvie</b>	<b>Bactériologie, virologie</b>
PU-PH	<b>LECCIA Marie-Thérèse</b>	<b>Dermato-vénérologie</b>
PU-PH	<b>LEROUX Dominique</b>	<b>Génétique</b>
PU-PH	<b>LEROY Vincent</b>	<b>Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie</b>
PU-PH	<b>LETOUBLON Christian</b>	<b>Chirurgie générale</b>
PU-PH	<b>LEVY Patrick</b>	<b>Physiologie</b>
MCU-PH	<b>LONG Jean-Alexandre</b>	<b>Urologie</b>
PU-PH	<b>MACHECOURT Jacques</b>	<b>Cardiologie</b>
PU-PH	<b>MAGNE Jean-Luc</b>	<b>Chirurgie vasculaire</b>
MCU-PH	<b>MAIGNAN Maxime</b>	<b>Thérapeutique, médecine d'urgence</b>
PU-PH	<b>MAITRE Anne</b>	<b>Médecine et santé au travail</b>
MCU-PH	<b>MALLARET Marie-Reine</b>	<b>Epidémiologie, économie de la santé et prévention</b>
MCU-PH	<b>MARLU Raphaël</b>	<b>Hématologie, transfusion</b>
MCU-PH	<b>MAUBON Danièle</b>	<b>Parasitologie et mycologie</b>
PU-PH	<b>MAURIN Max</b>	<b>Bactériologie - virologie</b>
MCU-PH	<b>MCLEER Anne</b>	<b>Cytologie et histologie</b>
PU-PH	<b>MERLOZ Philippe</b>	<b>Chirurgie orthopédique et traumatologie</b>
PU-PH	<b>MORAND Patrice</b>	<b>Bactériologie - virologie</b>
PU-PH	<b>MOREAU-GAUDRY Alexandre</b>	<b>Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication</b>
PU-PH	<b>MORO Elena</b>	<b>Neurologie</b>
PU-PH	<b>MORO-SIBILOT Denis</b>	<b>Pneumologie</b>
MCU-PH	<b>MOUCHET Patrick</b>	<b>Physiologie</b>
PU-PH	<b>MOUSSEAU Mireille</b>	<b>Cancérologie</b>
PU-PH	<b>MOUTET François</b>	<b>Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie</b>
MCU-PH	<b>PACLET Marie-Hélène</b>	<b>Biochimie et biologie moléculaire</b>
PU-PH	<b>PALOMBI Olivier</b>	<b>Anatomie</b>
PU-PH	<b>PARK Sophie</b>	<b>Hémato - transfusion</b>
PU-PH	<b>PASSAGGIA Jean-Guy</b>	<b>Anatomie</b>
PU-PH	<b>PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François</b>	<b>Anesthésiologie réanimation</b>
MCU-PH	<b>PAYSANT François</b>	<b>Médecine légale et droit de la santé</b>
MCU-PH	<b>PELLETIER Laurent</b>	<b>Biologie cellulaire</b>
PU-PH	<b>PELLOUX Hervé</b>	<b>Parasitologie et mycologie</b>
PU-PH	<b>PEPIN Jean-Louis</b>	<b>Physiologie</b>
PU-PH	<b>PERENNOU Dominique</b>	<b>Médecine physique et de réadaptation</b>
PU-PH	<b>PERNOD Gilles</b>	<b>Médecine vasculaire</b>
PU-PH	<b>PIOLAT Christian</b>	<b>Chirurgie infantile</b>
PU-PH	<b>PISON Christophe</b>	<b>Pneumologie</b>
PU-PH	<b>PLANTAZ Dominique</b>	<b>Pédiatrie</b>
PU-PH	<b>POIGNARD Pascal</b>	<b>Virologie</b>
PU-PH	<b>POLACK Benoît</b>	<b>Hématologie</b>

PU-PH	<b>POLOSAN Mircea</b>	<b>Psychiatrie d'adultes</b>
PU-PH	<b>PONS Jean-Claude</b>	<b>Gynécologie obstétrique</b>
PU-PH	<b>RAMBEAUD Jacques</b>	<b>Urologie</b>
MCU-PH	<b>RAY Pierre</b>	<b>Génétique</b>
PU-PH	<b>REYT Émile</b>	<b>Oto-rhino-laryngologie</b>
MCU-PH	<b>RIALLE Vincent</b>	<b>Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication</b>
PU-PH	<b>RIGHINI Christian</b>	<b>Oto-rhino-laryngologie</b>
PU-PH	<b>ROMANET J. Paul</b>	<b>Ophthalmologie</b>
MCU-PH	<b>ROUSTIT Matthieu</b>	<b>Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie</b>
MCU-PH	<b>ROUX-BUISSON Nathalie</b>	<b>Biochimie, toxicologie et pharmacologie</b>
PU-PH	<b>SARAGAGLIA Dominique</b>	<b>Chirurgie orthopédique et traumatologie</b>
MCU-PH	<b>SATRE Véronique</b>	<b>Génétique</b>
PU-PH	<b>SAUDOU Frédéric</b>	<b>Biologie Cellulaire</b>
PU-PH	<b>SCHMERBER Sébastien</b>	<b>Oto-rhino-laryngologie</b>
PU-PH	<b>SCHWEBEL-CANALI Carole</b>	<b>Réanimation médicale</b>
PU-PH	<b>SCOLAN Virginie</b>	<b>Médecine légale et droit de la santé</b>
MCU-PH	<b>SEIGNEURIN Arnaud</b>	<b>Epidémiologie, économie de la santé et prévention</b>
PU-PH	<b>STAHL Jean-Paul</b>	<b>Maladies infectieuses, maladies tropicales</b>
PU-PH	<b>STANKE Françoise</b>	<b>Pharmacologie fondamentale</b>
MCU-PH	<b>STASIA Marie-José</b>	<b>Biochimie et biologie moléculaire</b>
PU-PH	<b>TAMISIER Renaud</b>	<b>Physiologie</b>
PU-PH	<b>TERZI Nicolas</b>	<b>Réanimation</b>
PU-PH	<b>TONETTI Jérôme</b>	<b>Chirurgie orthopédique et traumatologie</b>
PU-PH	<b>TOUSSAINT Bertrand</b>	<b>Biochimie et biologie moléculaire</b>
PU-PH	<b>VANZETTO Gérald</b>	<b>Cardiologie</b>
PU-PH	<b>VUILLEZ Jean-Philippe</b>	<b>Biophysique et médecine nucléaire</b>
PU-PH	<b>WEIL Georges</b>	<b>Epidémiologie, économie de la santé et prévention</b>
PU-PH	<b>ZAOUI Philippe</b>	<b>Néphrologie</b>
PU-PH	<b>ZARSKI Jean-Pierre</b>	<b>Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie</b>

**PU-PH** : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

À mon grand-père, Jacques,  
Qui précipita ma carrière de reporter en m'offrant toute la collection des Tintin,  
Celle d'informaticienne en m'initiant au codage binaire à l'âge de 12 ans,  
Et celle de scribe en m'apprenant à écrire vite et bien,  
Mais qui aurait été fier de me voir devenir médecin.

## Remerciements

**A Monsieur le Professeur Lionel Rostaing**, merci d'avoir accepté avec engouement de présider le jury de ma thèse. C'est un honneur de vous avoir comme président de thèse, votre parcours professionnel impose le respect et je quitte le CHU de Grenoble avec le regret de n'avoir travaillé à vos côtés que seulement quelques mois.

**A Madame le Professeur Fitsum Guebre-Egziabher**, merci de m'avoir accompagné depuis mon Master 2 jusqu'à ma thèse. Ton exigence et ta capacité de travail m'ont toujours poussé à faire mieux et plus. Merci pour ta grande disponibilité tout au long de ce travail, pour ton implication auprès des internes Grenoblois et pour ton humanité, ce qui manque parfois à l'hôpital. Tu es un exemple à suivre.

**Au Docteur Sandrine Lemoine**, merci Sandrine d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse, de m'avoir encadré pour ce travail et de m'avoir permis de me plonger dans ce vaste et intéressant domaine qu'est l'estimation de la fonction rénale. C'est avec joie que je continuerai à travailler avec toi en rejoignant l'équipe lyonnaise en novembre.

**Au Docteur Anne-Laure Borel**, merci d'avoir accepté de juger mon travail et de votre présence aujourd'hui pour la soutenance de ma thèse.

**Au service d'Exploration Fonctionnelle Rénale de l'hôpital Edouard Herriot de Lyon,**

À toutes les personnes qui ont participé et contribué à ce travail de recherche et qui m'ont permis d'en faire mon sujet de thèse.

### **À ma famille**

À **ma grand-mère** que j'aime de tout mon cœur, pour m'avoir plus que gâté toute mon enfance et pour ta sauce hollandaise légendaire !

À **mes parents** pour m'avoir toujours soutenu dans toutes mes aventures et ces longues études, À ma sœur **Julie**, à qui j'ai toujours voulu ressembler, pour mes deux merveilleuses nièces à qui je ferais découvrir l'escalade et le ski de randonnée, et à ta moitié qui est comme un frère pour moi aujourd'hui,

À mes grand frères **Nicolas, Alexis et Adrien**, pour les concerts de Flamenco, les bagarres devant la super Nintendo et pour avoir fait de moi leur petite sœur préférée,

À mon petit frère **Pierre** qui a bien grandi et qui me dépasse maintenant d'une tête et dans de nombreux domaines philosophico-politico-économico... Je compte bien sur toi pour m'expliquer tout ça ! Merci pour ton soutien lors de la rédaction de cette thèse et notre complicité d'aujourd'hui malgré les centaines de bagarres de notre enfance que j'ai gagnées !

À mon **parrain Alexis**, pour m'avoir rendue complètement accro au chocolat suisse et pour ta présence dans les moments importants de ma vie comme aujourd'hui.

### **À mes amis**

À **Charlotte**, pour être depuis 15 ans maintenant ma confidente et meilleure amie et avoir tout fait pour être là aujourd'hui,

**Aux copains Parisiens**, Aless, Petit Ben, David, Alex et les Mathildes, grâce à vous l'externat restera une période géniale et extraordinaire de ma vie,

Mention spéciale à **Marine et Laurent**, mon refuge, mes parents adoptifs, merci à vous deux de prendre soins de moi comme vous le faites,

À **Alexis et Thibaut**, grâce à qui les révisions de l'ECN ont été plus qu'agréables, venant presque à en regretter la fin de la D4 !

À **Vivien**, pour l'amitié que nous avons su créer aujourd'hui et pour longtemps j'espère.

## **Aux copains Grenoblois,**

A mes innombrables colocataires de l'internat, Corenc, Chambéry, Lyon et enfin Meylan. Merci à vous tous pour ces incroyables moments de bonheur, les innombrables soirées, les sorties montagnes en tout genre et toutes les choses inracontables ici !

Merci aux non-médecins de m'avoir accepté chez vous et de m'avoir permis de m'échapper de l'hôpital et des malades en rentrant à la maison.

Merci aux deux derniers **Pierluigi et Stéphanie** de m'avoir supporté et soutenu lors de la rédaction de cette thèse et de me faire regretter ma décision d'arrêter les colocations !

À **Camille et Jeremy**, merci pour la joie et le bonheur que vous me procurez. On part en vacances ensemble toute la vie ?

À **Anne-so, Marthe, Xavier, Amandine, Flavie, Manue, Célia...** merci pour tous ces moments ensemble, de rire, de pleurs, de montagne, de ski, de grimpe, de folie et de partage qui ont rendu mes années d'internat si riches et à **Clémence**, ma co-pilote pour traverser les tempêtes, pour ton énorme soutien lors de la rédaction de cette thèse,

À ma bande de barjots préférés, **Pierluigi, Rémi, John, Damien et Rosine**, pour toutes ces soirées plus folles les unes que les autres, si vous n'existiez pas je vous aurais inventé.

## **À mes collègues et amis**

À **Laura**, ma toute première co-interne et j'ai l'impression que c'était hier !

Au **Dr Boggetto Laetitia**, ma première chef de clinique. Comment débiter l'internat avec une meilleure chef que toi, si douce et attentionnée,

À **Maryvonne**, ma toute première infirmière qui me disait quoi faire tant j'étais perdue !

À tous mes co-internes et chefs, grâce à qui mes stages ont été absolument fabuleux !

À la cardio-team : **Emilie, Corine, Loïc, Laura, Pier et Tristan**,

À **David Bruley** qui m'a bien expliqué comment passer sa thèse sans stress et avec beaucoup d'avance...

Au **Dr Laure Croze**, merci pour tes visites pédagogiques, ta gentillesse, ton implication et tes pâtes faites maisons !

À l'équipe de choc de maladies infectieuses : **Emilie Maubert** à qui il ne faut surtout pas mentir, **Pauline, Nastasia...**

À l'équipe de réanimation médicale : **Cécile, Amandine, Sylvain, les JJ, Delphine et Sandrine**... ce stage difficile reste un excellent souvenir grâce à vous !

À toute l'équipe de Néphrologie de Chambéry, mon coup de cœur, **Bertrand, Stéphane, JB, Claire et Jacques** merci pour vos blagues en tout genre, votre simplicité et l'amour que vous mettez dans votre travail... et dans vos loisirs !

À **Loulou, Océane, Samia et Lucie** mes derniers co-internes de néphrologie ! Venez faire un inter-CHU à Lyon !!

À **Thomas Jouve**, pour nos longues discussions sur la néphrologie... et sur la vie ! Et bien sur pour ton aide plus que précieuse dans ce travail et le temps jamais compté que tu as passé à m'expliquer les statistiques.

À **Pauline et Mélo**, merci de m'avoir supporté pendant mon dernier semestre et la rédaction de cette thèse, et d'avoir supporté mes craquages et ma cyclothymie...

À **Maxime Lugosi et Alban Deroux** pour votre gentillesse, votre pédagogie et votre implication auprès des internes. Travailler avec vous est tellement agréable ! Si j'arrête médecine, je viens faire cadre au 3<sup>e</sup>A !

À **Christophe Soulage**, pour m'avoir encadré pendant mon année de Master 2 et pour tous ces bons moments au labo et en dehors.

À toute l'équipe de Néphrologie du CHU de Grenoble, aux médecins, infirmier(e)s, aides soignant(e)s, secrétaires (merci Laetitia et Micheline de rire à mes blagues...) qui m'ont accompagné tout au long de mon internat.

Et bien sur, à mes co-internes néphrologues : **Anne-Sophie, Morgane V., Mathilde, Yann, Guillaume, Florian, Morgane H., Valentine et Louis**.

## Table des matières

<b>Abréviations.....</b>	<b>12</b>
<b>Evaluation de la fonction rénale et particularités chez l'obèse.....</b>	<b>13</b>
<b>1. Épidémiologie .....</b>	<b>13</b>
<b>2. Fonction rénale et débit de filtration glomérulaire.....</b>	<b>14</b>
2.1. Méthodes de mesure et d'estimation du débit de filtration glomérulaire .....	14
2.1.1. Mesures de référence du DFG .....	14
2.1.2. Clairance de la créatinine et estimation du DFG .....	15
<b>3. Obésité et maladie rénale chronique.....</b>	<b>19</b>
3.1. Epidémiologie.....	19
3.2. Lien entre obésité et maladie rénale chronique.....	19
3.3. Evaluation de la fonction rénale chez le sujet obèse.....	21
3.3.1. Performance des équations d'estimation du DFG chez les patients obèses.	21
3.3.2. Limites des équations.....	25
<b>4. Objectifs de l'étude .....</b>	<b>29</b>
<b>5. Annexes .....</b>	<b>30</b>
<b>Bias and variability of estimated GFR in severe obese patients.....</b>	<b>33</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>55</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>58</b>

## **Abréviations**

BIS1 : Berlin initiative study 1

CG : Cockcroft et Gault equation

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease – Epidemiology collaboration

DFG : Débit de filtration glomérulaire

IMC : Indice de masse corporelle

IRC : Insuffisance rénale chronique

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease equation

MRC : Maladie rénale chronique

## **Evaluation de la fonction rénale et particularités chez l'obèse**

### 1. Épidémiologie

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est actuellement un problème de santé publique majeur. En effet, le nombre de personnes ayant une maladie rénale chronique (MRC) en France est estimé à près de 3 millions avec plus de 79 000 patients dialysés ou greffés (1,2). En plus de la forte prévalence du diabète et de l'hypertension artérielle dans cette population, l'IRC est elle-même un facteur de risque cardiovasculaire bien établi, entraînant une morbi-mortalité élevée (3) et donc des coûts de santé importants, puisqu'intégralement financés par l'assurance maladie (4). Ces chiffres, en constante augmentation, sont en partie expliqués par le vieillissement de la population puisqu'en 2014, la moitié des patients pris en charge pour insuffisance rénale chronique terminale avait plus de 70 ans (2). Il est donc nécessaire d'avoir des outils simples, capables de dépister l'insuffisance rénale chronique de façon précise et peu coûteuse, afin de mettre en œuvre des mesures de néphroprotection et de retarder autant que possible l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale et le stade de suppléance.

## 2. Fonction rénale et débit de filtration glomérulaire

La fonction rénale, bien que les reins aient d'autres fonctions, est classiquement évaluée par le débit de filtration glomérulaire (DFG) qui correspond à un volume de plasma totalement filtré par les reins par unité de temps. Le DFG est exprimé en ml/min et est indexé et normalisé pour une surface corporelle de  $1,73 \text{ m}^2$ , permettant de comparer les individus entre eux (5). Il permet de définir la maladie rénale chronique (MRC) qui correspond à la présence d'anomalies de structure ou de fonction rénale persistantes depuis plus de 3 mois : protéinurie, hématurie, désordres hydroélectrolytiques, anomalies à l'imagerie rénale ou un  $\text{DFG} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ . La MRC est classée en cinq stades selon le niveau de DFG d'après les recommandations des KDIGO « Kidney disease - Improving global outcomes 2012» (Tableau 1) (6). Le DFG permet aussi d'adapter la posologie des thérapeutiques à élimination rénale.

### **2.1. Méthodes de mesure et d'estimation du débit de filtration glomérulaire**

#### *2.1.1. Mesures de référence du DFG*

Il est possible de mesurer de façon précise le débit de filtration glomérulaire grâce au calcul de la clairance rénale ou plasmatique de différentes molécules exogènes :

- La clairance rénale de l'inuline est actuellement considérée comme le « gold-standard » pour mesurer le DFG. En effet, l'inuline, polymère de fructose, est entièrement filtrée par le rein et non réabsorbée. L'inuline est administrée en perfusion continue et des recueils sanguins et urinaires permettent de calculer la clairance rénale de la molécule.
- La clairance plasmatique du iothalamate et du iohexol, qui sont des produits de contraste totalement filtrés et non réabsorbés par les reins, ou de traceurs radiopharmaceutiques comme l'éthylène-diamine-tétraacétate marqué au chrome-51 ( $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ) et le diéthylène-triamine-

pentaacétate marqué au technétium-99 ( $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ ) permettent de s'affranchir du recueil urinaire qui peut être source d'erreur et permettent également une mesure précise du DFG (5,7). Malheureusement, ces techniques sont longues et coûteuses et donc difficilement réalisables en pratique courante.

### 2.1.2. *Clairance de la créatinine et estimation du DFG (Tableau 2)*

Il est possible d'estimer plus facilement la fonction rénale grâce au calcul de la clairance de la créatinine :  $[\text{Créatinine}_{\text{urinaire}}] * \text{Volume}_{\text{urinaire}} / [\text{Créatinine}_{\text{plasmatique}}]$ . La créatinine, molécule endogène provenant du catabolisme musculaire, est librement filtrée, non réabsorbée, mais partiellement sécrétée par le rein. La clairance de la créatinine est donc un outil imprécis d'évaluation du DFG puisqu'on ne peut pas déterminer la quantité de sécrétion tubulaire de créatinine, et ce d'autant plus que la maladie rénale chronique est avancée. De plus, les erreurs de recueils urinaires et la variabilité intra-individuelle de cette sécrétion la rendent encore plus imprécise. Par conséquent, son usage n'est plus recommandé. Dans ce contexte, des formules d'estimation de la clairance de la créatinine ou du DFG basées sur la créatinine plasmatique seule ont été développées depuis les années 70.

- La plus ancienne et la plus utilisée est **la formule de Cockcroft et Gault (CG)** développée en 1976 (8). Issue de 249 patients hospitalisés, comportant majoritairement des hommes, elle estime la clairance de la créatinine et non le DFG. Elle a pour avantage d'être réalisable au lit du patient. Elle inclut dans son calcul, la créatinine plasmatique, le poids et l'âge, entraînant systématiquement une surestimation du DFG chez les patients obèses et une sous-estimation chez les patients âgés. Elle reste cependant encore largement utilisée pour l'adaptation posologique des médicaments à élimination rénale (9,10).

L'imprécision de cette formule est également due à la difficulté du dosage de la créatinine plasmatique et de sa variabilité en fonction de la technique utilisée. En effet, il existe deux techniques courantes pour doser la créatinine plasmatique : une méthode colorimétrique par la réaction de Jaffé, simple et peu coûteuse, mais peu spécifique (interférences avec le glucose, la bilirubine, certains médicaments...) et des méthodes enzymatiques moins sensibles aux interférences. Pour pallier à ces variations, les techniques de dosage de la créatinine ont été calibrées avec une méthode de référence (IDMS : Isotope Dilution Mass Spectrometry) permettant le calcul d'une créatinine standardisée. Cela conduit en moyenne à des valeurs de créatinine plus basses et donc à des valeurs de fonction rénale plus élevées (11). Les formules plus récentes ont donc été développées avec l'utilisation de la créatinine standardisée afin d'améliorer l'estimation du DFG (12).

- **la formule MDRD** a été développée en 1999 par Levey et al grâce à une cohorte américaine de 1628 patients insuffisants rénaux (DFG moyen de  $40 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) ayant bénéficié d'une mesure du DFG par iothalamate issue de l'étude « Modification of Diet in Renal Disease » (13). La formule inclut dans son calcul la créatinine plasmatique, l'âge, le sexe et l'origine ethnique. Elle a été modifiée en 2006 afin d'inclure la créatinine standardisée dans son calcul. Chez les patients avec un  $\text{DFG} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , MDRD est plus performante que Cockcroft et Gault. Elle entraîne par contre systématiquement une sous-estimation du DFG d'environ  $8,5 \text{ ml/min/1,73m}^2$  pour des  $\text{DFG} > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , ayant pour conséquence une augmentation de la prévalence des patients au stade 3 de l'IRC (14).

- Afin d'améliorer l'estimation des DFG élevés, **la formule CKD-EPI**: « Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration » a été développée en 2009, grâce à des données issues de 26 études américaines, sur une cohorte de validation interne de près de 5500 patients ayant bénéficié d'une mesure du DFG par iothalamate, puis validée sur une cohorte externe de 3896

patients (15). Dans cette étude les patients avaient un DFG moyen de 68 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, incluant donc des patients avec une fonction rénale normale contrairement à l'étude MDRD. Elle inclut dans son calcul les variables : créatinine plasmatique standardisée, âge, sexe et origine ethnique. Comme attendu, elle permet d'améliorer l'estimation du DFG chez les patients avec une fonction rénale normale comparée à l'équation MDRD et reste par contre équivalente pour les DFG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (16).

Ces formules permettent donc de s'affranchir de recueils urinaires puisqu'elles sont toutes uniquement basées sur la créatinine plasmatique mais restent encore imparfaites puisque la créatinine varie avec la masse musculaire et donc avec l'âge, la composition corporelle et l'état nutritionnel. D'autres molécules endogènes, comme la cystatine C, ont donc été étudiées pour estimer le DFG. La cystatine C est une protéine produite de manière constante par toutes les cellules nucléées de l'organisme. Elle est librement filtrée au niveau glomérulaire puis entièrement catabolisée au niveau du tube proximal. La concentration plasmatique de la cystatine C n'est théoriquement influencée que par le DFG (17). De nombreuses études ont comparé l'utilisation de la cystatine C et de la créatinine comme reflet de la fonction rénale et il s'avère que la concentration plasmatique de cystatine C est au moins un aussi bon marqueur de la fonction rénale que la créatinine plasmatique et pourrait se révéler supérieure chez les patients avec des poids extrêmes, puisque sa concentration est indépendante de la masse musculaire (17).

- En 2012, deux nouvelles équations ont donc été développées utilisant le dosage de la cystatine C : **la formule CKD-EPI cystatine C (CKD-EPI<sub>cyst</sub>)** et **la formule CKD-EPI créatinine-cystatine C (CKD-EPI<sub>créat-cyst</sub>)** utilisant le dosage combiné de la créatinine et de la cystatine C. Elles ont été développées dans une cohorte de 5352 patients avec un DFG moyen de 68

ml/min/1,73m<sup>2</sup> et un IMC moyen de 28 kg/m<sup>2</sup> (dont 31% avec un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) mais il n'y avait pas d'études de sous groupe pour les patients obèses (18). Les auteurs ont montré que ces équations étaient plus performantes que CKD-EPI<sub>créat</sub> pour estimer le DFG (18). Les KDIGO 2012 recommandent l'usage de ces nouvelles formules lorsque le DFG estimé par les formules utilisant la créatinine seule semble être imprécis ou lorsqu'un patient présente un DFG entre 45 et 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup> sans aucun marqueur de maladie rénale associé (6). Toutefois, la concentration de cystatine C plasmatique est influencée par l'âge, le sexe, le tabac, la C-reactive protéine (CRP) plasmatique, le poids et la taille indépendamment de la fonction rénale (19). En effet, il a été montré que la cystatine C était plus élevée chez les patients obèses comparés aux sujets sains pour un DFG > 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (20) en lien avec une sécrétion accrue par le tissu adipeux (21) questionnant son utilisation chez les patients obèses.

### 3. Obésité et maladie rénale chronique

#### **3.1. Epidémiologie**

L'obésité est définie par la présence anormale ou excessive de tissu adipeux ayant un impact sur l'état de santé. Elle est également définie de façon courante par l'indice de masse corporelle (IMC), exprimé en  $\text{kg}/\text{m}^2$ . Un patient est considéré comme obèse à partir d'un  $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ . L'obésité est classée en trois stades : modérée, sévère et morbide, selon le risque de comorbidités associées (Tableau 3). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, en 2014, plus d'1,9 milliard d'adultes étaient en surpoids et 600 millions atteints d'obésité dans le monde (22). La population de patients obèses aurait plus que doublé depuis les années 80 avec une nette tendance à l'augmentation de l'obésité morbide ( $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg}/\text{m}^2$ ) puisque qu'elle concernait 7,7 % de la population américaine en 2014 contre seulement 2,8% dans les années 80 (23). En France, l'étude épidémiologique Obépi de 2012 rapporte une augmentation de la prévalence de l'obésité chez l'adulte de 8,5 à 15 %, et une augmentation de l'obésité morbide de 0,3 à 1,2 % en 15 ans (24).

#### **3.2. Lien entre obésité et maladie rénale chronique**

De nombreuses études épidémiologiques ont montré un lien entre obésité et le développement d'une insuffisance rénale et d'une protéinurie, indépendamment des facteurs confondant comme l'hypertension, le diabète et le niveau d'inflammation (25–28). L'obésité est également un facteur de risque indépendant d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale avec un risque plus élevé pour l'obésité morbide (29).

En effet, l'obésité s'accompagne d'un état d'insulino-résistance et d'une dysfonction du tissu adipeux avec une modification de sécrétion de certaines hormones (adipokines) entraînant entre autre une sécrétion accrue de leptine et diminuée d'adiponectine (30). Or, dans des modèles

murins, la perfusion de leptine (31) ou l'inactivation des récepteurs à l'adiponectine (32) ou à l'insuline (33) au niveau glomérulaire entraînent une augmentation du stress oxydant, des lésions de glomérulosclérose et une protéinurie. En plus de cette dysfonction, l'obésité s'accompagne d'un dépôt de tissu adipeux péri rénal et intratissulaire (cortical) induisant également une augmentation du stress oxydant et de l'inflammation locale (34). Également dans les modèles animaux, l'obésité induite par un régime riche en graisse s'accompagne d'une prolifération microvasculaire au niveau cortical et une augmentation de la perfusion rénale (34). Chez l'homme, il a été montré que l'augmentation du poids entraînait une hyperfiltration et une hypertrophie glomérulaire liée à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) avec des concentrations élevées d'angiotensine II, qui conduisent à l'apparition d'une fibrose glomérulaire et d'une protéinurie (35). Des études de biopsies rénales chez l'homme ont montré que l'obésité était associée à une néphropathie entraînant une protéinurie glomérulaire caractérisée par des lésions de hyalinose segmentaire et focale distincte de la hyalinose segmentaire et focale (HSF) idiopathique et nommée glomérulopathie liée à l'obésité (36).

Récemment, des études observationnelles chez l'homme ont montré que la perte de poids (chirurgicale ou non-chirurgicale) entraînait une amélioration de la fonction rénale avec une diminution de la protéinurie chez le sujet obèse (37). Des études randomisées ont montré un effet bénéfique de la réduction calorique sur la protéinurie et le niveau de fonction rénale (38,39). L'effet de la perte de poids sur la protéinurie et le niveau d'insuffisance rénale pourrait s'expliquer par une diminution du niveau d'insulino-résistance, un meilleur contrôle de la tension artérielle et de l'activation du SRAA et une amélioration du bilan lipidique, mais quelques études ont montré que cet effet restait indépendant de la pression artérielle ou du profil lipidique (40).

### 3.3. Evaluation de la fonction rénale chez le sujet obèse

Compte tenu du risque élevé de maladie rénale associée à l'obésité, de la forte prévalence de patients obèses à l'initiation du traitement de suppléance (22 % des hommes et 29 % des femmes en France) ou en attente de greffe rénale (60 % aux États-Unis), et du nombre croissant de patients obèses et surtout ceux avec une obésité sévère et morbide, il est devenu essentiel de pouvoir estimer avec précision le débit de filtration glomérulaire chez ces patients (2).

#### 3.3.1. Performance des équations d'estimation du DFG chez les patients obèses

Etant donné qu'aucune formule n'a été spécifiquement développée chez les patients obèses, il est possible d'évaluer la performance des différentes équations en étudiant la concordance entre l'estimation et la mesure par méthode de référence (gold-standard). Pour cela on mesure la justesse de l'estimation par le calcul :

- du **biais** par rapport à la valeur mesurée : soit le biais absolu qui est DFG estimé (DFGe) – DFG mesuré (DFGm), soit le biais relatif qui correspond au biais absolu divisé par le DFGm,
- de la **précision** qui correspond à l'intervalle interquartile (IQR) soit la différence entre le 75e et le 25e percentile
- et de l'exactitude à 30 % (*accuracy 30* en anglais) qui combine précision et biais et qui correspond à la proportion de valeurs dans la population étudiée ayant un biais relatif inférieur à 30 %, c'est à dire s'écartant de moins de 30 % de la valeur mesurée (41).

Depuis le développement des formules d'estimation du DFG, plusieurs auteurs se sont intéressés à leurs performances chez les patients obèses.

## - MDRD

Bien que la formule MDRD ait montré de meilleures performances que l'équation de Cockcroft & Gault (CG) dans la population générale, une étude a montré que MDRD sous-estimait largement le DFG mesuré par  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA alors que CG le surestimait et qu'aucune des deux équations ne permettait d'estimer avec précision le DFG mesuré sur une cohorte incluant 187 sujets obèses non insuffisants rénaux. Dans cette étude, le niveau d'IMC n'avait pas d'influence sur les performances de MDRD (42). Toujours chez les patients non insuffisants rénaux, Chudleigh et al ont montré chez 293 patients diabétiques, que les performances de MDRD étaient moins bonnes pour le groupe de patients avec le poids le plus élevé (110,5 kg versus 91,2 et 74,3 kg). Étonnamment, CG avait moins de biais et une meilleure accuracy que MDRD dans ce groupe comparée au DFG mesuré par  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA (43). Inversement, dans une étude incluant 29 sujets obèses (IMC moyen :  $45 \text{ kg/m}^2$ ) non insuffisants rénaux, MDRD avait moins de biais et une meilleure accuracy que CG comparée au DFG mesuré par iohexol (44). MDRD étant plus performante pour des DFG  $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , Froissart et al ont comparé MDRD et CG au DFG mesuré par  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA chez 279 patients obèses insuffisants rénaux. Ils ont ainsi trouvé que MDRD sous-estimait le DFG mesuré mais était plus performante que CG (45) dans cette population.

- Chez les patients obèses avec fonction rénale normale MDRD n'améliore pas systématiquement les performances de CG et a une moins bonne performance pour l'estimation de DFG par rapport aux sujets non obèses.
- Chez les patients obèses insuffisants rénaux, MDRD est plus performant que CG mais sous-estime le DFG mesuré.

## - CKD-EPI

Dans la cohorte de validation interne de cette nouvelle équation, le nombre de patients obèses n'était pas renseigné mais CKD-EPI améliorait de façon significative le biais, la précision et l'accuracy comparée à MDRD, avec des résultats similaires pour tous les sous-groupes d'IMC, y compris ceux avec un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> (15). Dans ce contexte, plusieurs auteurs ont étudié les performances de CKD-EPI chez les patients obèses.

Michels et al ont montré, parmi 49 patients obèses non insuffisant rénaux (DFG moyen : 72,6 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), que l'accuracy était meilleure pour CKD-EPI que pour CG, mais non différente de MDRD comparée au DFG mesuré par iothalamate (85,7 versus 57,1 et 77,6% respectivement). Ils ont également montré que le biais n'était pas corrélé à l'IMC pour MDRD et CKD-EPI dans la totalité de leur cohorte représentée par 271 patients non insuffisants rénaux avec un IMC moyen de 25,8 kg/m<sup>2</sup> (46).

Contrairement à la précédente, trois études ont montré un lien entre l'IMC et le biais d'estimation de la fonction rénale. La première étude a montré, chez 690 patients obèses (dont 349 avec obésité sévère) issus de la cohorte américaine CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort), que les biais de CKD-EPI et MDRD comparées au DFG mesuré par iothalamate était associé à l'IMC de façon linéaire chez les femmes et avec une relation en U chez les hommes et ce indépendamment de l'âge. Les résultats étaient similaires en utilisant la circonférence abdominale ou le pourcentage de masse grasse comme marqueur d'obésité (47). Dans la deuxième étude, incluant 81 patients obèses dont 32 atteints d'obésité sévère à morbide, MDRD et CKD-EPI étaient moins performantes par rapport à la méthode de référence (<sup>99</sup>Tc-mercapto-acetyl-triglycine) chez les patients avec un IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> comparés aux patients avec un IMC entre 30 et 35 kg/m<sup>2</sup> (48). La troisième étude, incluant 366 patients obèses (IMC moyen : 36 kg/m<sup>2</sup>), avec un DFG moyen de 56 ml/min/1,73m<sup>2</sup> montrait également que MDRD et CKD-EPI avaient de moins bonnes performances pour les patients avec un IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> comparés

aux patients avec un IMC entre 30 et 35 kg/m<sup>2</sup>. Dans cette étude, alors qu'elle incluait des patients non insuffisants rénaux, MDRD avait moins de biais et une meilleure accuracy que CKD-EPI comparée au DFGm par <sup>51</sup>Cr-EDTA (49).

Une seule étude à notre connaissance a comparé les performances des équations entre les patients obèses et non obèses. Ainsi, Lemoine et al ont montré chez 209 patients obèses (dont 75 sévères et 21 morbides) avec un IMC moyen de 34,8 kg/m<sup>2</sup> que CKD-EPI était plus performante que MDRD comparée au DFG mesuré par iohexol ou inuline. Comparée à 188 patients non obèses, CKD-EPI était moins performante chez les patients obèses (accuracy : 92 versus 72%). L'étude incluait des patients normaux rénaux et insuffisants rénaux (DFG moyen de 53 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (50).

Ces études montrent que MDRD et CKD-EPI ont de moins bonnes performances chez les patients obèses par rapport aux contrôles non obèses et dans le groupe de patients obèses chez ceux présentant un IMC >35 kg/m<sup>2</sup> comparés aux patients avec un IMC entre 30-35 kg/m<sup>2</sup>. Les résultats des études ayant évalué la supériorité de MDRD ou CKD-EPI chez les patients obèses sont contradictoires.

#### - **CKD-EPI cystatine C et CKD-EPI cystatine C-créatinine**

Les données actuelles de la littérature ne permettent donc pas de privilégier une des équations d'estimation du DFG basées sur la créatinine chez les patients obèses. Il paraît donc logique de vérifier l'apport des nouvelles formules basées sur le dosage de cystatine C sur l'estimation du DFG chez ces patients.

En reprenant la population de l'étude de validation de ces formules (18), Fan et al ont montré chez 149 patients obèses que CKD-EPI<sub>créat-cyst</sub> avait moins de biais que CKD-EPI<sub>cyst</sub>. Il n'y avait

par contre pas de différence significative du biais entre  $\text{CKD-EPI}_{\text{créat-cyst}}$  et  $\text{CKD-EPI}_{\text{créat}}$  et entre  $\text{CKD-EPI}_{\text{créat}}$  et  $\text{CKD-EPI}_{\text{cyst}}$  (51). Plus récemment, Lemoine et al ont montré que  $\text{CKD-EPI}_{\text{créat-cyst}}$  avait de meilleures performances que  $\text{CKD-EPI}_{\text{créat}}$  et  $\text{CKD-EPI}_{\text{cyst}}$  comparée au DFG mesuré par inuline ou iohexol chez 166 patients avec un IMC moyen de  $36,7 \text{ kg/m}^2$  (52). Cependant, les trois formules avaient des accuracy inférieures à 90%.

À notre connaissance une seule étude s'est intéressée à l'effet de la perte de poids sur l'estimation du DFG chez 36 patients obèses non insuffisants rénaux, montrant également que  $\text{CKD-EPI}_{\text{créat-cyst}}$  était plus performante que les deux autres formules comparées au DFG mesuré par iohexol, que ce soit avant ou après chirurgie bariatrique (IMC 46 et  $33 \text{ kg/m}^2$ , respectivement) (53).

$\text{CKD-EPI}_{\text{créat-cyst}}$  est plus performante que les formules utilisant soit la créatinine seule soit la cystatine C chez les patients obèses.

### 3.3.2. Limites des équations

Toutes ces formules d'estimation du DFG ont montré des performances insuffisantes chez les sujets obèses et en particulier ceux présentant une obésité sévère et morbide même si le nombre de patients avec un  $\text{IMC} > 35 \text{ kg/m}^2$  inclus dans les études était limité. Plusieurs éléments peuvent l'expliquer.

- Peu de patients obèses inclus dans les études de validation des formules

Dans les études de validation de ces formules les patients obèses étaient très peu représentés puisque l'étude MDRD excluait les patients avec un poids de plus de 160 % du poids standard ( $\approx \text{IMC} > 35 \text{ kg/m}^2$ ) et dans les études de validation de  $\text{CKD-EPI}$  et  $\text{CKD-EPI}_{\text{cyst}}$  les patients avaient un IMC moyen de seulement  $28 \text{ kg/m}^2$  (13,15,18).

- Problème lié à l'utilisation des formules basées sur le dosage de la créatinine

Les biais observés peuvent s'expliquer en partie par l'utilisation de la créatinine plasmatique comme marqueur de fonction rénale. En effet, l'augmentation du poids n'est pas systématiquement associée à une augmentation proportionnelle de la masse musculaire chez les patients obèses et de ce fait la composition corporelle de ces patients est très variable. Certains patients obèses peuvent présenter une perte de masse musculaire constituant une obésité sarcopénique compliquant d'autant plus l'estimation du DFG par les formules habituelles puisqu'elles utilisent la créatinine, étroitement lié à la masse musculaire (54).

- Problème de l'indexation

D'autre part, le DFG est indexé pour une surface corporelle de 1,73 m<sup>2</sup> soulevant plusieurs problématiques chez les patients obèses. Premièrement, l'indexation du DFG mesuré a peu d'influence chez les patients non obèses, mais entraîne systématiquement une sous-estimation du DFG mesuré chez les patients obèses (50). Deuxièmement les formules de calcul de la surface corporelle n'ont pas été validées dans l'obésité (55). Enfin, la normalisation pour 1,73 m<sup>2</sup> est actuellement controversée puisqu'elle n'est plus représentative de la population générale (surface corporelle moyenne aux États-Unis : 2,06 m<sup>2</sup> pour les hommes et 1,83 m<sup>2</sup> pour les femmes). Certains auteurs ont donc étudié l'utilisation du DFG mesuré non indexé, des formules « désindexées » ou encore l'utilisation du poids idéal<sup>1</sup> pour le calcul de la surface corporelle chez les patients obèses (50,56). Lemoine et al ont montré que CKD-EPI<sub>créat</sub> avait moins de biais avec le DFG mesuré non indexé ou indexé à la surface corporelle calculée avec le poids idéal qu'avec le DFG mesuré indexé à la surface corporelle réelle.

Il n'existe actuellement aucun consensus ou recommandation à ce sujet.

---

<sup>1</sup> Poids idéal = [Taille (cm) - 100] - [(Taille (cm) - 150) / 4] selon l'équation de Lorentz

- Impact des comorbidités associées à l'obésité

Peu d'études ont évalué l'impact des comorbidités associées à l'obésité sur l'estimation de la fonction rénale alors que les patients diabétiques sont particulièrement concernés par la perte de masse musculaire (57) et donc par l'obésité sarcopénique, compliquant l'estimation du DFG. En effet, Gaspari et al ont comparé 15 formules dont CG, MDRD et CKD-EPI<sub>créat</sub> au DFG mesuré par iohexol chez 600 patients diabétiques non insuffisants rénaux avec un IMC moyen de 29,3 kg/m<sup>2</sup>. Toutes les formules sous-estimaient le DFG mesuré (58). Des résultats similaires ont été mis en évidence chez 105 patients diabétiques pour MDRD et CKD-EPI qui étaient comparées au DFG mesuré par <sup>51</sup>Cr-EDTA (59). Rognant et al ont également montré que les formules sous-estimaient le DFG mesuré par inuline chez 246 patients diabétiques avec un DFG moyen de 55,4 ml/min/1,73m<sup>2</sup> mais que MDRD avait une meilleure accuracy que CKD-EPI (60).

Camargo et al sont les seuls à avoir comparé les performances des équations entre patients diabétiques et non diabétiques. Dans leur étude, MDRD et CKD-EPI étaient comparées au DFG mesuré par <sup>51</sup>Cr-EDTA chez 56 patients diabétiques non insuffisants rénaux (DFG > 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) et 55 patients non diabétiques avec un IMC < 35 kg/m<sup>2</sup>. MDRD et CKD-EPI sous-estimaient le DFG mesuré chez tous les patients et les deux équations étaient moins performantes chez les patients diabétiques et pour des valeurs hautes de DFG mesuré (61).

Chez les patients diabétiques non insuffisants rénaux :

- toutes les formules sous-estiment le DFG mesuré quel que soit le niveau de DFG.
- CKD-EPI et MDRD sont moins performantes comparées aux patients non diabétiques et surtout pour des DFG élevés.

Chez les diabétiques insuffisants rénaux, MDRD a une meilleure accuracy que CKD-EPI

- Estimation du DFG chez les personnes âgées

En plus des comorbidités comme le diabète et l'hypertension, l'obésité affecte largement les patients âgés (62,63) et le vieillissement de la population a pour conséquence un nombre accru de personnes âgées en dialyse ou en attente de greffe rénale (2,64). De plus, l'incidence des maladies rénales chez les patients de plus de 65 ans a plus que doublé entre 2000 et 2008. Les personnes âgées atteintes d'obésité sont plus concernées par la perte musculaire, et donc par l'obésité sarcopénique (65) et ont également un plus faible apport en protéines, conduisant à une difficulté d'estimation de la fonction rénale par les formules basées sur la créatinine qui n'ont pas été validées dans cette population. Michels et al ont par exemple montré que l'augmentation de l'âge entraînait une sous-estimation du DFG mesuré pour CG, MDRD et CKD-EPI (46). C'est pourquoi en 2012, deux nouvelles équations, Berlin Initiative Study 1 (BIS1) utilisant la créatinine plasmatique et BIS2 utilisant la combinaison de créatinine et cystatine C (Tableau 2), ont été développées pour estimer spécifiquement le DFG chez les patients de plus de 70 ans. Dans cette étude, BIS1 et BIS2 ont été comparées à CG, MDRD, CKD-EPI<sub>créat</sub> et CKD-EPI<sub>cyst</sub> avec une méthode de référence par iohexol. Cinq cent soixante-dix patients d'un âge moyen de 78,5 ans, et un DFG moyen de 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ont été inclus. Toutes les équations surestimaient le DFG mesuré. BIS1 et BIS2 étaient plus performantes que les autres formules étudiées avec des accuracy à 30% de 95 et 96% respectivement. Il n'y avait par contre pas d'étude de sous-groupe de la population obèse (représentant 27,9 % de la cohorte totale) ne permettant pas d'extrapoler son utilisation aux patients âgés obèses (66).

- Effet du sexe

Fotheringham et al ont montré chez des patients obèses que les biais de CKD-EPI et MDRD était associé à l'IMC de façon linéaire chez les femmes et avec une relation en U chez les hommes (47). Plus récemment, Lemoine et al ont montré que CKD-EPI<sub>créat-cyst</sub> désindexée était plus performante chez les femmes que chez les hommes (52). Ces deux études soulignent une

disparité dans l'estimation du DFG entre les deux sexes, que les formules soient basées sur la créatinine ou sur la cystatine C, très probablement en lien avec une différence de composition corporelle entre les deux sexes.

**En conclusion**, il y a de plus en plus de données dans la littérature sur l'estimation de la fonction rénale chez les patients obèses, mais ces études sont limitées par un nombre insuffisant de patients, l'usage de méthodes de référence hétérogènes et peu d'études se sont spécifiquement intéressées aux patients atteints d'obésité sévère à morbide malgré une population en constante augmentation. Très peu de données sont disponibles sur l'impact des comorbidités associées à l'obésité sur l'estimation du DFG mesuré avec souvent le manque d'une population témoin pour comparaison.

#### 4. Objectifs de l'étude

Les objectifs de notre étude sont d'étudier les performances des formules d'estimation du DFG mesuré (MDRD, CKD-EPI<sub>creat</sub> et BIS1) comparées à une méthode de référence (clairance de l'inuline ou du iohexol) dans une large cohorte de patients atteints d'obésité sévère à morbide ( $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ) et d'évaluer l'impact spécifique des comorbidités associées à l'obésité : l'âge, le sexe, l'IMC, le diabète et l'hypertension artérielle dans l'estimation du DFG.

## Annexes

Tableau 1 : Classification de la maladie rénale chronique

Kidney disease Improving Global Outcomes 2012 (6)

Débit de filtration glomérulaire :

Stade	DFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Interprétation
<b>1</b>	≥ 90	Maladie rénale chronique *avec DFG normal ou↑
<b>2</b>	60 - 89	Maladie rénale chronique *avec légère ↓ du DFG
<b>3a</b>	45 - 59	Insuffisance rénale chronique modérée
<b>3b</b>	30 - 44	
<b>4</b>	15 – 29	Insuffisance rénale chronique sévère
<b>5</b>	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

\* présence d'anomalies de structure ou de fonction rénale persistantes depuis plus de 3 mois : protéinurie, hématurie, désordres hydroélectrolytiques, anomalies à l'imagerie rénale

Tableau 2 : Principales équations d'estimation du DFG chez l'adulte

<b>Cockcroft-Gault (8)</b>	$((140 - \text{Age}) \times \text{Poids (kg)} \times [0,85 \text{ si femme}]) / (72 \times P_{Cr} \text{ (mg/dl)})$
<b>MDRD 1999 (13)</b>	$186,3 \times P_{Cr}^{-1.154} \text{ (mg/dl)} \times \text{Age}^{-0.203} \text{ (années)} \times [0,742 \text{ si femme}] \times [1,212 \text{ si Afro-Américain}]$
<b>MDRD 2006 (traçable IDMS)</b>	$175 \times P_{Cr}^{-1.154} \text{ (mg/dl)} \times \text{Age}^{-0.203} \text{ (années)} \times [0,742 \text{ si femme}] \times [1,212 \text{ si Afro-Américain}]$
<b>CKD-EPI 2009 (créatinine seule) (15)</b>	$141 \times \min(P_{Cr}/k, 1)^a \times \max(P_{Cr}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{âge}} \times [1,018 \text{ si femme}] \times [1,159 \text{ si Afro-Américain}]$ où $k = 0,7$ si femme et $0,9$ si homme ; $a = -0,329$ si femme ou $-0,411$ si homme
<b>CKD-EPI 2012 (créatinine et cystatine-C) (18)</b>	$135 \times \min(P_{Cr}/k, 1)^a \times \max(P_{Cr}/k, 1)^{-1,209} \times \min(P_{Cys}/k, 1)^{-0,375} \times \max(P_{Cys}/k, 1)^{0,711} \times 0,995^{\text{âge}} \times [0,969 \text{ si femme}] \times [1,08 \text{ si Afro-Américain}]$ où $k = 0,7$ si femme et $0,9$ si homme ; $a = -0,248$ si femme ou $-0,207$ si homme
<b>BIS-1 BIS-2 (66)</b>	$3.736 \times P_{Cr}^{-0,87} \times \text{âge}^{-0,95} \times [0,82 \text{ si femme}]$
	$767 \times P_{Cys}^{-0,61} \times P_{Cr}^{-0,40} \times \text{âge}^{-0,57} \times [0,87 \text{ si femme}]$

BIS : Berlin Initiative Study

CKD-EPI : Chronic Kindey Disease – Epidemiology

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

PCr : Créatinine plasmatique

Pcys : Cystatine C plasmatique

Tableau 3 : Classification de l'obésité selon l'indice de masse corporelle (IMC)

OBESITY: PREVENTING AND MANAGING THE GLOBAL EPIDEMIC.

Report of a WHO Consultation (67)

<b>Classification</b>	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Risque de comorbidités</b>
Maigreur	<18,5	Basse (autres risques)
Normal	18,5 – 24,99	Moyen
Surpoids	25 - 30	Augmenté
Obésité – Classe I	30 – 34,99	Modéré
Obésité sévère - Classe II	35 – 39,99	Sévère
Obésité morbide – Classe III	>40	Très sévère

## BIAS AND VARIABILITY OF ESTIMATED GFR IN SEVERELY OBESE PATIENTS

### Abstract

**Introduction:** Obesity and morbid obesity are increasing and are associated with a higher independent risk of chronic kidney disease (CKD). Even though estimation of glomerular filtration rate (eGFR) is important to assess CKD, few studies, with a limited number of subjects, have evaluated the performance of formulas in the obese population with a body mass index  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>.

**Material and methods:** We retrospectively included 598 obese patients with a BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> and at least one renal function exploration. We then compared performances of eGFR (Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), Chronic Kidney Disease – Epidemiology (CKD-EPI) and Berlin Initiative Study 1 (BIS1)) or deindexed eGFR to GFR measured with gold standard technic (Inulin or Iohexol) adjusted (mGFRr) or not (mGFR) to body surface area. Absolute bias, precision and accuracy were calculated. Effects of BMI, gender, age, diabetes, hypertension, and mGFRr on estimated absolute bias between CKD-EPI and mGFRr were tested with a linear mixed-effect model.

**Results:** Mean mGFRr was 57.9 ml/min/1.73m<sup>2</sup> and was significantly lower than mGFR, eGFR and deindexed eGFR ( $p < 0.001$ ). Biases were important and accuracy was low for all equations. CKD-EPI outperformed MDRD with less bias (10.7 versus 12.2 mL/min/1.73m<sup>2</sup>,  $p < 0.05$ ) and better accuracy (78 versus 75%,  $p < 0.05$ ). Deindexed eGFR showed more bias with mGFR compared to eGFR with mGFRr. BIS1 did not show better performance than CKD-EPI among patients over 70. Accuracies of CKD-EPI and deindexed CKD-EPI were lower in patients with BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> compared with patients with BMI 35-39. Deindexed CKD-EPI had lower bias in women compared to men. In our model, BMI, sex, age, diabetes and hypertension had no significant effect on absolute bias but higher mGFRr was significantly correlated to higher bias. We found a significant intra-individual variability and a residual variability of absolute bias, of 7.9 and 6.7 ml/min/1.73m<sup>2</sup> respectively, unexplained by the studied factors.

**Conclusion:** In severely obese patients estimated GFR is inaccurate with important bias and poor accuracy with indexed or deindexed formulas especially for patients with BMI  $\geq 40$  and in men. CKD-EPI gives the best estimation of mGFRr but is less accurate in higher GFR. Intra-individual and residual variability of bias highlight the still unknown factors influencing GFR estimation in this particular population.

## Introduction

World Health Organization has reported in 2014, more than 600 million (13%) obese subjects (1), and the trend is characterized by an increase in severe and morbid obesity (2). Obesity is strongly associated with the risk to develop chronic kidney disease (CKD) and also with the progression to end stage renal disease (ESRD) (3,4), leading to an increasing number of obese patients initiating dialysis or waiting for renal transplantation. While obesity leads to the development of hypertension and diabetes (the two main causes of kidney failure (5), obesity is also recognized as an independent risk factor for CKD or ESRD (4). Consequently, adequate estimation of renal function, in obese patients, is becoming essential to detect initial change of glomerular filtration and follow renal dysfunction, to classify patients in CKD categories, and to prevent complications of CKD.

Estimations of glomerular filtration rate (eGFR) are limited in severely and morbidly obese subjects. First, because these formulas were not validated in a population with BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, especially in morbidly obese (BMI  $\geq 40$ ) patients. The Modification of Diet in Renal Disease equation (MDRD) was developed in a cohort in which severe obese patients (6) were excluded and the Chronic Kidney Disease and Epidemiology equation (CKD-EPI) was developed in a cohort with a mean BMI of 28 kg/m<sup>2</sup> (7). While Bouquegneau and al have reported less bias and better accuracies with MDRD in obese subjects (8), our group has reported that CKD-EPI outperforms MDRD but overestimates measured GFR (mGFR) in obese patients compared to non-obese subjects (9). But these studies were limited by the small number of subjects with a BMI  $\geq 40$  (n=73 and n=21 respectively). Second, creatinine is correlated with muscle mass and obesity can be associated with increased muscle mass or with muscle wasting named sarcopenic obesity, which is common among patients with CKD (10), leading to difficulties for GFR estimation. Last, obesity is associated with co-morbid conditions such as diabetes that could also impact GFR estimation by affecting muscle mass (11,12). Previous reports studied the

performance of estimated GFR on diabetic patients and have reported in non CKD diabetic subjects, that CKD-EPI underestimates measured mGFR when compared to non-diabetic subjects (13). In diabetic CKD population, studies have shown that MDRD underestimates mGFR (14) but performs better than CKD-EPI (15). These studies were limited because subjects with BMI over 35 kg/m<sup>2</sup> were excluded (13) and only few obese subjects included (mean BMI was 27 to 29 kg/m<sup>2</sup>) (13,15).

Obesity, hypertension and diabetes largely affect elderly patients (16,17). The incidence of CKD in subjects of 65 and older has more than doubled between 2000 and 2008 (18) and it is well known that sarcopenic obesity is increasingly recognized among elderly and CKD patients. As for obese, the performance of CKD-EPI equation has been questioned in this population since the mean age in the development cohort was 47 years. In 2012, two new equations Berlin Initiative Study 1 (BIS1) using creatinine or the combination of creatinine and cystatin C (BIS2) measurements, developed for patients >70 were reported to be more accurate than CKD-EPI (19). In this study, 28 % patients had a BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> and 24 % were diabetic. However, subgroup analyses by BMI category were not performed. Hence, despite the increasing interest on GFR estimation in obese subjects, the available studies can't lead to strong conclusions, due to the limited number of subjects, the lack of information on severely and morbidly obese patients and on possible confounding associated conditions. Furthermore, scaling mGFR to body surface area might be misleading in this specific population and is the subject of debate. The aims of this work is to study the performance of eGFR or deindexed eGFR compared to a gold standard reference technic (inulin or iohexol clearance) adjusted or not to body surface area (BSA) using a large cohort of severely (BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>) and morbidly (BMI  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>) obese patients, and to assess the specific impact of associated co-morbidities (age, sex, BMI, diabetes and hypertension) in the estimation of GFR.

## **Materiel and methods**

### Data collection

We retrospectively collected 706 measured GFR results from 598 obese participants referred in our unit for various nephropathies between September of 2003 and July of 2015 for measurement of inulin or iohexol clearance because of suspected or established renal dysfunction. According to the French legislation, concerning the use of a database without direct identification of patients, it was not necessary to obtain an ethical approval (Law 2006–450, April 19, 2004; Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

From October 2003 to June 2010, PCr was measured by a kinetic, colorimetric, compensated Jaffé technique (Roche Modular); results were standardized by linear regression adjustment versus the concentrations obtained by liquid chromatography mass spectrometry. The calibration equation was the following: standardized PCr =  $0.9395 \times \text{Jaffé compensated serum creatinine (in } \mu\text{mol/l)} + 4.6964$ . The correlation coefficient was 0.97. After June 2010, all PCr values were obtained with the Siemens enzymatic method (on the Dimension Vista System) traceable to National Institute of Standards and Technology with calibration certified by IDMS. The GFR measurement (mGFR) was performed with the gold standard method: inulin or iohexol clearance. Inulin clearance (INUTEST 25%; Fresenius, Kabi, Austria) was performed with a loading dose of 30 mg/kg that was injected in 10 minutes, with a maintenance dose infusion of a solution of inulin of 40 mg/kg. The urine was collected every 30 minutes, and we performed blood tests in the middle of each period of urine collection (three to four collection periods of 30 minutes). The inulin clearance was calculated in each period to obtain the average. Measurements of plasma and urine polyfructosan concentrations were performed using an enzymatic method. Iohexol clearance was performed with an injection of 8 ml iohexol (300 mg; Omnipaque; GE Healthcare SAS, Vélizy-Villacoublay, France) and by weighing the syringe

before and after the injection. Blood collection was performed at 120, 180, and 240 minutes. The serum iohexol concentration was measured by High Performance Liquid Chromatography (HPLC). The GFR was calculated as  $GFR = \text{slope} \times \text{dose} / \text{concentration}$  at time 0 corrected with the Bröchner–Mortensen equation.

GFR was also estimated (eGFR) by CKD-EPI, MDRD et BIS1 equation:

- CKD-EPI =  $k_1 \times [PCr/k_2]^{-k_3} \times 0.993^{\text{age}}$  with  $k_1=141, 143, 163,$  and  $166$  for white men and women and black men and women, respectively;  $k_2=0.7$  and  $0.9$  for women and men, respectively; and  $k_3=1.209, 1.209, 0.411,$  and  $0.329$  for men with  $PCr > 0.9$  mg/dl, women with  $PCr > 0.7$  mg/dl, men with  $PCr \leq 0.9$  mg/dl, and women with  $PCr \leq 0.7$  mg/dl, respectively (7),

- MDRD =  $175 \times PCr^{-1.154}(\text{mg/dl}) \times \text{Age}^{-0.203}(\text{years}) \times [0,742 \text{ for women}] \times [1,21 \text{ for Afro-Americans}]$  (20)

- BIS1 =  $3.736 \times PCr^{-0.87} \times \text{age}^{-0.95} \times [0.82 \text{ for women}]$  (19)

Measured GFR (mGFR) was indexed (mGFRr) by body surface area (BSA). BSA was determined by the Dubois and Dubois BSA formula, because it is the most widely and commonly used formula ( $0.0071843 \times \text{total body weight [kilograms]}^{0.425} \times \text{height [centimeters]}^{0.725}$ ). To study the impact of indexation, we compared eGFR with mGFRr, and deindexed eGFR with mGFR. Body mass index (BMI) was calculated as body weight divided by the square of the height, with body weight expressed in kilograms and height in meters. Obesity was defined using the World Health Organization definition:  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$  and severe obesity by a  $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$  (1).

## Statistical analyses

Statistical analyses were performed with Prism software package (version 6; GraphPad) for mean and accuracy comparisons and calculated proportions. The performance of the equations was measured by mean bias (eGFR-mGFRr) or (de indexed eGFR-mGFR), precision and accuracy. The precision was assessed as an interquartile range for the differences. Accuracy was calculated as the percentage of GFR estimates within 30% deviation mGFRr or mGFR. Comparisons of bias and accuracy of eGFR or deindexed eGFR were performed using t-test and Chi-square test or McNemar's tests, respectively. A linear mixed-effect model was adjusted to assess the effect of hypertension, diabetes, age, gender, BMI, mGFRr and repeated GFRr measurements (mGFRr) on the bias, using repeated mGFRr as random covariate. We used the median values as reference for continuous covariates. The linear mixed effect model was adjusted using the R Software. P values < 0.05 were considered significant.

## Results

- Characteristics of patients

A total of 706 GFR measurements were analyzed. All patients had a BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, mean BMI was  $39.6 \pm 4.3$  kg/m<sup>2</sup>, with 47 % of men. Characteristics of the population are described in Table 1. Eighty-one patients had two or more renal explorations. The characteristics of the patients with repeated measures were not significantly different from those with only one measure except for mGFRr and BMI (50.9 versus 58.8 mL/min/1.73m<sup>2</sup>;  $p < 0.05$ ; 41 versus 39.1 kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0.001$ , respectively) (data not shown).

- Performance of eGFR (MDRD, CKD-EPI) and deindexed eGFR in obese subjects

Mean mGFRr was 57.9 mL/min/1.73m<sup>2</sup> and was significantly different from CKD-EPI and MDRD (61.5 and 63.2 mL/min/1.73m<sup>2</sup>,  $p < 0.001$  respectively). Mean mGFR was 70.5 mL/min, was significantly higher than mGFRr ( $p < 0.001$ ) and significantly different from deindexed CKD-EPI and deindexed MDRD (74.7 and 76.9 mL/min,  $p < 0.001$ , respectively) (Table 1). CKD-EPI showed less absolute bias than MDRD (10.7 versus 12.2 mL/min/1.73m<sup>2</sup>,  $p < 0.01$ , respectively), better precision and accuracy (78 versus 75%,  $p < 0.01$ , respectively) (Table 2). Figure 1 illustrates better agreement between CKD-EPI and mGFRr compared to MDRD. Bias between deindexed eGFR and mGFR were significantly higher compared with bias between eGFR and mGFRr (Table 2).

- Performance of eGFR (MDRD, CKD-EPI and BIS1) in sub-groups of patients

As estimation of GFR is reported to be limited in hyperfiltrating subjects, we further analyzed the subgroup of obese hyperfiltrating subjects ( $\geq 120$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> or mL/min). Thirty-four subjects had a mGFRr over 120 mL/min/1.73m<sup>2</sup> while 53 and 20 subjects had glomerular hyperfiltration with MDRD and CKD-EPI equations respectively. CKD-EPI failed to detect 14 hyperfiltrating patients. Number of hyperfiltrating patients was significantly higher with mGFR compared to mGFRr and with deindexed eGFR compared to eGFR (Figure 2).

Because BIS1 equation has been shown to better estimate mGFRr than CKD-EPI and MDRD (19), in obese subjects over 70 years old, we further analyzed the performance of CKD-EPI and BIS1 for 113 mGFRr that were collected in our cohort. In this sub-group, mean BMI was 39.8 kg/m<sup>2</sup>, 63% had hypertension and 68% were diabetic. Mean mGFRr was lower compared to the group <70 years old group (37.2 vs 61.9 mL/min/1.73m<sup>2</sup> p<0.001; respectively) and biases and accuracies between CKD-EPI, BIS1 and mGFRr were not significantly different (9 versus 8.1 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, p=0.26 and 65 vs 71%, p=0.23 respectively) (Table 2).

Because CKD-EPI outperformed MDRD in the studied population, and had no different bias compared to BIS1 in obese subjects over 70, all the following analyses were performed using CKD-EPI equation.

- Impact of BMI, gender, diabetes and hypertension, on the performance of CKD-EPI and deindexed CKD-EPI in obese subjects (Table 3)

Patients with BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> had a lower mGFRr than those with BMI  $< 40$  (55 vs 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, p<0.05). CKD-EPI and deindexed CKD-EPI showed worse accuracies for patients with BMI  $\geq 40$  compared to those with BMI 35-39 (73 and 72 versus 80 and 80 %, p<0.05 respectively). As obesity is associated with co-morbidities, we assessed the impact of the most prevalent conditions on the eGFR performance. Diabetic patients were older than non-diabetics (61 versus 55 years, p<0.001) and had a lower mGFRr and CKD-EPI (53 versus 62 and 57 versus 66 mL/min/1.73m<sup>2</sup> respectively, p<0.001). Accuracy and bias of CKD-EPI and deindexed CKD-EPI when compared to mGFRr and mGFR were not different compared to non-diabetic patients. Hypertensive patients were more diabetic (64% versus 26%, p<0.01), older and had a lower mGFRr (54 versus 67 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, p<0.001). Biases were significantly less important for hypertensive patients compared to non-hypertensive patients for CKD-EPI and deindexed CKD-EPI. We also compared the performance of eGFR between men and women. Women had a significantly higher BMI (40.1 versus 38.7, p<0.05) but a lower BSA (1.9 versus 2.2 m<sup>2</sup>, p<0.05) compared to men. mGFRr was no different between men and women but mGFR was significantly higher in men than in women (74.6 versus 67.1 mL/min, p<0.05). There was no difference of bias or accuracy between men and women for CKD-EPI, but deindexed CKD-EPI showed significantly more bias for men compared to women (14.7 versus 11.9 mL/min, P<0.005).

- Linear mixed effect model (Table 4)

We then tested the influence of hypertension, diabetes, age, gender, mGFRr and repeated mGFRr on the bias of CKD-EPI by analyzing the relationships between these covariates and the absolute bias in a multivariate approach using a linear mixed-effect model. Six hundred fifty-nine measured GFRr, with known diabetes (35 missing data) and hypertension (46 missing data) status, were used to build this model. Despite lower bias for hypertensive patients and worse accuracy for BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>, hypertension and BMI were not significantly associated with absolute bias in this model as age, gender or diabetes status. However, higher mGFRr was associated with increased absolute bias (+0.06 mL/min/1.73m<sup>2</sup> increase of absolute bias for each 1 mL/min/1.73m<sup>2</sup> increase from a median mGFRr of 50 mL/min/1.73m<sup>2</sup>; p<0.001).

Using repeated mGFRr as a random covariate, we found an intra-individual bias of 7.9 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (p<0.001 for non null intra-individual variability). The magnitude of this intra-individual variability was similar to the residual variability of the model (6.7 ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

## Discussion

Correctly estimating renal function in severely and morbidly obese patients is a very important issue because they have to be considered at high risk to develop CKD. Because there is no strong data about the most accurate estimating equations for this purpose, we compared MDRD, CKD-EPI and BIS1 equations to a gold-standard measured GFR in a large cohort of obese subjects with BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>. Our results showed that using creatinine based eGFR (deindexed or not) in severely and morbidly obese subjects leads to important bias. Accuracy was poor (<90%) for all formulas and was even worse for the sub group with a BMI  $\geq 40$ , and for men compared to women for deindexed CKD-EPI. We also showed that deindexed or not, CKD-EPI outperformed MDRD with less bias and better accuracy with mGFR<sub>r</sub> or mGFR and CKD-EPI had no different bias or accuracy with BIS1 among older patients. In our linear model, the estimated bias between CKD-EPI and mGFR<sub>r</sub> was only correlated to mGFR<sub>r</sub>. And interestingly, we found a significant intra-individual variability and residual variability of bias, that is non explained by the studied covariates.

- In our work, similar to a previous study from our group, CKD-EPI outperformed MDRD (9). One potential explanation is that CKD-EPI has been developed to improve GFR estimation in higher mGFR. Indeed, 283 patients (40%) had a mGFR<sub>r</sub> > 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Bouquegneau et al found conflicting results in a cohort of 366 obese patients with a mean BMI of 36 kg/m<sup>2</sup> but the number of severe and morbid obese subjects was lower (n=149) than in our current study and accuracy of MDRD was better only for mGFR < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> in subgroups analysis (8). However, CKD-EPI failed to detect all the hyperfiltrating patients of our cohort and paradoxically underestimate hyperfiltrating patients compared to MDRD. Indeed, bias was correlated to mGFR<sub>r</sub> with an increased absolute bias for higher mGFR<sub>r</sub>. Similar results were found by MacIssac et al in a cohort of 199 diabetic patients with a mean BMI of 31 kg/m<sup>2</sup>. Bias

between eGFR (CKD-EPI and MDRD) and mGFRr increased for higher mGFR (21). Michels et al also showed that absolute bias of MDRD and CKD-EPI was larger in patients with a higher mGFRr in a cohort of 271 patients with mean BMI of 25.8 kg/m<sup>2</sup> (22).

- While accuracy was better for patients with BMI 35-40 kg/m<sup>2</sup> compared to those with BMI  $\geq$  40, in agreement with previous study (8,9), it was surprising that the threshold of BMI over 35 did not significantly impact bias in our study. But BMI is not a perfect tool to define and stratify obesity and does not reflect all the modifications of the body composition. Ideally, quantitative measurement of body fat would be the most direct determinant of obesity, but there is no current simple and economical method for general use. In our study we did not measure the body composition.

- A crucial point to discuss when assessing renal function in obese patients is the problem of indexation. Measured GFR is indexed by body surface area leading to under estimation of GFR in obese subjects (9) and potentially to higher bias between estimated and measured GFR. Thus, we compared “deindexed” formulas with measured GFR. We found more bias between deindexed CKD-EPI and mGFR than between CKD-EPI and mGFRr. We, then, studied subgroups of BMI and gender to better understand factors influencing estimation of GFR. Interestingly, we found less bias for women compared to men between deindexed CKD-EPI and mGFR. Fotheringham et al found a different relation between bias and BMI for men compared to women (23) and more recently, Lemoine et al showed better accuracy for women compared to men with deindexed CKD-EPI<sub>creat-cyst</sub> (24,25). These results may also highlight the difference in body composition between men and women for both lean and fat mass because creatinine is correlated to muscle mass and cystatin C to fat mass and its impact on the performance of eGFR. Twenty-four hour creatininuria had been used by some authors as a surrogate of muscle mass. Unfortunately, only 252 urine collections were available for our cohort, and we didn't find any difference of bias between sarcopenic and non sarcopenic obese

patients (data non shown).

- An important finding of this study is that repeated measures among patients indicated a significant intra-patient variability of estimated bias of about 8 ml/min/1.73m<sup>2</sup> which was about the same order of magnitude than the residual bias after adjusting for potential confounders. This suggests that in this population of obese subjects a variation of 8 ml/min/1.73m<sup>2</sup> may not be a change in renal function but a variation that can be related to a still unknown internal process. A part of this important variability can be explained by the creatinine level variability, influenced by muscle mass, physical activity, protein-rich diet, intra-individual variation during the day and the variability of the assay itself. This bias of 8 mL/min/1.73m<sup>2</sup> could also be explained by the heterogeneity of the obese patients. Indeed, obese patients can be sarcopenic or conversely can have an increase of lean body mass.

- The most prominent co morbid conditions associated with obesity are diabetes and hypertension and not surprisingly, in our cohort 51 % had diabetes and 69 % arterial hypertension. As expected, these sub-groups of patients were older and had lower mGFR. Previous studies have reported that eGFR are less accurate in diabetic patients compared to non diabetic (13), while Rognant et al reported that CKD-EPI have more bias and less accuracy compared to MDRD (15). We did not find any association between diabetes and estimated bias in our cohort. These results suggest that diabetes probably do not directly influence GFR estimation in obese patients. To our knowledge, there are not reported studies on the impact of hypertension in GFR estimation. Bias were less important in hypertensive patients compared to non hypertensive patients but it was not confirmed by our linear model. The first result can simply be explained by the lower mGFR in hypertensive compared to non hypertensive subjects.

- Because older patients are particularly concerned by chronic kidney disease, BIS1 had been developed to estimate GFR in patients over 70, but did not outperform CKD-EPI in our obese participants over 70 years old. Older patients had a mean mGFR of 37.2 mL/min/1.73m<sup>2</sup> and as CKD-EPI has a good accuracy in low GFR, it can partially explain these results. However, similar findings have been reported by Fan et al in a large cohort of 805 patients over 70 (19% of obese) with a higher mGFRr (62.4 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (26).

Limits of this study remain the selective nature of the population for CKD evaluation or kidney donation, the lack of non-obese population for comparison and the lack of detailed body composition analysis. However, our studies have several strengths: the use of a large cohort of obese patients with clinical, biological data, the measurement of GFR with gold standard technic with repeated GFR measurements to study intra-individual variability of bias and the originality to study this particular population of BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>.

**Conclusion** Creatinine based eGFR (MDRD and CKD-EPI deindexed or not) show important bias in obese subjects with BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup> specifically for higher GFR, whatever the threshold of BMI. However, CKD-EPI remains the best alternative for mGFRr compared to MDRD and BIS1 does not show better performance among older patients. This study highlights significant intra-patient variability of estimated bias and a non negligible residual bias after adjusting for potential confounders suggesting that still unknown factors that are not explained by BMI per se largely impact GFR estimation in this population.

**Table 1 Patients' characteristics**

Values are expressed as n (%) or mean (range) or mean  $\pm$  SD.

mGFRr: measured GFR indexed by body surface area; mGFR: measured GFR non-indexed

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease and Epidemiology equation; MDRD: Modification of diet in renal disease equation.

\* different from mGFRr,  $p < 0.01$

† different from mGFR,  $p < 0.01$

<b>Total GFR measurements, n</b>	706
<b>Number of patients, n</b>	598
<b>Men, n (%)</b>	314 (44)
<b>Age (yr)</b>	57.6 (18-87)
$\geq 70$ , n (%)	113 (16)
<b>Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	39.6 (35-67.1)
$\geq 40$ , n (%)	238 (34)
<b>Body Surface Area (m<sup>2</sup>)</b>	2.09 (1.36-2.8)
<b>Creatinine IDMS (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	122.3 (37-559)
<b>Diabetes, n (%)</b>	363 (51)
<b>Hypertension, n (%)</b>	484 (69)
<b>mGFRr (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	57.9 $\pm$ 31.4
<b>mGFR (mL/min)</b>	70.5 $\pm$ 40.1*
<b>CKD-EPI (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	61.5 $\pm$ 30.3*
<b>Deindexed CKD-EPI (mL/min)</b>	74.7 $\pm$ 38.6†
<b>MDRD (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	63.2 $\pm$ 33.9*
<b>Deindexed MDRD (mL/min)</b>	76.9 $\pm$ 43.4†
<b>Patients with 2 mGFR, n</b>	60
<b>Patients with 3 mGFR, n</b>	16
<b>Patients with 4 mGFR, n</b>	4
<b>Patients with 5 mGFR, n</b>	1

**Table 2 Performances of MDRD, CKD-EPI and BIS1**

Bias is expressed as the mean of the difference between eGFR and mGFRr (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) or deindexed eGFR and mGFR (mL/min) and relative bias is expressed in percentage. Precision refers to the difference between 25th and 75th percentile, expressed in mL/min/1.73m<sup>2</sup> or mL/min. Accuracy refers to the percentage of GFR estimates that is within 30% of mGFRr or mGFR.

mGFRr: measured GFR indexed by body surface area, mGFR: measured GFR non-indexed  
 CKD-EPI: Chronic Kidney Disease and Epidemiology equation; MDRD: Modification of diet in renal disease equation; BIS1: Berlin initiative Study 1

\* different from CKD-EPI-mGFRr, p<0.05

† different from MDRD-mGFRr, p<0.05

‡ different from deindexed CKD-EPI-mGFR, p<0.05

	Absolute bias	Relative bias	Precision	Accuracy 30
<b>All measures (n=706)</b>				
CKD-EPI-mGFRr	10.7 ± 10.7	22 %	12	78
MDRD-mGFRr	12.2 ± 13.7 *	24 %	13	75 *
Deindexed CKD-EPI-mGFR	13.1 ± 13.5*	22 %	14	78
Deindexed MDRD-mGFR	15.1 ± 17.5†‡	24 %	15	75‡
<b>Older &gt; 70 (n=113)</b>				
CKD-EPI-mGFRr	9.01 ± 7.87	22 %	10	71
BIS1-mGFRr	8.13 ± 5.97	20 %	8	65

**Table 3 Comparison of the performance of CKD-EPI and deindexed CKD-EPI in sub group of subjects according to BMI category, gender and the presence of diabetes, hypertension**

Bias is expressed as the mean of the difference between eGFR and mGFRr (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) or deindexed eGFR and mGFR (mL/min) and relative bias is expressed in percentage. Precision refers to the difference between 25th and 75th percentile, expressed in mL/min/1.73m<sup>2</sup> or mL/min. Accuracy refers to the percentage of GFR estimates that is within 30% of mGFRr or mGFR.

mGFRr: measured GFR indexed by body surface area, mGFR: measured GFR non-indexed

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease and Epidemiology equation;

n = number of GFR measurements

\* different from hypertensive patients, P < 0.05

† different from BMI 35-39 kg/m<sup>2</sup>, P < 0.05

‡ different from Male, P<0.05

	Absolute bias	Precision	Accuracy 30
<b>CKD-EPI - mGFRr</b>			
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
<b>35-39</b> (n=468)	10.5 ± 10.2	11	80
<b>≥ 40</b> (n=238)	11.3 ± 11.7	13	73†
<b>Gender</b>			
<b>Male</b> (n=314)	11.4 ± 10.5	13	76
<b>Female</b> (n=392)	10.2 ± 10.9	11	79
<b>Diabetics</b>			
<b>Yes</b> (n=363)	10 ± 10.1	12	76
<b>No</b> (n=308)	11.3 ± 11.2	22	79
<b>Hypertension</b>			
<b>Yes</b> (n=484)	9.9 ± 9.6	11	77
<b>No</b> (n=176)	12.4 ± 12.8 *	14	78
<b>Deindexed CKD-EPI - mGFR</b>			
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
<b>35-39</b> (n=468)	12.6 ± 12.7	15	80
<b>≥ 40</b> (n=238)	14.3 ± 15	15	72†
<b>Gender</b>			
<b>Male</b> (n=314)	14.7 ± 13.7	16	76
<b>Female</b> (n=392)	11.9 ± 13.2‡	13	79
<b>Diabetics</b>			
<b>Yes</b> (n=363)	12.3 ± 12.5	13	76
<b>No</b> (n=308)	13.7 ± 14	15	79
<b>Hypertension</b>			
<b>Yes</b> (n=484)	12.01 ± 12	13	77
<b>No</b> (n=176)	15.2 ± 16*	17	78

**Table 4 Impact of hypertension, diabetes, BMI, age, sex and mGFRr on absolute bias between CKD-EPI and mGFRr**

Bias is expressed as the mean of the difference between eGFR and mGFRr (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). Estimate bias represents the change of the absolute bias in mL/min/1.73m<sup>2</sup> for an increase per unit of the given variables or having hypertension, diabetes or being a woman compared to non-diabetics, non-hypertensive patients and being a man.

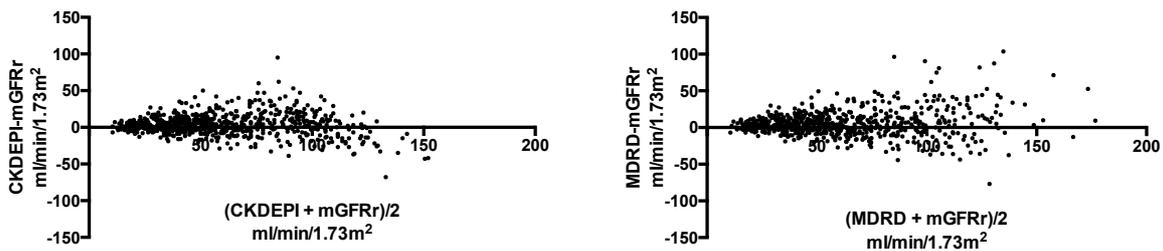
Variables	Estimate bias	p-value
<b>Hypertension (yes)</b>	-1.42 ± 0.99	0.150
<b>Diabetes (yes)</b>	+0.10 ± 0.87	0.908
<b>BMI (per kg/m<sup>2</sup>)</b> (reference BMI = 39.5)	+0.18 ± 0.10	0.058
<b>Age (per yr)</b> (reference age = 57.7)	-0.06 ± 0.04	0.135
<b>Sex (female)</b>	-1.39 ± 0.82	0.091
<b>mGFRr (per mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b> (reference mGFRr =57.9)	+0.06 ± 0.02	<0.001

**Figure 1 Bland-Altman of CKD-EPI, MDRD, BIS1 versus mGFRr**

- In the whole cohort, mean mGFRr was 57.9 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, mean MDRD was 63.2 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, mean CKD-EPI was 61.5 mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

The graphical plot of the difference between CKD-EPI, MDRD and mGFRr.

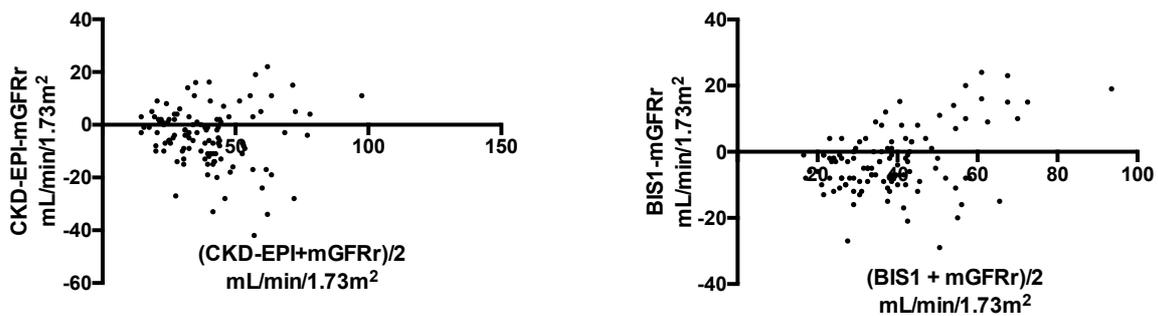
Good agreement and lowest bias between CKD-EPI and mGFRr compared to MDRD.



- In patients over 70, mean CKD-EPI was 41.7 mL/min/1.73m<sup>2</sup> and mean BIS1 was 40.2 mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

The graphical plot of the difference between CKD-EPI, BIS1 and mGFRr.

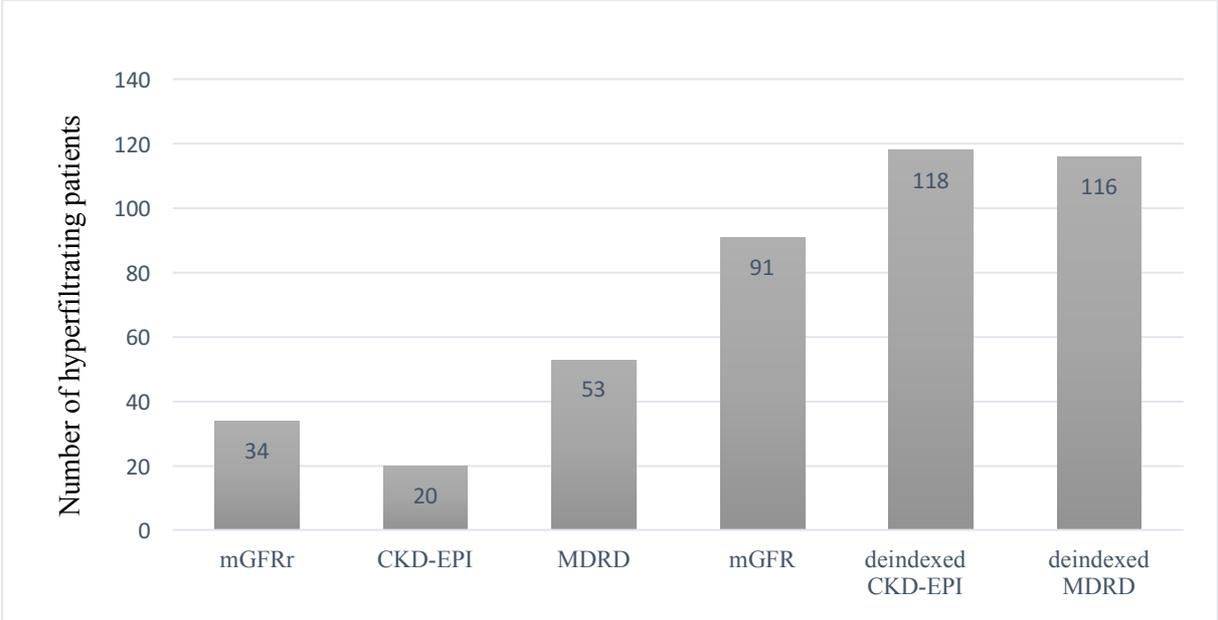
No statistical difference between CKD-EPI and mGFRr compared to BIS1.



**Figure 2 Number of hyperfiltrating patients with mGFR, mGFRr and eGFR or deindexed eGFR**

mGFRr: measured GFR indexed by body surface area; mGFR: measured GFR non-indexed; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease and Epidemiology equation; MDRD: Modification of diet in renal disease equation.

Hyperfiltrating patients are defined by a mGFRr or mGFRr or eGFR  $\geq 120$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> or mL/min.



## References

1. WHO | Obesity and overweight. World Health Organization. Available from : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
2. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA*. 2016 Jun;315(21):2284–91.
3. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*. 2008 Jan;73(1):19–33.
4. Hsu C, Iribarren C, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2009 Feb;169(4):342–50.
5. World Health Organization, editor. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 2000. 253 p. (WHO technical report series).
6. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The Effects of Dietary Protein Restriction and Blood-Pressure Control on the Progression of Chronic Renal Disease. *N Engl J Med*. 1994 Mar;330(13):877–84.
7. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009 May;150(9):604–12.
8. Bouquegneau A, Vidal-Petiot E, Vrtovsnik F, Cavalier E, Rorive M, Krzesinski J-M, et al. Modification of Diet in Renal Disease versus Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation to estimate glomerular filtration rate in obese patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Nov;28(suppl 4):iv122–30.
9. Lemoine S, Guebre-Egziabher F, Sens F, Nguyen-Tu M-S, Juillard L, Dubourg L, et al. Accuracy of GFR Estimation in Obese Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Apr;9(4):720–7.
10. Johansen KL, Lee C. Body composition in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015 May;24(3):268–75.
11. Sharma D, Hawkins M, Abramowitz MK. Association of Sarcopenia with eGFR and Misclassification of Obesity in Adults with CKD in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Dec;9(12):2079–88.
12. Park SW, Goodpaster BH, Lee JS, Kuller LH, Boudreau R, Rekenoire N de, et al. Excessive Loss of Skeletal Muscle Mass in Older Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Nov;32(11):1993–7.

13. Camargo EG, Soares AA, Detanico AB, Weinert LS, Veronese FV, Gomes EC, et al. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation is less accurate in patients with Type 2 diabetes when compared with healthy individuals. *Diabet Med*. 2011 Jan;28(1):90–5.
14. Nair S, Mishra V, Hayden K, Lisboa PJG, Pandya B, Vinjamuri S, et al. The four-variable modification of diet in renal disease formula underestimates glomerular filtration rate in obese type 2 diabetic individuals with chronic kidney disease. *Diabetologia*. 2011 Jun;54(6):1304–7.
15. Rognant N, Lemoine S, Laville M, Hadj-Aïssa A, Dubourg L. Performance of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate in Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2011 Jun;34(6):1320–2.
16. Park Y, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: Prevalence and associated risk factor findings in the US population from the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2003 Feb;163(4):427–36.
17. Osher E, Stern N. Obesity in Elderly Subjects. *Diabetes Care*. 2009 Nov;32(suppl 2):S398–402.
18. Kidney Disease Statistics for the United States. Available from : <https://www.niddk.nih.gov/health-information/health-statistics/>
19. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J, Jakob O, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med*. 2012 Oct;157(7):471–81.
20. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med*. 1999 Mar;130(6):461–70.
21. MacIsaac RJ, Ekinci EI, Premaratne E, Lu ZX, Seah J, Li Y, et al. The Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation does not improve the underestimation of Glomerular Filtration Rate (GFR) in people with diabetes and preserved renal function. *BMC Nephrol*. 2015 Dec;16(1).
22. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKD-EPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jun;5(6):1003–9.
23. Fotheringham J, Weatherley N, Kawar B, G. Fogarty D, Ellam T. The body composition and excretory burden of lean, obese, and severely obese individuals has implications for the assessment of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2014 Dec;86(6):1221–8.
24. Lemoine S, Panaye M, Pelletier C, Bon C, Juillard L, Dubourg L, et al. Cystatin C-Creatinine Based Glomerular Filtration Rate Equation in Obese Chronic Kidney Disease Patients: Impact of Deindexation and Gender. *Am J Nephrol*. 2016;44(1):63–70.

25. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. *N Engl J Med*. 2012 Jul;367(1):20–9.
26. Fan L, Levey AS, Gudnason V, Eiriksdottir G, Andresdottir MB, Gudmundsdottir H, et al. Comparing GFR Estimating Equations Using Cystatin C and Creatinine in Elderly Individuals. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2015 Aug;26(8):1982–9.

THÈSE SOUTENUE PAR : Charlotte BRUNELLE

TITRE : PERFORMANCE DES FORMULES D'ESTIMATION DU DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE CHEZ LES PATIENTS AVEC UNE OBÈSITÉ SÉVÈRE ET MORBIDE

### CONCLUSION

Alors que l'obésité est actuellement bien reconnue comme facteur de risque de maladie rénale, les formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire basées sur la créatinine : Chronic Kidney Disease – Epidemiology (CKD-EPI) et Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) n'ont pas été validées chez les patients présentant une obésité sévère et morbide. Il est pourtant nécessaire de pouvoir estimer de façon précise le DFG dans cette population à risque au vu du nombre croissant de patients obèses en particulier obèses sévères à morbides dans la population générale.

Notre travail s'est intéressé à une cohorte de 598 patients obèses avec un IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> ayant bénéficié d'une mesure de fonction rénale par une technique de référence (clairance de l'inuline ou Iohexol : DFGm) dans le service d'Exploration Rénale de l'hôpital Edouard Herriot à Lyon. L'objectif était d'étudier les performances des formules d'estimation du DFG et d'identifier les variables pouvant avoir un impact sur l'estimation de la fonction rénale dans cette cohorte. Notre étude montre que CKD-EPI et MDRD présentent des biais importants (en moyenne de 10,7 et 12,2 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) et une *accuracy* à 30 % de 78 et 75 % et l'absence d'influence du niveau d'IMC au delà de 35 kg/m<sup>2</sup> sur le biais observé. Cependant, CKD-EPI a une meilleure performance (moins de biais et meilleure *accuracy* à 30%) comparée à la formule MDRD.

L'étude de sous-groupes montre que, l'équation BIS1, spécifiquement développée pour estimer le DFG chez les patients de plus de 70 ans, n'a pas de meilleure performance que CKD-EPI chez les patients âgés obèses de notre cohorte.

Dans un modèle linéaire à effet mixte, prenant en compte l'âge, le sexe, l'IMC, le DFGm ainsi que la présence d'hypertension artérielle et de diabète, seul le niveau de DFGm est significativement associé à une variation du biais de l'estimation du DFG avec un biais plus

important pour les DFGm les plus élevés. En prenant en compte dans le modèle des 81 patients qui ont bénéficié de mesures répétées, nous mettons en évidence une variabilité intra-individuelle du biais de  $8 \text{ ml/min/1,73m}^2$  et une variabilité résiduelle de  $7 \text{ ml/min/1,73m}^2$  non expliquée par les variables étudiées.

Nos résultats soulignent les difficultés d'estimation du DFG chez les patients obèses puisqu'aucune des équations étudiées n'a fait preuve de performance suffisante. De plus, il n'a pas été mis en évidence d'association entre les variables étudiées et le biais observé, excepté pour le niveau de DFGm. Enfin, la présence d'une variabilité intra-patient significative et d'une variabilité résiduelle du biais montre qu'il existe des facteurs inconnus et/ou non mesurés dans notre étude, responsable d'un biais dans l'estimation du DFG. Ces résultats pourraient être liés au fait que l'IMC n'est pas un bon reflet de la composition corporelle chez ces patients et que la prise de poids ne s'accompagne pas forcément pour tous d'une augmentation proportionnelle de leur masse musculaire. Ce qui pourrait avoir un impact sur le DFG mesuré qui est indexé à la surface corporelle mais également sur le DFG estimé puisque basé sur le dosage de créatinine.

En somme, il paraît essentiel d'interpréter avec précaution l'estimation du DFG par ces formules comme reflet du niveau de fonction rénale dans cette population de patients obèses avec un  $\text{IMC} > 35 \text{ kg/m}^2$ .

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

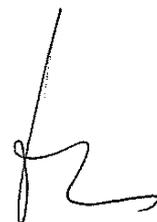
Grenoble, le 01/09/16

LE DOYEN

Pour la Présidente  
et par délégation  
Le Doyen de Médecine  
Pr. J.P. ROMANET  
Pr. Jean-Paul ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE

Pr L. ROSTAING



## Bibliographie

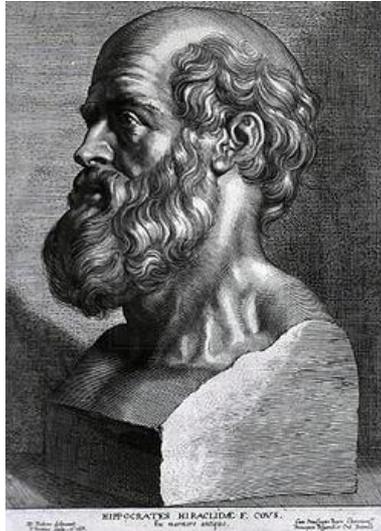
1. HAS - Guide du Parcours de soins. Maladie Rénale Chronique de l'adulte. Février 2012
2. Rapport du Réseau, Epidémiologie, Information, Néphrologie 2014
3. Weiner DE, Krassilnikova M, Tighiouart H, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. CKD classification based on estimated GFR over three years and subsequent cardiac and mortality outcomes: a cohort study. *BMC Nephrol.* 2009 Sep;10:26.
4. Rapport de la cour des compte - Sécurité Sociale - Insuffisance Rénale Chronique Terminale - Septembre 2015
5. Thomas L, Huber AR. Renal function – Estimation of glomerular filtration rate. *Clin Chem Lab Med.* 2006 Jan;44 (11).
6. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members: Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013 Jun;158:825–830.
7. Soveri I, Berg UB, Björk J, Elinder C-G, Grubb A, Mejare I, et al. Measuring GFR: A Systematic Review. *Am J Kidney Dis.* 2014 Sep;64(3):411–24.
8. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31–41.
9. Jesudason DR, Clifton P. Interpreting different measures of glomerular filtration rate in obesity and weight loss: pitfalls for the clinician. *Int J Obes.* 2012 Nov;36(11):1421–7.
10. Bouquegneau A, Vidal-Petiot E, Moranne O, Mariat C, Boffa J-J, Vrtovsnik F, et al. Creatinine-based equations for the adjustment of drug dosage in an obese population. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Feb;81(2):349–61.
11. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR Using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Creatinine Equation: More Accurate GFR Estimates, Lower CKD Prevalence Estimates, and Better Risk Predictions. *Am J Kidney Dis.* 2010 Apr;55(4):622–7.
12. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. Recommendations for Improving Serum Creatinine Measurement: A Report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem.* 2006 Jan;52(1):5–18.
13. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med.* 1999 Mar;130(6):461–70.

14. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG, et al. Evaluation of the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation in a Large Diverse Population. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Oct;18(10):2749–57.
15. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009 May;150(9):604–12.
16. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, et al. Comparative Performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equations for Estimating GFR Levels Above 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. *Am J Kidney Dis*. 2010 Sep;56(3):486–95.
17. Delanaye P, Chapelle J-P, Gielen J, Krzesinski J-M, Rorive G. L'intérêt de la cystatine C dans l'évaluation de la fonction rénale. *Néphrologie*. 2003 Jun;24(8):457–68.
18. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. *N Engl J Med*. 2012 Jul;367(1):20–9.
19. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, De Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int*. 2004 Apr;65(4):1416–21.
20. Guerre-Millo M. Serum cystatin C concentrations are increased in human obesity in relation to over-production by the adipose tissue. *Obes Silver Spring Md*. 2012 Sep;20(9):1755.
21. Stevens LA, Padala S, Levey AS. Advances in glomerular filtration rate-estimating equations. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010 May;19(3):298–307.
22. WHO | Obesity and overweight. World Health Organisation. <http://www.who.int/>
23. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA*. 2016 Jun;315(21):2284–91.
24. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité - Obepi 2012
25. Bonnet F, Deprele C, Sassolas A, Moulin P, Alamartine E, Berthezène F, et al. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2001 Apr;37(4):720–7.
26. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*. 2008 Jan;73(1):19–33.
27. Grundy SM. Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;89(6):2595–600.
28. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med*. 2004 Feb;140(3):167–74.

29. Hsu C, Iribarren C, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med.* 2009 Feb;169(4):342–50.
30. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011 Feb;11(2):85–97.
31. Wolf G, Hamann A, Han DC, Helmchen U, Thaiss F, Ziyadeh FN, et al. Leptin stimulates proliferation and TGF $\beta$  expression in renal glomerular endothelial cells: Potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 1999;56(3):860–72.
32. Sharma K, RamachandraRao S, Qiu G, Usui HK, Zhu Y, Dunn SR, et al. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. *J Clin Invest.* 2008 May;118(5):1645–56.
33. Welsh GI, Hale LJ, Eremina V, Jeansson M, Maezawa Y, Lennon R, et al. Insulin signaling to the glomerular podocyte is critical for normal kidney function. *Cell Metab.* 2010 Oct;12(4):329–40.
34. Li Z, Woollard JR, Wang S, Korsmo MJ, Ebrahimi B, Grande JP, et al. Increased glomerular filtration rate in early metabolic syndrome is associated with renal adiposity and microvascular proliferation. *Am J Physiol - Ren Physiol.* 2011 Nov;301(5):F1078–87.
35. Ruster C, Wolf G. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in obesity-related renal diseases. *Semin Nephrol.* 2013 Jan;33(1):44–53.
36. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int.* 2001 Apr;59(4):1498–509.
37. Navaneethan SD, Yehnert H, Moustarah F, Schreiber MJ, Schauer PR, Beddhu S. Weight Loss Interventions in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Oct;4(10):1565–74.
38. Jesudason DR, Pedersen E, Clifton PM. Weight-loss diets in people with type 2 diabetes and renal disease: a randomized controlled trial of the effect of different dietary protein amounts. *Am J Clin Nutr.* 2013 Aug;98(2):494–501.
39. Tirosh A, Golan R, Harman-Boehm I, Henkin Y, Schwarzfuchs D, Rudich A, et al. Renal function following three distinct weight loss dietary strategies during 2 years of a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2013 Aug;36(8):2225–32.
40. Morales E, Praga M. The effect of weight loss in obesity and chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep.* 2012 Apr;14(2):170–6.
41. Rognant N, Bacchetta J, Juillard L. Comparison of methods estimating a quantitative parameter : evaluation of the agreement. *Nephrol Ther.* 2013 Apr;9(2):92–7.
42. Verhave JC, Fesler P, Ribstein J, du Cailar G, Mimran A. Estimation of Renal Function in Subjects With Normal Serum Creatinine Levels: Influence of Age and Body Mass Index. *Am J Kidney Dis.* 2005 Aug;46(2):233–41.

43. Chudleigh RA, Dunseath G, Peter R, Harvey JN, Ollerton RL, Luzio S, et al. Influence of Body Weight on the Performance of Glomerular Filtration Rate Estimators in Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Jan;31(1):47–9.
44. Friedman AN, Strother M, Quinney SK, Hall S, Perkins SM, Brizendine EJ, et al. Measuring the Glomerular Filtration Rate in Obese Individuals without Overt Kidney Disease. *Nephron Clin Pract*. 2010 Oct;116(3):c224–34.
45. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations for Estimating Renal Function. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Mar;16(3):763–73.
46. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKD-EPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jun;5(6):1003–9.
47. Fotheringham J, Weatherley N, Kwar B, G. Fogarty D, Ellam T. The body composition and excretory burden of lean, obese, and severely obese individuals has implications for the assessment of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2014 Dec;86(6):1221–8.
48. Aggarwal N, Porter AC, Tang IYS, Becker BN, Akkina SK, Aggarwal N, et al. Creatinine-Based Estimations of Kidney Function Are Unreliable in Obese Kidney Donors. *J Transplant J Transplant*. 2012 Jan;2012, 2012:e872894.
49. Bouquegneau A, Vidal-Petiot E, Vrtovsni F, Cavalier E, Rorive M, Krzesinski J-M, et al. Modification of Diet in Renal Disease versus Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation to estimate glomerular filtration rate in obese patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Nov;28(suppl 4):iv122–30.
50. Lemoine S, Guebre-Egziabher F, Sens F, Nguyen-Tu M-S, Juillard L, Dubourg L, et al. Accuracy of GFR Estimation in Obese Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Apr 7;9(4):720–7.
51. Fan L, Inker LA, Rossert J, Froissart M, Rossing P, Mauer M, et al. Glomerular filtration rate estimation using cystatin C alone or combined with creatinine as a confirmatory test. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Jun;29(6):1195–203.
52. Lemoine S, Panaye M, Pelletier C, Bon C, Juillard L, Dubourg L, et al. Cystatin C-Creatinine Based Glomerular Filtration Rate Equation in Obese Chronic Kidney Disease Patients: Impact of Deindexation and Gender. *Am J Nephrol*. 2016 Jul;44(1):63–70.
53. Friedman AN, Moe S, Fadel WF, Inman M, Mattar SG, Shihabi Z, et al. Predicting the Glomerular Filtration Rate in Bariatric Surgery Patients. *Am J Nephrol*. 2014;39(1):8–15.
54. Johansen KL, Lee C. Body composition in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015 May;24(3):268–75.
54. Park EJ, Pai MP, Dong T, Zhang J, Ko C-W, Lawrence J, et al. The influence of body size descriptors on the estimation of kidney function in normal weight, overweight, obese, and morbidly obese adults. *Ann Pharmacother*. 2012 Mar;46(3):317–28.

56. Delanaye P, Radermecker RP, Rorive M, Depas G, Krzesinski JM. Indexing glomerular filtration rate for body surface area in obese patients is misleading: concept and example. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Oct;20(10):2024–8.
57. Park SW, Goodpaster BH, Lee JS, Kuller LH, Boudreau R, Rekenire N de, et al. Excessive Loss of Skeletal Muscle Mass in Older Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Nov;32(11):1993–7.
58. Gaspari F, Ruggenti P, Porrini E, Motterlini N, Cannata A, Carrara F, et al. The GFR and GFR decline cannot be accurately estimated in type 2 diabetics. *Kidney Int*. 2013;84(1):164–73.
59. Silveiro SP, Araújo GN, Ferreira MN, Souza FDS, Yamaguchi HM, Camargo EG. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Equation Pronouncedly Underestimates Glomerular Filtration Rate in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Nov;34(11):2353–5.
60. Rognant N, Lemoine S, Laville M, Hadj-Aïssa A, Dubourg L. Performance of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate in Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2011 Jun;34(6):1320–2.
61. Camargo EG, Soares AA, Detanico AB, Weinert LS, Veronese FV, Gomes EC, et al. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation is less accurate in patients with Type 2 diabetes when compared with healthy individuals. *Diabet Med*. 2011 Jan;28(1):90–5.
62. Park Y, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: Prevalence and associated risk factor findings in the us population from the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2003 Feb;163(4):427–36.
63. Osher E, Stern N. Obesity in Elderly Subjects. *Diabetes Care*. 2009 Nov;32(suppl 2):S398–402.
64. Stevens LA, Li S, Wang C, Huang C, Becker BN, Bomback AS, et al. Prevalence of CKD and Comorbid Illness in Elderly Patients in the United States: Results From the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis*. 2010 Mar;55(3 Suppl 2):S23–33.
65. Sharma D, Hawkins M, Abramowitz MK. Association of Sarcopenia with eGFR and Misclassification of Obesity in Adults with CKD in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Dec;9(12):2079–88.
66. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J, Jakob O, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med*. 2012 Oct;157(7):471–81.
67. World Health Organization, editor. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 2000. 253 p. (WHO technical report series).



## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*