



**HAL**  
open science

# Performances des formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire chez les patients obèses réunionnais

Emmanuel Barange

► **To cite this version:**

Emmanuel Barange. Performances des formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire chez les patients obèses réunionnais. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02438462

**HAL Id: dumas-02438462**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02438462>**

Submitted on 14 Jan 2020

**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.

**UNIVERSITE DE BORDEAUX - UFR SANTE**

**THESE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Discipline : Néphrologie**

Thèse N° 3088

Présentée et soutenue publiquement le 23 septembre 2019

Par **Emmanuel BARANGE**, né le 29/09/1991 à Rennes (35)

**PERFORMANCES DES FORMULES D'ESTIMATION DU DEBIT DE  
FILTRATION GLOMERULAIRE CHEZ LES PATIENTS OBESES  
REUNIONNAIS**

**Directeur de thèse :** Professeur Dominique ELADARI

**Rapporteur de thèse :** Dr Karine MOREAU

**JURY**

Professeur Christian Combe.....Président

Professeur Pierre Merville.....Juge

Professeur Lionel Couzi.....Juge

Docteur Karine Moreau.....Juge

Professeur Dominique Eladari.....Juge

## REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

**Mr le Professeur Eladari Dominique**, merci d'avoir accepté de penser et coordonner ce travail alors que je n'étais qu'un interne inconnu qui venait de se retrouver sans sujet de thèse. Je n'oublierai pas ce sauvetage de la dernière chance. Par ailleurs, merci de m'avoir montré une autre manière de considérer la néphrologie et d'avoir eu la patience de m'apprendre des bases de physiologie que je découvre réellement en ce dernier semestre.

**Mr le Professeur Christian Combe**, merci d'avoir accepté de présider mon jury. Nombreuses sont les histoires de néphrologie qui résonnent encore dans mon esprit depuis les visites du mardi matin : si l'expérience s'acquiert avec le temps, rares sont ceux qui peuvent la transmettre aussi facilement. Au-delà des connaissances spécialisées, je tâcherai de transmettre vos valeurs au travail dans lesquelles je me suis retrouvé, notamment l'écoute et le respect de la parole de tous les soignants.

**Mr le Professeur Pierre Merville**, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. La confiance que vous m'avez accordée pendant les deux stages où nous avons pu travailler ensemble m'a fait grandir et marquera pour moi le cap de mon internat. Je reconnais vos qualités de responsable de service et les décisions parfois difficiles qu'il faut prendre dans l'intérêt du plus grand nombre.

**Mr le Professeur Lionel Couzi**, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Ta disponibilité et ta bienveillance ont rarement été esquintées par les difficultés. Je continuerai à te rendre hommage chaque fois que j'aurais besoin de "jouer des claquettes" auprès d'un patient ou d'une famille. Merci pour la reconnaissance dont tu as fait preuve après ces stages de transplantation formateurs mais parfois difficiles.

**Mme le Docteur Karine Moreau**, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'en être la rapporteuse. Je reste admiratif de ta polyvalence dans le domaine des techniques de suppléance : peu de néphrologues peuvent se targuer d'avoir tes connaissances à la fois en transplantation, en hémodialyse et en dialyse péritonéale. Ta considération pour la vie extra-professionnelle a été essentielle pour tes internes souffrant parfois d'horaires de travail allongés. Merci enfin pour ton aide sur le mémoire de DESC.

Sans une représentante de la classe féminine, ce jury ne rendrait pas justice à l'ensemble de mon parcours de formation : merci au **Dr Boyer** de la diabétologie de Saint Denis, à **Mélanie Maroc**, aux **réanimatrices de Saint Pierre** (soutien rassurant pendant les gardes), à **Laure** en HDJ, à **Claire Rigother** chercheuse curieuse du glomérule et curieuse chercheuse de potins en visites. Vous m'avez rappelé que si les hommes se surpassent pour obtenir la reconnaissance des femmes, les femmes n'ont pas besoin d'hommes pour exceller.

Au **Dr Candice Kembellec** qui, après m'avoir enseigné la rigueur de la réalisation d'ordonnances de sortie de diabétologie, m'a appris qu'on pouvait rire avec ses collègues, toujours dans le respect. Comme tu l'avais prédit à la fin de ce premier semestre, les suivants n'ont pas atteints ce niveau d'amusement.

A l'équipe médicale de la néphrologie de Saint Pierre, **Dr Paul Finielz**, père spirituel de beaucoup d'internes, moi compris, **Dr François Marchal**, grand-frère spirituel, précis et compréhensif, et **Dr Sébastien Veillon**, calme et sensé. Avec **Mohammed** et **Mélanie**, vous m'avez montré qu'on pouvait organiser une équipe médicale de manière équilibrée pour que chacun puisse profiter de sa famille le soir, objectif rarement mis à l'ordre du jour ailleurs.

Au **Dr Nicolas Cornière**, directeur de thèse de l'ombre, qui m'a permis de définir la structure de cette thèse que je n'arrivais pas à formuler, et qui m'a montré un niveau d'exigence et de précision auquel j'ai tenté de m'astreindre. Par ailleurs, merci à tous ceux qui ont recueilli les données méticuleusement: les infirmiers du service, les aides-soignants, Valérie, Julien, Philippine, Dominique et Nicolas.

A tous les **infirmiers et infirmières** avec qui j'ai pu travailler, partager, débattre. Vous êtes trop nombreux pour que je puisse citer tous vos prénoms et il ne serait pas malin de ma part d'essayer de sélectionner ceux qui m'ont plus marqué (on ne sait jamais où on travaillera plus tard).

A tous mes co-internes, **Juliette** avec qui j'ai constitué la promotion de néphrologie Océan Indien 2015, j'espère pouvoir travailler à nouveau avec toi, toujours sur un pied d'égalité et continuer à partager des après-midis jeux de société avec Cyril et autres. Aux internes Bordelais qui ne sont pas rentrés dans le moule, **Mathieu** en chef de file d'une génération talentueuse, régulier dans la bonne humeur, irrégulier dans la bonne foi. A **Sarra**, qui aime les épreuves comme commencer son internat par le stage de transplantation ou sortir avec Mathieu. A **Romane**, co-interne discrète et brillante. A

**Quentin, Raphaëlle, Laurie et Laura**, bureau des plaintes désigné entre un CARBO et un coup de fil au secrétariat du TEP-scanner.

A mes amis de la Faculté, **Josselin, Boris, Simon, Pauline C et Pauline R, Adeline, Hélène**, compagnons solides sur les bancs de la Faculté, autour d'un bon repas ou d'un jeu de société, ou lors de vacances bien remplies.

A ceux du collège et du lycée qui m'en ont fait baver. Sans rancune peut-être. Je n'en serai peut-être pas là si vous m'aviez facilité la vie.

Une pensée pour **Nicolas**, premier copain du lycée, parti trop tôt.

A ma famille, **Guy et Claire**, parents toujours disponibles quelles que soient les difficultés, **Cécile**, petite sœur qui a trouvé un domaine dans lequel elle peut briller et rendre ses parents au moins aussi fiers d'elle qu'ils peuvent l'être de son frère. A **Papy et Mamie**, grands parents discrets, ayant toujours l'impression de déranger et n'ayant jamais su dire non à leurs petits-enfants.

A **Laurie**, présente à mes côtés et dans mon cœur du matin au soir, d'un hémisphère à l'autre. Merci pour tout ce que tu me fais découvrir. Sans toi, je serais probablement encore un adolescent, enfermé dans son bureau sans lumière, à voir le monde à travers un écran. Les mots plus personnels resteront privés, j'espère pouvoir continuer à te rendre ce que tu m'apportes.

Enfin, à **tous ceux que j'aurai oubliés**, maladroitement, par ma sociopathie perpétuelle. Il est parfois plus facile d'étudier la médecine que d'apprendre à être à l'aise dans les interactions sociales.

## **SOMMAIRE**

<b>Abréviations</b>	<i>page 6</i>
<b>Résumé (en français)</b>	<i>page 7</i>
<b>Résumé (en anglais)</b>	<i>page 8</i>
<b>1) INTRODUCTION</b>	<i>page 9</i>
<b>1. Obésité et conséquences rénales</b>	<i>page 9</i>
a. Définition	<i>page 9</i>
b. Epidémiologie	<i>page 9</i>
c. Conséquences rénales de l'obésité	<i>page 10</i>
i. Directes	<i>page 10</i>
ii. Indirectes	<i>page 12</i>
iii. Autres néphropathies	<i>page 12</i>
d. Intérêt du dépistage de la maladie rénale chronique chez les sujets obèses	<i>page 13</i>
<b>2. Evaluation de la maladie rénale chronique</b>	<i>page 13</i>
a. Rôle et fonction du rein	<i>page 13</i>
b. Maladie rénale chronique	<i>page 14</i>
c. Mesure du débit de filtration glomérulaire	<i>page 17</i>
d. Estimation du débit de filtration glomérulaire	<i>page 18</i>
e. Problème de la normalisation pour la surface corporelle chez le sujet obèse	<i>page 22</i>
f. Désindexation des formules d'estimation	<i>page 25</i>
<b>3. Problématique des formules d'estimation dans la population réunionnaise</b>	<i>page 26</i>
<b>4. Synthèse de la problématique</b>	<i>page 27</i>
<b>ANNEXES</b>	<i>page 28</i>
<b>2) METHODE</b>	<i>page 31</i>
<b>3) RESULTATS</b>	<i>page 37</i>
<b>4) DISCUSSION</b>	<i>page 49</i>
<b>5) REFERENCES</b>	<i>page 55</i>
<b>Serment d'Hippocrate</b>	<i>page 63</i>

## **ABREVIATIONS :**

AASK : African American Study Kidney

AIT : accident ischémique transitoire

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs

AVC : accident vasculaire cérébral

BCG : vert de bromocrésol

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease Epidemiology

CV : cardiovasculaire

DFG : débit de filtration glomérulaire

DTPA : diéthylène triamine-penta-acétique

EDTA : éthylène diamine-tétra-acétique

FAS : Full Age Spectrum

GEM : glomérulonéphrite extramembraneuse

HSF : hyalinose segmentaire et focale

HTA : hypertension artérielle

IMC : indice de masse corporelle

IRCT : insuffisance rénale chronique terminale

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

MCQ : Mayo Clinic Quadratic

MDRD : Modified Diet Renal Disease

MRC : maladie rénale chronique

NAS : néphroangiosclérose

SC : surface corporelle

TSA : troncs supra aortiques

SRAA : système rénine angiotensine aldostérone

*Résumé en français :*

**Introduction:** Les patients obèses sont à risque de maladie rénale chronique (MRC). Le dépistage des sujets atteints nécessite le recours à l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG). Les formules d'estimation développées dans la population générale ont été insuffisamment évaluées chez les sujets obèses. Dans la population générale réunionnaise, les formules ont des performances inférieures à celles dans la population blanche européenne.

**Méthode:** Nous avons comparé les performances de 6 formules d'estimation du DFG chez 192 sujets obèses réunionnais au DFG mesuré par clairance urinaire du  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ . Le résultat obtenu avec chaque formule a été normalisé pour la surface corporelle (SC) calculée selon la formule de DuBois en utilisant soit le poids réel, soit le poids idéal théorique. Les biais absolus, relatifs, la précision, le P30 et le P10 ont été calculés. La formule la plus performante a été évaluée pour la stratification des patients par niveau de DFG, ainsi que pour le dépistage de la MRC ou de l'hyperfiltration glomérulaire (DFG > 135 ml/min).

**Résultats:** La formule CKD-EPI désindexée à la SC selon le poids idéal de Lorentz (**CKD-EPI<sub>i</sub>**) présentait les meilleures performances (biais absolu moyen de -1,5 ml/min, biais relatif moyen de 15%, précision de 15 ml/min et P30 de 92%). Les performances des formules désindexées à la SC selon le poids réel étaient toutes inférieures à celles désindexées à la SC selon le poids idéal. Le **CKD-EPI<sub>i</sub>** avait une valeur prédictive positive de 100% et une valeur prédictive négative de 79% dans le dépistage de la MRC (DFG < 60 ml/min et/ou albuminurie > 3 mg/mmol). Le **CKD-EPI<sub>i</sub>** a identifié 11% des sujets avec hyperfiltration glomérulaire.

**Conclusion:** La formule CKD-EPI désindexée à la SC selon le poids idéal de Lorentz est la meilleure formule d'estimation du DFG dans la population obèse réunionnaise et ses performances sont équivalentes à celles des formules déjà validées dans la population française métropolitaine.



*Résumé en anglais:*

**Introduction:** Obesity is associated with a higher risk of chronic kidney disease (CKD). Adequate estimation of glomerular filtration rate (GFR) is necessary to identify affected patients. Formulas are not validated in patients with body mass index  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>. In the general population of Reunion Island, the performances of formulas are lower than in the European population.

**Methods:** We compared performances of 6 formulas with not indexed measured GFR in 192 reunion obese patients (by<sup>51</sup> Cr-EDTA urinary clearance). Each formulas was deindexed to either body surface area (BSA) calculated using real body weight or using Lorentz ideal body weight. Mean bias, precision and accuracy were calculated. Best formula was assessed for each GFR level, and characterized in CKD diagnosis and glomerular hyperfiltration (GFR  $> 135$  ml/min) diagnosis.

**Results:** Deindexed by BSA using ideal body weight CKD-EPI (**CKD-EPI<sub>i</sub>**) showed the best performances (absolute bias = -1.5 ml/min, relative bias = 15%, precision = 15 ml/min and accuracy 30 = 92%). Deindexed by BSA using real body weight formula's performances were all inferiors to deindexed by BSA using ideal body weight formula's performances. **CKD-EPI<sub>i</sub>**'s positive predictive value for CKD diagnosis was 100% whereas negative predictive value was 79% (CKD defined by GFR  $< 60$  ml/min and/or albuminuria  $> 3$  mg/mmol). **CKD-EPI<sub>i</sub>** identified only 11% of patients with glomerular hyperfiltration.

**Conclusion:** Deindexed by BSA using ideal body weight CKD-EPI is the best formula in estimation of non-indexed measured GFR in reunion obese patients. Its performances are equivalent to validated formulas in general population.

# 1) INTRODUCTION

A-t-on les moyens de dépister la maladie rénale chronique chez le patient obèse réunionnais ?

## 1. Obésité et conséquences rénales

### a. Définition

La définition de l'obésité pour l'OMS est un indice de masse corporelle (IMC soit poids/taille<sup>2</sup>) supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>. Les patients atteints sont classés en trois grades : grade 1 (de 30 à 34,9 kg/m<sup>2</sup>), grade 2 (de 35 à 39,9 kg/m<sup>2</sup>) et grade 3 aussi appelé obésité morbide (>40 kg/m<sup>2</sup>). En effet, l'IMC est la mesure la plus utile du surpoids et de l'obésité dans une population car, chez l'adulte, l'échelle est la même quels que soient le sexe ou l'âge du sujet. Il donne toutefois une indication approximative car il ne correspond pas forcément au même degré d'adiposité d'un individu à l'autre. Pour les enfants, il faut tenir compte de l'âge pour définir le surpoids et l'obésité.

### b. Epidémiologie

A l'échelle mondiale, on retrouvait 600 millions d'adultes obèses en 2014 avec une augmentation de la prévalence de 40% en 10 ans<sup>1</sup>. En France<sup>2</sup>, près de 17% de la population, soit 11 millions de personnes, sont touchés avec une augmentation dans toutes les tranches d'âge. A la Réunion<sup>3</sup>, les derniers chiffres fiables datent de 2003 avec 10% chez les hommes et 20% chez les femmes. Actuellement, on estime que la prévalence de l'obésité à la Réunion est similaire à celle de la métropole mais que l'incidence est supérieure.

La cause fondamentale de l'obésité et du surpoids est un déséquilibre énergétique entre les calories consommées et dépensées. Au niveau mondial, on a constaté, d'une part, une augmentation de la consommation d'aliments très caloriques riches en lipides et d'autre part, une diminution de l'activité physique en raison de la nature de plus en plus sédentaire de nombreuses formes de travail, de l'évolution des modes de transport et de l'urbanisation croissante.

Entre autres complications, l'obésité est établie comme un facteur indépendant de maladie rénale chronique<sup>4</sup>. Toutefois, la plupart des sujets obèses ne développent pas de maladie rénale<sup>1</sup>. Les conséquences sur les organes dépendent notamment du type d'obésité.

L'obésité intra-abdominale augmente le risque de syndrome métabolique (hypertriglycéridémie, HDL-cholestérol bas, intolérance au glucose ou diabète de type 2, hypertension) et de maladie cardiovasculaire par rapport aux individus avec une graisse à répartition sous-cutanée<sup>1</sup>.

Compte-tenu du nombre de sujets atteints d'obésité et des limitations des formules d'estimations du débit de filtration glomérulaire (cf. infra), il n'est pas possible de dépister tous les patients de façon systématique. Les recommandations médicales anglaises proposent un dépistage ciblé selon le terrain et pas l'obésité seule : les antécédents familiaux, les antécédents personnels de comorbidités (HTA, diabète, syndrome métabolique) sont les facteurs de risque retenus<sup>5-6</sup> devant inciter à faire une recherche de maladie rénale.

### **c. Conséquences rénales de l'obésité**

#### **i. Directes**

##### **Glomérulopathie liée à l'obésité :**

La glomérulopathie liée à l'obésité («obesity-related-glomerulopathy») est une entité spécifique qui peut être isolée ou associée aux néphropathies classiques<sup>7</sup>. Sa prévalence a été multipliée par 10 entre 1986 et 2000<sup>7</sup>, d'une part du fait de l'augmentation du nombre de patients obèses, et d'autre part, en raison d'une meilleure reconnaissance de cette affection qui est maintenant plus facilement recherchée. La présentation comprend une protéinurie glomérulaire classiquement < 3g/jour, occasionnellement de rang néphrotique. La présence d'un syndrome néphrotique complet (protéinurie > 3g/j et albuminémie < 30 g/l) ou la diminution du débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> est peu compatible avec le diagnostic<sup>7</sup>. Les lésions histologiques spécifiques sont la glomérulomégalie (élargissement de la taille des glomérules en anatomopathologie) et une glomérulosclérose focale et segmentaire périhilaire (fibrose localisée d'une partie des glomérules, préférentiellement au pôle vasculaire)<sup>8</sup>. De nombreux mécanismes physiopathologiques sont proposés pour expliquer comment l'obésité entraîne ces lésions rénales<sup>1,9-11</sup>.

*(Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur)*

## **Hyperfiltration glomérulaire :**

Comme son nom le suggère, il s'agit d'une augmentation du débit de filtration glomérulaire (DFG). Il n'existe pas de définition de seuil précis de l'hyperfiltration glomérulaire. Les seuils définis dans les études portant sur ce sujet varient<sup>12</sup>. Le seuil médian retenu lors d'une méta-analyse<sup>12</sup> de 405 études ayant étudié le phénomène d'hyperfiltration glomérulaire dans différentes pathologies était de  $>135 \text{ ml/min/1,73m}^2$ . En effet, l'hyperfiltration glomérulaire n'est pas spécifique de l'obésité<sup>12</sup>. Elle a été décrite dans d'autres affections : le diabète (type 1<sup>13</sup> et 2<sup>14</sup>), la drépanocytose<sup>15</sup>, la grossesse<sup>16</sup>.

Son mécanisme physiopathologique est incertain<sup>12,14</sup>. Des médiateurs vasoactifs aboutiraient à des modifications du tonus des artérioles pré- et post-glomérulaire (une vasodilatation afférente et une vasoconstriction efférente sont responsables d'une augmentation de la pression hydrostatique capillaire favorisant l'ultrafiltration et donc l'augmentation du débit de filtration glomérulaire). Par ailleurs, une altération du rétrocontrôle tubulo-glomérulaire entretiendrait le phénomène. Physiologiquement, en réponse à une augmentation du débit délivré de NaCl à la fin de la branche large ascendante de l'anse de Henle, les cellules de la macula densa libèrent des molécules vasoactives provoquant une vasoconstriction de l'artériole afférente glomérulaire. Ce mécanisme aboutit à une diminution du débit sanguin rénal et de la pression hydrostatique glomérulaire qui va ainsi réduire le DFG, et par conséquent diminuer la charge filtrée de NaCl. Une anomalie de ce mécanisme peut donc maintenir l'augmentation du débit de filtration glomérulaire.

*(Document non libre de droits, non  
reproduit par respect du droit d'auteur)*

De même que l'hyperfiltration n'a pas de définition précise, la signification de l'hyperfiltration est également discutée. En particulier, les conséquences à long terme de l'hyperfiltration ne sont pas réellement connues. L'association entre une hyperfiltration glomérulaire initiale et un mauvais pronostic rénal à long terme a été proposée. Par exemple, une association significative a été retrouvée dans des populations diabétiques entre un déclin

du DFG plus rapide et la présence initiale d'une hyperfiltration<sup>17</sup>. Cependant, une étude plus récente<sup>18</sup>, portant sur une cohorte suivie pendant 28 ans de 106 patients atteints de diabète de type 1 et présentant une hyperfiltration glomérulaire, ne retrouvait pas de risque supérieur de développer une insuffisance rénale chronique (définie par une baisse du DFG en dessous de 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) chez les sujets hyperfiltrants (11% des patients) comparés aux sujets sans hyperfiltration initiale (12,8% des patients).

## ii. Indirectes

En dehors des lésions spécifiques liées à l'obésité, on peut observer les conséquences rénales d'une hypertension artérielle ou d'un diabète, pathologies associées fréquemment à l'obésité<sup>19</sup>. Ces dernières peuvent être isolées ou associées aux lésions directes décrites précédemment. Les risques relatifs d'hypertension artérielle et de diabète de type 2 chez le patient obèse sont de 3,5 et de 3 respectivement<sup>20</sup>. Ces patients sont donc plus à risque de lésions rénales de néphro-angiosclérose (lésions rénales chroniques post hypertensive) et/ou de néphropathie diabétique. De plus, un IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> est un facteur qui augmente la vitesse de progression des néphropathies préexistantes quelle que soit leur origine<sup>1</sup>. Enfin, l'obésité est un facteur de risque de lithiase rénale et de cancer du rein, deux autres pathologies pouvant avoir des conséquences sur la fonction rénale<sup>1</sup>.

## iii. Autres néphropathies

Comme le reste de la population générale, les patients obèses peuvent présenter n'importe quelle autre maladie rénale, dont certaines nécessitent un diagnostic histologique précis par ponction-biopsie rénale trans-cutanée. Plus l'indice de masse corporelle est élevé, plus le repérage écho-guidé de la biopsie est rendu difficile par l'épaisseur de graisse sous cutanée. Chez certains sujets obèses, la ponction sous scanner peut être nécessaire mais elle pose le problème d'accessibilité à un spécialiste formé et disponible, ainsi que l'inconvénient de l'irradiation des patients.

Dans une étude rétrospective de biopsies rénales chez 248 patients atteints d'obésité morbide<sup>21</sup>, des lésions de glomérulopathie liée à l'obésité ont été retrouvées chez seulement 73 patients (29%). Dans 40% des cas, ces lésions étaient isolées alors qu'elles étaient associées à des lésions correspondant à d'autres néphropathies chez 60% des patients touchés. Surtout, 67% des biopsies mettaient en évidence des lésions correspondant à d'autres néphropathies, sans lésion spécifique de la néphropathie liée à l'obésité, avec par ordre de

fréquence décroissante : néphropathie diabétique, nécrose tubulaire aigue, néphro-angiosclérose, néphropathie à IgA, glomérulopathie extramembraneuse, néphropathie lupique. Les auteurs de cette étude ont noté également que 49% des biopsies ont fait changer le diagnostic initialement suspecté. Ces chiffres démontrent la difficulté à poser un diagnostic précis de néphropathie chez le sujet obèse et soulignent l'importance de la documentation histologique devant la part non négligeable de néphropathies pouvant bénéficier d'une prise en charge spécifique.

#### **d. Intérêt du dépistage de la maladie rénale chronique chez les sujets obèses**

Comme nous l'avons vu, les patients obèses sont donc une population particulièrement susceptible de développer une maladie rénale chronique. Il convient donc de pouvoir identifier les sujets à risque nécessitant une surveillance accrue et les patients déjà atteints. Parmi les données et recommandations<sup>5-6</sup>, un dépistage ciblé sur le terrain (antécédent familiaux de néphropathie, antécédent personnel de diabète, d'hypertension, de syndrome métabolique) semble être la stratégie la plus convaincante. Il n'existe cependant pas de recommandations françaises sur le sujet.

## **2. Evaluation de la maladie rénale chronique**

### **a. Rôle et fonctions du rein**

Pour rappel, les reins ont plusieurs fonctions distinctes. Tout d'abord, ils assurent l'homéostasie (c'est-à-dire qu'ils maintiennent constants les volumes liquidiens de l'organisme et la composition du milieu intérieur). Pour ce faire, le rein filtre tous les jours une très grande quantité de plasma contenant des solutés. Le glomérule constitue l'unité de filtration, où le plasma doit traverser le diaphragme de fente, constituée de l'endothélium, la membrane basale glomérulaire et l'espace entre les pédicelles des podocytes pour constituer

l'urine primitive. La composition de l'ultrafiltrat initial est ensuite modifiée par des phénomènes de réabsorption/sécrétion des solutés et de l'eau qui surviennent dans les différents segments tubulaires constituant le néphron. Ceci aboutit à la constitution de l'urine définitive qui permet d'éliminer l'eau ainsi que les substances apportées par l'alimentation et le métabolisme.

*(Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur)*

Les reins sont aussi responsables de sécrétions endocrines :

- les cellules tubulaires proximales produisent le calcitriol, la forme active de la vitamine D par hydroxylation de la vitamine D native (le calcitriol augmente l'absorption digestive de calcium, la réabsorption rénale de calcium et la résorption osseuse nette) ;
- les cellules interstitielles périlitubulaires produisent l'érythropoïétine, hormone stimulant la production d'hématies par la moelle osseuse ;
- les cellules de l'appareil juxta-glomérulaire sécrètent la rénine, qui va transformer l'angiotensinogène en angiotensine I, elle-même transformée en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine. L'angiotensine II a un effet vasoconstricteur et stimule la sécrétion surrénalienne d'aldostérone qui favorise la rétention de sodium et la sécrétion de potassium au niveau des reins. Les stimuli de la sécrétion de rénine sont l'hypovolémie, le système nerveux sympathique et l'augmentation de la concentration en NaCl au niveau du tube contourné distal.

Enfin, les reins jouent un rôle important dans l'élimination des déchets du métabolisme azoté et des xénobiotiques (substances présentes dans l'organisme mais qui lui sont étrangères, comme les médicaments).

## b. **Maladie rénale chronique**

### Définition et épidémiologie de la maladie rénale chronique :

La maladie rénale chronique (MRC) est définie par la destruction irréversible du parenchyme rénal, conséquence de processus lésionnel variable selon la cause. Elle se traduit tardivement par des troubles hydro-électrolytiques, une insuffisance endocrine (hydroxylation de la vitamine D, sécrétion d'érythropoïétine), un défaut d'élimination des déchets et une baisse du débit de filtration glomérulaire. Selon les recommandations internationales KDIGO de 2013<sup>22</sup>, elle associe les critères suivants (au moins un présent depuis plus de 3 mois) :

- Albuminurie  $\geq 30$  mg/24h ou 3 mg/mmol de créatininurie sur échantillon
- Anomalies du sédiment urinaire (hématurie par exemple)
- Troubles hydroélectrolytiques liés à une tubulopathie
- Anomalies histologiques
- Anomalies significatives à l'imagerie rénale
- Diminution du débit de filtration glomérulaire  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>

Dans le monde<sup>23</sup>, la prévalence de la maladie rénale chronique est estimée autour de 13,4%. En France<sup>24</sup>, les études épidémiologiques disponibles évaluent à 10 % sa prévalence chez l'adulte, avec une incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT, définie plus bas) de 172 par million d'habitants en 2017. Sur l'île de la Réunion<sup>24</sup>, l'indice comparatif de prévalence de l'IRCT était de 2,44 en 2017 par rapport aux autres régions, soit le plus haut de France par million d'habitant. Il s'agit d'un problème de santé publique majeur, avec une morbi-mortalité élevée, de par ses causes (diabète, hypertension, etc) mais aussi en tant que facteur de risque cardiovasculaire indépendant<sup>25</sup>. Il est donc nécessaire d'avoir des outils précis, accessibles et peu coûteux pour dépister les sujets atteints et limiter l'évolution de leur néphropathie vers l'IRCT.

### Dépistage et caractérisation de la MRC

Compte tenu des différents processus biologiques réalisés par le rein et de l'ordre chronologique d'altération de ces fonctions lors de la progression d'une maladie rénale chronique, la quantification du débit de filtration glomérulaire (DFG) est proposée par les sociétés internationales comme un reflet global de la fonction rénale parmi tous les paramètres mesurables.

*(Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur)*

Plusieurs stades de la maladie rénale chronique sont définis en fonction du niveau de DFG (cf tableau ci-contre), le stade G5 correspondant à l'IRCT.

Le débit de filtration glomérulaire est le volume de plasma totalement filtré par les reins par unité de temps (ml/min). Sa diminution est corrélée au degré de destruction du parenchyme rénal. Le DFG est indexé à la surface corporelle (SC) du patient de façon à exprimer le résultat pour une surface corporelle de 1,73 m<sup>2</sup> (on divise le résultat par la SC en m<sup>2</sup>, puis on multiplie par 1,73 m<sup>2</sup> pour obtenir un résultat en ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Ce choix de 1,73 m<sup>2</sup> correspond à la SC normale moyenne d'un adulte de 25 ans en 1927<sup>26</sup>. Le principe de l'expression des résultats pour une SC normalisée à 1,73m<sup>2</sup> est basé sur l'hypothèse que la



valeur de filtration glomérulaire entre deux espèces de masse très différente (le lapin et l'éléphant par exemple) est identique si on corrige cette valeur de la surface corporelle. Ainsi, il serait possible de comparer la valeur de DFG de deux individus de masse (et donc de SC) différente si le résultat de leur DFG est exprimé normalisé pour leur surface corporelle. Les différentes valeurs de surface corporelle des individus d'une population de même sexe et de même origine ethnique sont en général très homogènes et proches de cette valeur théorique (si on exclut les enfants et les individus ayant un poids extrême). Par conséquent, si l'on respecte ces exclusions, la normalisation à la SC n'a qu'un effet marginal sur la valeur de DFG. Ceci n'est plus vrai pour les exclusions sus-citées (enfants et poids extrêmes). La légitimité de l'indexation à la surface corporelle ainsi que les problèmes qu'elle occasionne chez les patients obèses seront discutés plus loin.

### Baisse physiologique et pathologique du DFG

Il faut noter que le DFG d'un individu varie au cours de la vie et pour cette raison, il existe des normes de DFG pour l'âge et le sexe<sup>27</sup> : schématiquement, 120-130 ml/min/1,73m<sup>2</sup> au début de la vie, suivi par une diminution physiologique  $< 0,75$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/an débutant entre 25 et 45 ans. *Par exemple, la normale de DFG chez la femme de 70 ans est de 56 à 107 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.* Au cours de l'évolution des néphropathies, la baisse du DFG peut être tardive voire inexistante au début, et ce malgré une destruction significative du parenchyme rénal.

*(Document non libre de droits, non  
reproduit par respect du droit d'auteur)*

En 2016, Klessens<sup>28</sup> et son équipe ont analysé histologiquement des biopsies rénales post-mortem de 168 patients diabétiques (type 1 et 2). 106 présentaient d'authentiques lésions de néphropathie diabétique mais 19% d'entre eux n'avaient aucune manifestation clinico-biologique (DFG normal et absence de protéinurie). Certains auteurs estiment que la diminution du DFG  $< 120 \text{ ml/min/1,73m}^2$  apparait après une réduction de la masse néphronique de 50% au cours de la néphropathie diabétique<sup>29</sup>. L'évolution de la néphropathie de l'obèse étant relativement similaire à celle de la néphropathie diabétique, il est probable que la baisse du DFG au cours de la néphropathie liée à l'obésité traduit également une destruction déjà importante du rein. Il faut donc garder à l'esprit que la baisse du DFG peut être un marqueur tardif dans l'évolution de la maladie rénale chronique, en faisant un marqueur imparfait pour un dépistage précoce.

### c. Mesure du débit de filtration glomérulaire

Pour mesurer le DFG, il est nécessaire d'utiliser un marqueur inerte et non toxique, facilement dosable, librement filtré par les glomérules, non réabsorbé, non métabolisé et non sécrété par les tubules rénaux. Son élimination doit être exclusivement rénale. Il peut être exogène (injecté par voie intraveineuse ou autre) ou endogène (sécrété par l'organisme de manière constante). Cependant, aucun marqueur endogène répondant à l'ensemble de ces critères n'a été identifié à ce jour.

Parmi les marqueurs exogènes<sup>30</sup> les plus utilisés pour mesurer le débit de filtration glomérulaire, on retrouve :

- L'inuline, polymère de fructose, qui était jusqu'à récemment, le « gold-standard », avec une administration intraveineuse continue ainsi que des recueils urinaires et sanguins permettant de calculer la clairance urinaire de la molécule. Son utilisation est maintenant interdite en France en raison de la survenue d'accidents allergiques rares mais graves survenus lors de son injection.
- Les dérivés de l'iode, iohalamate et iohexol, ou les traceurs radiopharmaceutiques (<sup>51</sup>Cr-EDTA et <sup>99m</sup>Tc-DTPA) qui sont devenus également des méthodes de référence.

En France, le nombre de laboratoire pouvant réaliser la mesure du DFG est insuffisant pour faire des mesures chez tous les patients de manière régulière. Les néphrologues sont donc

contraints de développer des stratégies de dépistage incluant une estimation du DFG plutôt qu'une mesure.

#### d. Estimation du débit de filtration glomérulaire

##### ○ Créatinine seule

La créatinine, molécule endogène produite par catabolisme musculaire, librement filtrée par le rein sans être réabsorbée mais aussi partiellement sécrétée par le rein, n'est pas un marqueur idéal. Ainsi, lorsque le DFG diminue, la proportion de créatinine éliminée dans l'urine par sécrétion tubulaire plutôt que par filtration augmente et devient le mode d'excrétion prépondérant de la créatinine. De ce fait, la clairance de la créatinine ne reflète plus le DFG mais la sécrétion tubulaire. Il n'est pas possible d'appliquer un facteur correctif pour prendre en compte la sécrétion tubulaire car celle-ci est variable d'un individu à l'autre et peut même varier au cours du temps pour un même individu. De plus, la production de créatinine et donc sa concentration plasmatique est étroitement dépendante de la masse musculaire et de l'alimentation du sujet. La figure ci-dessous illustre ce problème. Il est facile de voir sur ce graphique qu'une valeur « normale » de créatininémie correspond à un DFG pouvant varier de 30 à 90 ml/min selon l'individu considéré. En effet, à même débit de filtration glomérulaire, un individu grand et musclé aura une créatininémie plus élevée qu'un sujet sarcopénique<sup>30</sup>. Chez les patients obèses, il est impossible d'estimer la créatininémie attendue : on retrouve aussi bien des sujets sarcopéniques qu'avec une masse musculaire augmentée<sup>30-31</sup>.

*(Document non libre de droits, non  
reproduit par respect du droit d'auteur)*

Ce marqueur ne permet donc pas d'estimer le débit de filtration glomérulaire isolément et ce d'autant moins que le sujet est obèse.

- **Clairance de la créatinine**

Il est possible d'estimer la fonction rénale par la clairance de la créatinine (selon la formule Créatinine urinaire x Volume urinaire / Créatinine plasmatique)<sup>30</sup>. En effet, pour une substance remplissant les critères requis pour un marqueur de filtration glomérulaire parfait, il est possible d'écrire que la quantité filtrée du marqueur (= DFG x [Marqueur]<sub>plasma</sub>) est égale à la quantité excrétée dans l'urine (= Débit Urinaire x [Marqueur]<sub>urine</sub>). Par conséquent :

$$DFG = \text{Débit Urinaire} \times ([\text{Marqueur}]_{\text{urine}} / [\text{Marqueur}]_{\text{plasma}}) = \text{Clairance urinaire du marqueur}$$

Cependant, comme nous l'avons vu précédemment, la clairance de la créatinine (volume de plasma totalement « débarrassé » de la créatinine par unité de temps) est différente du débit de filtration glomérulaire puisque s'y ajoute la sécrétion tubulaire. Son usage dans l'estimation du DFG n'est plus recommandé car la sécrétion tubulaire est indéterminable (variable selon l'avancement de la maladie rénale chronique) et les erreurs de recueils urinaires de 24 heures participent à l'imprécision de la mesure.

- **Cockroft et Gault (1976)<sup>32</sup>**

Il s'agit de la première formule d'estimation conçue à partir de la créatinine avec pour but de se soustraire aux erreurs de recueil urinaire. Elle n'estime pas le débit de filtration glomérulaire mais la clairance de la créatinine. Conçue à partir de seulement 249 patients (dont 96% d'hommes), elle prend en compte l'âge, le poids et le sexe en plus de la créatininémie. Le dosage de la créatininémie était réalisé par une méthode de Jaffé qui n'est plus utilisée actuellement. Elle entraîne une surestimation systématique de la fonction rénale chez l'obèse. Elle n'est aujourd'hui plus recommandée dans la population générale pour l'évaluation de la fonction rénale.

- **Formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire à partir de la créatinine**

Plusieurs dizaines de formules à partir de la créatinine ont été publiées<sup>33</sup>, nous en décrirons six, sélectionnées selon leur importance dans la littérature et/ou leur intérêt dans certaines populations particulières.

*Un rappel statistique des marqueurs de concordance des formules<sup>34</sup> et de la caractérisation des outils de dépistage sont proposés en annexe (page 28 et 30).*

Les formules ont été conçues pour donner une estimation du DFG mesuré indexé à 1,73m<sup>2</sup>, et leur résultat est donc exprimé en ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

- **MDRD (1999)**<sup>35-36</sup>

Cette formule utilisant la créatininémie, l'âge, le sexe, et un facteur ethnique, a supplanté la formule de Cockcroft et Gault. Les auteurs ont analysé les données de 1628 patients issus de la cohorte « Modification of Diet in Renal Disease »<sup>35</sup>, avec un DFG moyen autour de 40 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (mesuré par la clairance plasmatique du iothalamate). Ils ont ainsi obtenu une équation avec un coefficient de détermination R<sup>2</sup> supérieur à 0,9, mais n'ont pas caractérisé le biais entre la formule et le DFG mesuré. La surface corporelle moyenne était de 1,91 m<sup>2</sup> mais on ne sait pas précisément le pourcentage par niveau d'IMC.

Dans une cohorte de sujets obèses sans atteinte rénale, Friedman<sup>37</sup> a retrouvé un biais moyen de 11,7 ml/min entre le DFG mesuré et la formule MDRD avec une dispersion importante de l'erreur. Le P30 était de 72% pour le MDRD (41% après ajustement par la surface corporelle). Les performances de cette formule dans cette sous-population sont très inférieures à ce qu'on attend des formules recommandées actuellement dans la population générale (cf plus bas).

- **AASK (2001)** pour African-American Study of Kidney Disease<sup>38</sup>

Il s'agit d'une formule développée spécifiquement à partir de 1703 patients afro-américains ayant eu une mesure de DFG par clairance plasmatique du iothalamate par une équipe de Nashville. L'IMC moyen était de 30,7 kg/m<sup>2</sup>. A part les variables classiques (créatininémie, âge, sexe), cette formule utilise également l'urémie et l'albuminémie (considérées comme des reflets respectivement de la masse musculaire et du niveau nutritionnel). La corrélation de la formule AASK avec le DFG mesuré était meilleure que le MDRD mais les caractéristiques de biais et de P30 n'étaient pas accessibles dans l'article princeps. On ne connaît donc pas les performances de cette formule en termes de biais chez le sujet obèse.

- **MCQ (2004)** pour Mayo Clinic Quadratic<sup>39</sup>

Développée par la Mayo Clinic, cette formule a utilisé un pool combiné de sujets sains (580 donneurs vivants) et de patients atteints d'une maladie rénale chronique (320 sujets avec un DFG moyen à 48ml/min/1,73m<sup>2</sup>). L'IMC moyen était de 28 kg/m<sup>2</sup>. D'après les auteurs, la formule MCQ paraissait meilleure que le MDRD pour estimer le DFG mesuré (d'après leurs R<sup>2</sup> respectifs de 0,863 et 0,830), mais les caractéristiques du biais n'étaient décrites que pour le MDRD. Ces données sont donc insuffisantes pour conclure sur les performances du MCQ.

- **CKD-EPI (2009)** pour Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration<sup>40</sup>

L'équation CKD-EPI a été développée par analyse de données de 2750 patients en reprenant plusieurs études avec des mesures du DFG par iothalamate. Elle a ensuite été testée sur 3896 patients supplémentaires : son P30 était de 84% (contre 81% pour MDRD). Le DFG moyen était à 68 ml/min/1,73m<sup>2</sup> et l'IMC moyen à 28 kg/m<sup>2</sup>. Elle utilise les mêmes variables que le MDRD (créatininémie, âge, sexe, ethnie). Il s'agit de la formule recommandée actuellement par les KDIGO 2012 dans l'estimation du DFG<sup>41</sup>.

Chez 49 patients obèses non insuffisants rénaux (DFG mesuré par iothalamate moyen de 72 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), Michels<sup>42</sup> a montré un P30 à 86% du CKD-EPI.

- **EL-MINIA (2012)**<sup>43</sup>

Cette équation, dérivée du CKD-EPI, a été évaluée par une équipe égyptienne de la ville d'El Minia en 2012. Elle intègre dans sa formule la surface corporelle selon DuBois et DuBois<sup>44</sup>. 320 patients avec DFG mesuré par clairance urinaire du <sup>99m</sup>Tc-DTPA ont été analysés (IMC moyen à 29 kg/m<sup>2</sup>) avec les différents stades de la maladie rénale chronique représentés (50% des patients stade G3). La formule avait un P30 à 76% (contre 73% pour le CKD-EPI).

- **FAS (2016)** pour Full Age Spectrum<sup>45</sup>

Cette formule introduit l'idée de normaliser la créatinémie des patients par la valeur médiane des créatinines dans une population. La créatinine médiane est obtenue de manière indirecte par l'analyse des données biologiques hospitalières (par opposition aux données directes d'une étude de volontaires sains). Lorsque l'on reprend l'ensemble des patients hospitalisés dans un établissement, la créatinine médiane de tous les patients est le reflet de la masse musculaire moyenne de la population puisque les patients hospitalisés sont constitués

de sujets sains sur le plan rénal et d'une part négligeable de sujets malades, non prise en compte par la médiane (par opposition à la moyenne).

La formule FAS utilise la créatininémie, l'âge et la créatininémie médiane dans la population de même âge et sexe. La cohorte de validation comprenait 6870 patients (surtout européens blancs), 735 < 18 ans, 4371 entre 18 et 70 ans, et 1764 de plus de 70 ans. L'indice de masse corporelle moyen était de 26 kg/m<sup>2</sup>. Le DFG moyen était de 107,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> jusqu'à 40 ans. Le biais médian était de 1,9 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, avec une précision de 17,7 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Entre 18 et 70 ans, le P30 était à 82%. Les performances de la formule sont relativement constantes quel que soit l'âge.

Cette formule n'a pas été testée chez des patients obèses. De plus, on ignore si le facteur correctif (créatinine médiane) utilisé ici est pertinent compte tenu du caractère très variable de la masse musculaire dans cette sous-population.

- **Formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire à partir de la cystatine C**

La cystatine C est une protéine produite par les cellules nucléées, éliminée du plasma par filtration glomérulaire et métabolisée par les cellules épithéliales des tubules proximaux<sup>30</sup>. Les concentrations de cystatine C sont corrélées au DFG et des équations ont été développées à partir de la concentration en cystatine seule ou associée à l'âge, le sexe, l'ethnie ou même la créatininémie. L'objectif de ces formules était d'améliorer les performances des formules basées sur la créatinine seule. Malheureusement, la concentration en cystatine C augmente avec le volume cellulaire en adipocytes, indépendamment du DFG<sup>30</sup>. On observe donc une sous-estimation du DFG par les formules utilisant la cystatine C chez les sujets obèses.

- e. Problème de la normalisation pour la SC chez le sujet obèse**

L'indexation du DFG mesuré, dont la légitimité est mise en cause par de nombreux spécialistes<sup>26,46</sup>, pose des problèmes supplémentaires dans la population obèse. Lors de la mesure du DFG, le résultat est non indexé (en ml/min). Il s'agit du DFG réel du patient. Par convention<sup>26</sup>, on exprime ce résultat pour un individu de 1,73 m<sup>2</sup> en prenant en compte la surface corporelle du patient calculée par la formule de Dubois et Dubois.

Le rationnel sur lequel est basée cette normalisation à la SC est le suivant : au moment des premières mesures de la fonction rénale basées sur la mesure de l'excrétion d'urée en 1928,

McIntosh<sup>47</sup> avait observé que le poids du rein des lapins était proportionnel à leur surface corporelle. Indexer la fonction rénale à la surface corporelle avait donc 2 objectifs : (1) pouvoir comparer des sujets de gabarits différents (voire des espèces différentes) ; (2) établir des valeurs normales applicables à des individus de masse différente<sup>26</sup>. Le postulat était donc que plus l'individu a un gabarit important (représenté par sa surface corporelle), plus son DFG de base (hors néphropathie) est élevé.

Ce principe a été retenu avec la diffusion de l'utilisation des méthodes d'estimation de la filtration glomérulaire basées sur la créatininémie. En effet, la valeur de créatininémie est influencée par le DFG mais aussi par la masse musculaire. La normalisation à la SC qui est censée refléter le poids, et donc théoriquement la masse musculaire, a aussi pour objectif de gommer les variations pouvant être liées aux différences interindividuelles de masse musculaire. Le problème est que la formule de Dubois et Dubois n'a pas été développée pour des sujets de poids extrême et son résultat devient très discutable dans ces cas particuliers. Ainsi, la formule calcule une SC très augmentée chez les patients en surcharge pondérale ou obèses alors même que leur masse musculaire peut être diminuée, inchangée ou augmentée.

En résumé, l'indexation du DFG à la surface corporelle n'a pas été conçue pour des patients ayant un poids très différent de celui des individus de la population de référence (adulte jeune de poids normal). Dans ces situations, la SC n'est plus un indicateur de masse musculaire et l'indexation à  $1,73\text{m}^2$  peut entraîner des distorsions importantes des résultats. Enfin, il est important de noter que si la SC moyenne des adultes jeunes dans les années 1920 était de  $1,73\text{m}^2$ , ce n'est plus le cas aujourd'hui<sup>48</sup>.

***Exemple n° 1:** on mesure le DFG chez 2 individus de 20 ans de même taille et de même poids (70 kg) avec un résultat similaire de 120 ml/min chez les deux individus. Leurs surfaces corporelles étant proches de  $1,73\text{m}^2$ , le résultat final est donc de  $120\text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$  pour les deux individus.*

*De manière expérimentale, on fait prendre du poids à un des 2 individus, sur une période de quelques mois, jusqu'à 120 kg et une surface corporelle de  $2,1\text{m}^2$ . Si on mesure à nouveau les 2 individus, le DFG non indexé est toujours autour de 120 ml/min (aucune néphropathie ou décroissance physiologique n'ayant eu le temps d'opérer). Le résultat rendu sera différent :  $120\text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$  pour le premier et  $98\text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$  pour le deuxième devenu obèse.*



**Exemple n° 2:** un patient obèse a une mesure de son DFG à 45ml/min soit 35 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, en lien avec une néphropathie diabétique. Après 2 ans, on réalise une nouvelle mesure à 40 ml/min. Il a par contre perdu beaucoup de poids entre temps et la mesure indexée est à 38 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Alors qu'il a objectivement dégradé sa fonction rénale sur les DFG mesurés (-5 ml/min), on pourrait croire qu'il l'a amélioré sur les DFG indexés (+ 2ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Cet exemple illustre les discordances observables après chirurgie bariatrique<sup>49</sup>.

Par ailleurs, dans le cadre de l'identification des patients obèses avec une hyperfiltration glomérulaire, il semblerait aussi plus logique de considérer le DFG non indexé à la surface corporelle, puisque l'indexation a tendance à « cacher » les patients hyperfiltrants en abaissant la valeur de DFG. Exemple : le DFG d'un patient obèse avec une surface corporelle de 2,1 m<sup>2</sup> est de 150 ml/min soit 124 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Peut-être que la solution la plus simple serait de ne pas indexer le DFG à la surface corporelle mais on perdrait la possibilité d'obtenir des valeurs de références et de pouvoir comparer les sujets entre eux. Pour pallier à la distorsion des valeurs de SC et donc de DFG liées au poids, Lemoine et al.<sup>50</sup> ont proposé l'utilisation de la surface corporelle calculée en utilisant le poids idéal théorique obtenu par la formule de Lorentz<sup>51</sup> (poids estimé selon la taille), qui correspond schématiquement à la surface corporelle supposée du sujet s'il n'était pas obèse. Il existe d'autres formules<sup>52</sup> permettant d'estimer un poids idéal, mais celle de Lorentz est la plus fréquemment utilisée dans les études chez les patients obèses. L'utilisation du poids idéal théorique permet de continuer à indexer à une surface corporelle mais indépendamment des variations de poids pathologiques (le poids idéal théorique n'étant dépendant que de la taille des patients).

Les recommandations prenant en compte ce problème de l'indexation à la SC chez le patient obèse sont rares. Le National Kidney Disease Education Program<sup>53</sup> américain préconisait pour les patients obèses :

- l'utilisation du DFG mesuré, ajusté à la surface corporelle pour la définition du stade de la maladie rénale chronique (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) ;
- l'utilisation du DFG non ajusté pour les adaptations des posologies médicamenteuses (ml/min).

Finalement, on pourra retenir que chez les patients obèses, le DFG mesuré non indexé (en ml/min) est le seul dont la légitimité ne soit pas mise en doute (par opposition au DFG indexé à la surface corporelle dont nous venons de montrer les limites)<sup>54</sup>. La valeur de DFG indexé à 1,73m<sup>2</sup> ne paraît pas pertinente dans la pratique clinique, que ce soit pour adapter des posologies médicamenteuses, pour comparer des patients entre eux par niveau de DFG ou encore pour suivre la fonction rénale d'un individu dans le temps. L'indexation reste indispensable pour pouvoir comparer la valeur de DFG aux valeurs normales pour l'âge et le sexe.

#### **f. Désindexation des formules d'estimation**

Le résultat des formules d'estimation est en ml/min/1,73m<sup>2</sup> car elles ont été développées pour approcher une variable dans cette unité. Si on veut estimer le DFG réel du patient (en ml/min), il faut rapporter le résultat de la formule d'estimation (en ml/min/1,73m<sup>2</sup>) à la surface corporelle réelle du patient (pour obtenir un résultat en ml/min). Chez les sujets obèses, les deux DFG obtenus peuvent être très différents et leur utilisation respective n'est pas claire<sup>53</sup>. *Par exemple, un patient obèse (SC : 2,1 m<sup>2</sup>) a un DFG estimé par la formule CKD-EPI de 27 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, soit 33 ml/min. Peut-on utiliser un traitement contre-indiqué pour les DFG < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> selon le laboratoire pharmaceutique ?* Lorsque l'on cherche à estimer le DFG non indexée (ml/min), il semble cohérent de désindexer le DFG estimé pour comparer des valeurs dans la même unité.

### **3. Problématique des formules d'estimation dans la population réunionnaise**

La Réunion, historiquement carrefour migratoire entre l'Europe, l'Afrique, Madagascar, l'Inde et l'Asie du Sud-Est, est caractérisée par un multiculturalisme ethnique. Ainsi, la population réunionnaise est très différente des populations occidentales ou nord-américaines ayant servi au développement des principales formules d'estimation du DFG. Depuis son installation à la Réunion en 2016, le service d'exploration fonctionnelle rénale du CHU de Saint Denis a réalisé 639 mesures du DFG par clairance urinaire du  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ . Par rapport à la pratique métropolitaine, de nombreuses discordances entre les mesures et les estimations sont constatées. Une analyse dans la population générale réunionnaise est en cours de publication. A titre d'exemple, les performances de la formule d'estimation CKD-EPI pour s'approcher du DFG mesuré dans la population générale réunionnaise sont : biais absolu moyen = 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ; biais relatif moyen = 28% ; précision = 18,3 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ; P30 = 65% ; P10 = 26% (on rappellera que le P30 théorique du CKD-EPI dans la population générale française métropolitaine est de 84%). Ces données évoquent de mauvaises performances des formules validées dans la population générale réunionnaise (patients non obèses et obèses).

#### **4. Synthèse de la problématique**

Au total, a-t-on les moyens de dépister la maladie rénale chronique chez le patient obèse, en particulier à la Réunion ? Comme dans la population non obèse, on peut aisément objectiver les signes de souffrance pariétale (protéinurie, hématurie) ou les lésions morphologiques rénales qui rentrent dans la définition de la maladie rénale chronique (avec les limites de l'imagerie échographique chez le sujet obèse). Par contre, obtenir une valeur de débit de filtration glomérulaire précise sans avoir accès à la mesure est moins évident. En effet, les performances des formules d'estimation dans la population générale réunionnaise semblent inférieures à celles décrites dans la littérature (données du service en cours de publication). Chez le patient obèse, on s'attend à des performances encore moindres puisque les formules n'ont pas été développées avec des sujets obèses et leur utilisation n'est pas recommandée. Il est donc légitime de s'interroger sur l'existence d'une formule qui pourrait garder une place dans la détection des anomalies rénales des patients réunionnais obèses.

Compte tenu du problème général posé par l'indexation du DFG mesuré à la surface corporelle chez le sujet obèse, nous avons choisi de considérer le DFG mesuré vrai (donc non indexé et exprimé en ml/min) comme gold standard auquel les différentes formules ont été comparées.

#### **Objectifs de l'étude :**

L'objectif *primaire* était de déterminer quelle formule d'estimation du DFG est la plus performante pour estimer le DFG non indexé chez les patients obèses réunionnais.

L'objectif *secondaire* était d'évaluer si les performances de la formule ainsi identifiée sont satisfaisantes par rapport à ce que l'on attend des formules d'estimation actuelles déjà validées et si elle est utilisable en pratique clinique, dans le cadre du dépistage de la maladie rénale chronique et de l'hyperfiltration glomérulaire.

## RAPPELS STATISTIQUES DES MARQUEURS DE CONCORDANCE

Pour évaluer si le DFG estimé est suffisamment « proche » de la référence (le DFG mesuré), la simple évaluation de la corrélation ne suffit pas. La corrélation est évaluée par le coefficient de détermination  $R^2$ , qui doit être idéalement proche de 1. Les variables évaluant le même paramètre sont souvent corrélées mais peuvent avoir une différence qui n'est pas acceptable.

Plusieurs **marqueurs de performance** existent pour évaluer cette différence<sup>34</sup> :

Le biais absolu est la différence entre la valeur estimée et la référence. Il peut être positif ou négatif selon si l'estimation surestime ou sous-estime la valeur réelle. *Exemple : DFG mesuré à 100 ml/min, DFG estimé 110 ml/min, biais absolu +10 ml/min.* Avec plusieurs individus, on peut calculer le biais absolu moyen. Pour une technique idéale, ce dernier doit s'approcher de 0. Attention, les valeurs de biais positives et négatives peuvent se compenser (donnant un biais absolu moyen proche de 0 mais avec des erreurs d'estimation possiblement importantes). *Exemple : 4 individus avec des biais de + 40 ml/min, + 50 ml/min, - 40 ml/min et - 50 ml/min, ont un biais moyen à 0 ml/min.*

Le biais relatif est le rapport du biais absolu divisé par la valeur référence. C'est un pourcentage qui prend donc en compte le fait que l'importance de l'erreur varie en fonction du niveau de la valeur de référence. *Exemple : un biais absolu de +5 ml/min est tolérable pour un DFG de 100 ml/min mais pas pour un DFG de 10 ml/min (biais relatifs respectifs de 5% et 50%).* Pour plusieurs individus, on peut calculer le biais relatif moyen (avec les valeurs absolues de biais relatifs). Dans l'idéal, le biais relatif moyen doit aussi être proche de 0%.

La précision est un marqueur de dispersion des valeurs de biais absolu. Il s'agit de l'intervalle interquartile des biais absolus (3<sup>ème</sup> quartile - 1<sup>er</sup> quartile) en ml/min. Plus la valeur de précision est élevée, plus les erreurs sont variables et dispersées, et inversement. *Exemple : une formule d'estimation surestimant de manière constante à + 20 ml/min pour tous les individus aura une précision à 0 ml/min.* Attention, la précision est satisfaisante si elle s'approche de 0 ml/min, donc plus elle est faible. La traduction de ce terme mathématique peut amener à des confusions d'interprétation.

Le P30 est le pourcentage des valeurs estimées à  $\pm 30\%$  de la valeur référence (autrement dit la proportion des biais relatifs compris entre -30% et + 30%). Plus la technique est performante, plus il s'approche de 100%. Ce marqueur dépend du biais moyen et de la précision, il est donc meilleur isolément que le biais absolu ou la précision.

Le P10 est l'équivalent du P30 mais avec un seuil à  $\pm 10\%$ .

La représentation graphique de Bland et Altman<sup>34</sup> permet de comparer visuellement plusieurs techniques et de mieux voir l'erreur quelque soit le niveau de la valeur référence.

En abscisse, on retrouve la moyenne de la valeur estimée et de la référence. En ordonnée, on retrouve le biais absolu. Chaque individu est représenté par un point.

*Exemple ci-dessous : la technique M1 a un biais absolu proche de 0 avec une précision satisfaisante.*

*La technique M2 a aussi une précision satisfaisante mais elle a un biais moyen à +15 ml/min. La*

*technique M3 a une dispersion de l'erreur importante (précision « augmentée ») avec un biais moyen*

*proche de 0. La technique M4 est la moins performante avec un biais moyen +15 ml/min et une*

*dispersion importante de l'erreur. La meilleure technique serait ici la technique M1 avec des points*

*groupés en ligne horizontale en regard de 0.*

*(Document non libre de droits, non  
reproduit par respect du droit d'auteur)*

## Annexe 2 :

### RAPPELS CARACTERISATION DES OUTILS DE DEPISTAGE

Pour caractériser un test de dépistage, on le compare à la méthode diagnostique de référence ce qui permet de définir :

- La sensibilité, proportion de patients malades dont le test est positif, dans l'idéal proche de 100% ;
- La spécificité, proportion de patients sains dont le test est négatif, dans l'idéal proche de 100% ;
- La valeur prédictive positive, probabilité d'être réellement malade en cas de test positif pour le dépistage de la maladie, dans l'idéal proche de 100% ;
- La valeur prédictive négative, probabilité d'être réellement sain en cas de test négatif pour le dépistage de la maladie, dans l'idéal proche de 100%.

## 2) METHODE

### Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle transversale ayant pour but d'évaluer les performances des formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire chez les patients obèses réunionnais.

### Critères d'évaluation

#### Critère de jugement primaire :

Pour évaluer la performance, nous évaluerons pour chaque formule d'estimation du DFG les biais absolus et relatifs, la précision, le P30 et le P10 (proportion des valeurs de DFG estimé à  $\pm 30\%$  et  $10\%$  de la valeur référence) comparée au DFG mesuré non indexé (ml/min).

#### Critères de jugement secondaires :

Pour déterminer si la formule est utilisable chez le patient obèse, nous évaluerons :

- si la formule est au moins aussi performante que le CKD-EPI dans la population générale (P30 > 84%) ;
- le nombre de patients mal classés par niveau de DFG ;
- s'il existe des différences de performances en fonction du grade d'obésité ;
- s'il existe des différences de performances en fonction du sexe ;
- si elle est capable d'identifier les patients avec une hyperfiltration glomérulaire ;
- si elle est capable d'identifier les patients avec une maladie rénale chronique.

### Sélection de la population

Critère d'inclusion : patients obèses adressés pour une mesure du débit de filtration glomérulaire entre 2016 et 2019 sur l'Ile de la Réunion

Critère de non-inclusion : patient ayant eu une mesure du DFG par clairance plasmatique (et non urinaire) du  $^{51}\text{Cr-EDTA}$

Critères d'exclusion : patients transplantés rénaux, sujets < 18 ans et patients dialysés



## Recueil des données personnelles par interrogatoire déclaratif

- *Age, sexe* ;
- *Comorbidités personnelles* : antécédent de diabète, d'hypertension artérielle, d'évènement cardiovasculaire (défini par l'antécédent de cardiopathie ischémique, d'accident vasculaire cérébral et/ou d'athérome carotidien ou des membres inférieurs), antécédent de biopsie rénale et diagnostic retenu ;
- *Mode de vie* : tabagisme ;
- *Traitement actuel*.

## Données anthropométriques (par mesure et calcul)

- *Taille et poids* ;
- *Indice de masse corporelle (IMC)* calculé selon poids/taille<sup>2</sup> ;
- *Surface corporelle* estimée à partir du poids et de la taille selon la formule de DuBois et DuBois<sup>44</sup> [ $SC \text{ (m}^2\text{)} = 0,007184 \times \text{Poids (kg)}^{0,425} \times \text{Taille (cm)}^{0,725}$ ] ;
- *Poids idéal* selon la formule de Lorentz<sup>51</sup> ( $\text{Taille (cm)} - 100 - \frac{\text{Taille (cm)} - 150}{4}$ ) ;
- *Surface corporelle idéale* (calculée selon DuBois et DuBois avec le poids idéal).

## Evaluation biologique

- *Prélèvement sanguin* comportant : dosage de la créatinine plasmatique par méthode enzymatique, dosage de l'albuminémie (par colorimétrie au BCG) et de l'urée sanguine
- *Albuminurie* mesurée sur un échantillon d'urines, rapportée à la créatininurie pour un résultat en mg d'albuminurie par mmol de créatininurie.
- Recherche d'*hématurie microscopique* sur un examen cytobactériologique des urines.

Le débit de filtration glomérulaire a été mesuré par clairance urinaire de <sup>51</sup>Cr-EDTA après une injection unique et des mesures itératives de la concentration plasmatique et urinaire. La décroissance radioactive du marqueur était attribuée entièrement à son élimination rénale (part de décroissance naturelle non significative, la demi-vie du <sup>51</sup>Cr étant de 28 jours). Pour chaque prélèvement, un calcul de la clairance urinaire par la formule  $\frac{U \times V}{P}$  était réalisé (cf introduction). Les valeurs ainsi obtenues étaient moyennées (après exclusion d'éventuelles valeurs aberrantes liées à une perte d'urines ou une vidange vésicale incomplète). Le résultat a été rendu en ml/min.

## **Ethique**

Toutes les mesures étaient réalisées dans le cadre des soins et non à but de recherche. Les données générées au cours des soins ainsi recueillies ont été analysées après anonymisation. Tous les patients avaient donné leur consentement pour l'utilisation des données dans le cadre de la recherche.

Six formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire ont été analysées et chaque formule d'estimation a été désindexée à la surface corporelle calculée avec le poids réel ( $SCr$ ) et à la surface corporelle idéale selon le poids idéal de Lorentz ( $SCi$ ).

<b>CKD-EPI</b> ( $ml/min/1,73 m^2$ )	$141 \times \min(\text{Créatinine}/k, 1)^a \times \max(\text{Créatinine}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Age}} \times 1,018$ si femme $\times 1,159$ si afro-américain  k = 0,7 pour les femmes et 0,9 pour les hommes a = -0,329 pour les femmes et -0,411 pour les hommes Créatinine en mg/dl
<b>CKD-EPI<math>r</math></b> ( $ml/min$ )	<b>CKD – EPI</b> $\times SCr/1,73$ avec $SCr$ : surface corporelle selon poids réel
<b>CKD-EPI<math>i</math></b> ( $ml/min$ )	<b>CKD – EPI</b> $\times SCi/1,73$ avec $SCi$ : surface corporelle selon poids idéal
<b>MDRD</b> ( $ml/min/1,73 m^2$ )	$175 \times \text{Créatinine}^{-1,154} \times \hat{\text{Age}}^{-0,203} \times (0,742 \text{ si femme}) \times 1,21$ si afro-américain  Créatinine en mg/dl
<b>MDRD<math>r</math></b> ( $ml/min$ )	<b>MDRD</b> $\times SCr/1,73$ avec $SCr$ : surface corporelle selon poids réel
<b>MDRD<math>i</math></b> ( $ml/min$ )	<b>MDRD</b> $\times SCi/1,73$ avec $SCi$ : surface corporelle selon poids idéal
<b>FAS</b> ( $ml/min/1,73 m^2$ )	$\frac{107,3}{\text{Créatinine } (\mu\text{mol/l})/Q} \times [0,988^{(\text{Age}-40)} \text{ quand } \hat{\text{age}} > 40 \text{ ans}]$  Avec Q = 88 pour les hommes et 66 pour les femmes (créatinines médianes de la population réunionnaise)
<b>FAS<math>r</math></b> ( $ml/min$ )	<b>FAS</b> $\times SCr/1,73$ avec $SCr$ : surface corporelle selon poids réel
<b>FAS<math>i</math></b> ( $ml/min$ )	<b>FAS</b> $\times SCi/1,73$ avec $SCi$ : surface corporelle selon poids idéal
<b>MCQ</b> ( $ml/min/1,73 m^2$ )	$e^{1,911 + \frac{5,249}{\text{Créatinine}} - \frac{2,114}{\text{Créatinine}^2}} \times 0,00686 \times \text{Age}[-0,205 \text{ si femme}]$  Si créatinine < 0,8 mg/dl, utiliser 0,8 mg/dl
<b>MCQ<math>r</math></b> ( $ml/min$ )	<b>MCQ</b> $\times SCr/1,73$ avec $SCr$ : surface corporelle selon poids réel
<b>MCQ<math>i</math></b> ( $ml/min$ )	<b>MCQ</b> $\times SCi/1,73$ avec $SCi$ : surface corporelle selon poids idéal
<b>ELMINIA</b> ( $ml/min/1,73 m^2$ )	$141 \times (\text{Créatinine}/0,9)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Age}} \times 1,018$ si femme $\times \text{Surface corporelle}^{0,1}$  Créatinine en mg/dl
<b>ELMINIA<math>r</math></b> ( $ml/min$ )	<b>ELMINIA</b> $\times SCr/1,73$ avec $SCr$ : surface corporelle selon poids réel
<b>ELMINIA<math>i</math></b> ( $ml/min$ )	<b>ELMINIA</b> $\times SCi/1,73$ avec $SCi$ : surface corporelle selon poids idéal
<b>AASK</b> ( $ml/min/1,73 m^2$ )	$222 \times \text{Créatinine (mg/dl)}^{-0,974} \times \text{Age}^{-0,267} \times 0,757$ si femme $\times \text{Urée (mg/dl)}^{-0,108} \times \text{Albumine (mg/dl)}^{0,372}$
<b>AASK<math>r</math></b> ( $ml/min$ )	<b>AASK</b> $\times SCr/1,73$ avec $SCr$ : surface corporelle selon poids réel
<b>AASK<math>i</math></b> ( $ml/min$ )	<b>AASK</b> $\times SCi/1,73$ avec $SCi$ : surface corporelle selon poids idéal

*Les formules d'estimation sont rendues en ml/min/1,73m<sup>2</sup> car elles ont été développées pour s'approcher du DFG mesuré indexé à 1,73m<sup>2</sup>. Ce résultat est censé donner le DFG si l'individu avait en effet une surface corporelle de 1,73 m<sup>2</sup>. Pour faire correspondre à la surface corporelle réelle ou idéale, on divise le résultat par 1,73 (ml/min/m<sup>2</sup>) puis on le multiplie par la surface corporelle correspondante (ml/min).*

*Le facteur Q pour la formule FAS a été obtenu en reprenant toutes les créatinines dosées par méthode enzymatique au CHU de la Réunion : 6511 hommes (âge moyen : 55 ans) et 6423 femmes (âge moyen : 51 ans). La créatinine médiane des hommes adultes et celle des femmes adultes ont été utilisées dans notre formule.*

### **Définition de l'hyperfiltration glomérulaire**

L'hyperfiltration glomérulaire a été définie par un DFG mesuré supérieur à 135 ml/min.

### **Définition de la maladie rénale chronique**

La maladie rénale chronique a été définie par un DFG < 60 ml/min et/ou une albuminurie sur échantillon > 3mg/mmol, pendant au moins 3 mois. Le caractère chronique des paramètres a été supposé par le fait qu'aucune mesure n'était réalisée dans un contexte d'insuffisance rénale aigue. L'hématurie microscopique n'a pas été retenue comme critère isolé car nous n'avions pas la possibilité d'être sûrs de son origine glomérulaire (possibilité de contamination des ECBU par les menstruations par exemple).

## Analyses statistiques

Les formules d'estimation corrigées de la SC (en ml/min) ont été comparées au DFG mesuré brut (ml/min) pour garder une cohérence d'unité.

Pour chaque sujet, la technique de référence a été comparée à la formule d'estimation avec le calcul :

- Du *biais absolu*, différence entre le DFG estimé et le DFG mesuré
- Du *biais relatif*, qui correspond au biais absolu divisé par le DFG mesuré
- De la *précision*, intervalle interquartile du biais absolu, représentant la dispersion des biais
- Du *P30* et *P10*, proportion des valeurs de DFG estimé à  $\pm 30\%$  et  $10\%$  du DFG mesuré (reflet à la fois du biais moyen et de la précision)

Un nuage de point selon la méthode de Bland et Altman<sup>34</sup> a été réalisé pour chaque formule d'estimation désindexée, pour comparer graphiquement les formules entre elles.

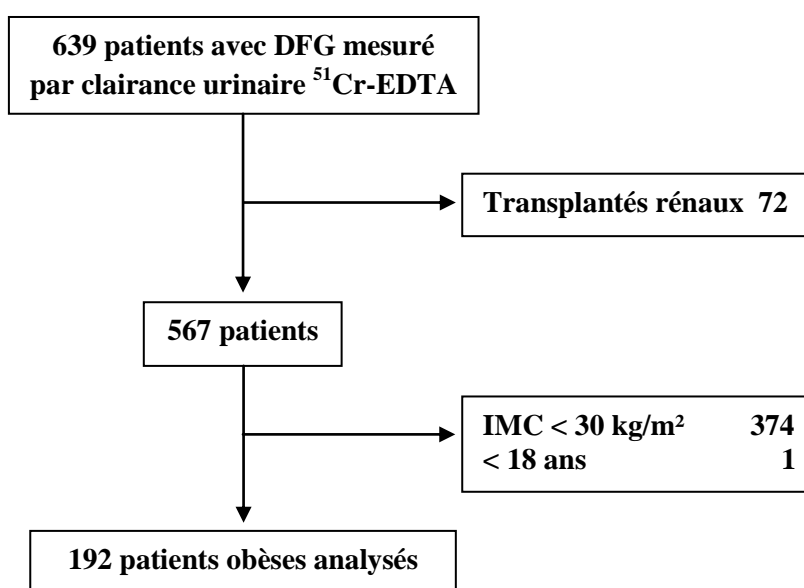
Le test exact de Fisher a été utilisé pour comparer les différentes valeurs de P30.

Les analyses statistiques et graphiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Prism de Graphpad.

### 3) RESULTATS

Entre octobre 2016 et février 2019, 639 mesures du DFG par clairance urinaire du  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA ont été réalisées au CHU de Saint Denis de la Réunion (567 patients après exclusion des patients greffés rénaux). 192 mesures ont été réalisées chez des patients adultes obèses (Figure 1).

Figure 1 : Diagramme de flux



Il s'agissait de patients vivants à la Réunion, adressés par un néphrologue externe ou explorés à titre systématique avant chirurgie bariatrique (en provenance d'une clinique spécialisée dans l'obésité). Les patients venant d'une consultation néphrologique avaient donc plus de risque d'être atteints d'une maladie rénale chronique (étant suivis sur le plan néphrologique). Les candidats à la chirurgie étaient quant à eux plus souvent des femmes d'âge jeune.

#### Caractéristiques des patients (Table 1)

L'âge médian était de 49 ans avec une population allant de 23 à 82 ans. La répartition des âges est présentée en figure 2. 71% des patients étaient des femmes. L'IMC médian est de 36 kg/m<sup>2</sup> avec, respectivement, 42%, 30% et 28% d'obésité grade 1, 2 et 3.

**Table 1 : Caractéristiques des patients**

Caractéristiques de la population	Total
n	192
Age en années	49 (38-62)
Homme	55 (29)
IMC en kg/m <sup>2</sup>	36 (32,7-40,4)
- Obésité grade 1	81 (42)
- Obésité grade 2	58 (30)
- Obésité grade 3	53 (28)
HTA	111 (58)
Diabète	75 (39)
Comorbidités cardiovasculaires	36 (19)
- Cardiomyopathie ischémique	18 (9)
- AVC/AIT	18 (9)
- AOMI/TSA	14 (7)
Tabagisme	69 (37)
Nombre de comorbidités (HTA, diabète, événement CV)	
- aucune	61 (32)
- 1	65 (34)
- 2	42 (22)
- 3	24 (13)
Traitement par bloqueurs du SRAA	88 (46)
Albuminurie sur échantillon en mg/mmol	0,9 (0-6)
< 3 mg/mmol	121 (68)
3-30 mg/mmol	39 (22)
≥ 30 mg/mmol	17 (10)
Hématurie ≥ 10/mm <sup>3</sup>	46 (25)
Biopsie rénale réalisée	15 (8)
- GEM	2
- Néphropathie à IgA	6
- HSF	3
- Néphropathie diabétique	1
- NAS	1
- Autres	2
<b>mDFG</b> en ml/min	<b>82,2 (60-103,7)</b>
<b>Créatinine</b> en μmol/l	<b>71,5 (57-105)</b>

Variables qualitatives : n (%). Variables quantitatives : médiane (1er quartile - 3ème quartile).

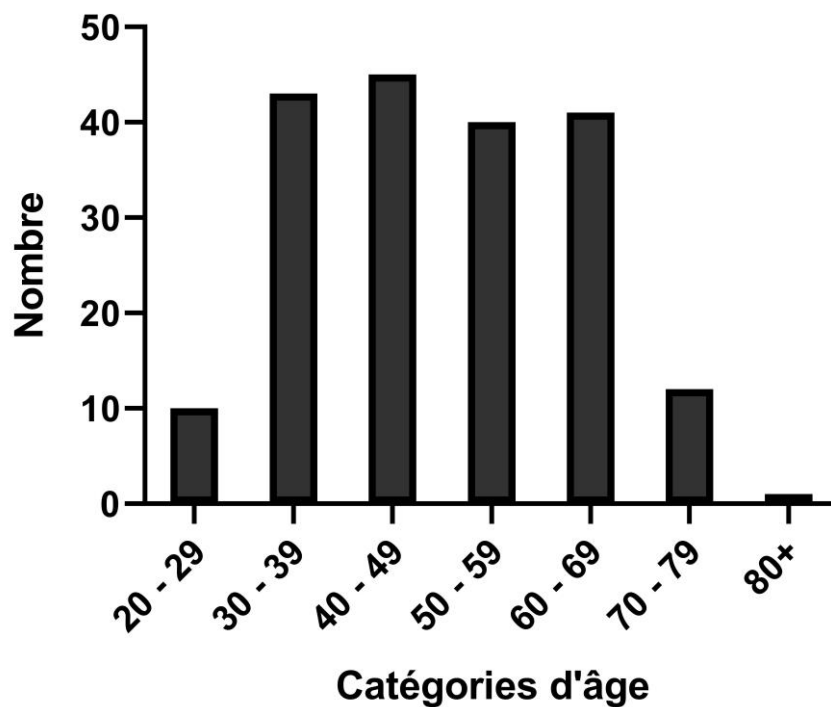
IMC : indice de masse corporelle; HTA : hypertension artérielle; Comorbidités cardiovasculaires : cardiopathie ischémique et/ou AVC et/ou AOMI; AVC : accident vasculaire cérébral; AIT : accident ischémique transitoire; AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs; TSA : athérome troncs supra-aortiques; CV : cardiovasculaire; SRAA : système rénine angiotensine aldostérone; GEM : glomérulonéphrite extramembraneuse; HSF : hyalinose segmentaire et focale; NAS : néphroangiosclérose.

Classification obésité selon IMC en kg/m<sup>2</sup> : grade 1 (30-34,9), 2 (35-39,9) et 3 (> 40).

**mDFG** : débit de filtration glomérulaire mesuré non indexé

Parmi les antécédents, 58% des patients étaient hypertendus, 39% diabétiques et 19% ont déjà présenté un évènement cardiovasculaire (cardiopathie ischémique, AVC, athérome carotidien ou AOMI). L'albuminurie médiane sur échantillon était de 0,9 mg/mmol de créatinine avec 68% des patients < 3 mg/mmol (taux physiologique). Quarante-six pour cent des patients étaient traités par bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone (inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2). Une hématurie microscopique significative a été retrouvée chez 25% des sujets. La présence de menstruation au moment du prélèvement n'était pas connue et a pu augmenter ce taux (parmi les sujets avec une hématurie, 76% étaient des femmes, dont 60% avaient moins de 50 ans). Le DFG mesuré non indexé (**mDFG**) médian est de 82,2 ml/min.

**Figure 2 : Pyramide des âges**





### Performances des formules dans l'estimation du DFG mesuré non indexé

Nous avons sélectionné six formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire (**CKD-EPI**, **MDRD**, **FAS**, **MCQ**, **EL-MINIA** et **AASK**). Pour être comparée au DFG mesuré (ml/min), nous avons désindexé chaque formule (initialement en ml/min/1,73m<sup>2</sup>) à la surface corporelle réelle (selon DuBois et DuBois) ou à la surface corporelle idéale (avec la même formule mais en utilisant le poids idéal de Lorentz plutôt que le poids réel du patient). Les formules et leurs abréviations sont décrites dans le paragraphe Méthode (page 34).

Pour chaque formule désindexée, nous avons calculé les paramètres de performances (table 2).

Nous avons utilisé le P30 pour classer les formules de la plus à la moins performante (Table 3), ce marqueur étant dépendant à la fois d'un biais moyen faible et d'une précision « basse ».

La formule CKD-EPI désindexée à la surface corporelle selon le poids idéal de Lorentz (**CKD-EPI<sub>i</sub>**) présente les meilleures performances avec un biais absolu moyen de -1,5 ml/min, un biais relatif moyen de 15%, une précision de 15 ml/min et un P30 à 92%. Le P30 du **CKD-EPI<sub>i</sub>** n'est pas significativement différent du P30 de **EL-MINIA<sub>i</sub>** (92.2% contre 87.5%, p=0.09), mais était statistiquement supérieur aux restes des formules testées. Quelle que soit la formule, la désindexation à la surface corporelle calculée par le poids réel donne des résultats moins bons par rapport à la formule désindexée à la surface corporelle idéale pour estimer le **mDFG**. Comparée au P30 du CKD-EPI dans la population générale (84%), le P30 du **CKD-EPI<sub>i</sub>** est significativement supérieur (p=0.001) et les P30 de **EL-MINIA<sub>i</sub>**, **MDRD<sub>i</sub>** et **FAS<sub>i</sub>** sont non différents (p=0.12, p=0.29 et p=0.09 respectivement). Les P30 des autres formules sont inférieurs et ne respectent ainsi pas notre critère d'utilisation en pratique (Table 3).

Les graphiques selon la méthode de Bland-Altman des principales formules sont proposés en Figure 3 (sélection non exhaustive). On observe un biais moyen proche de 0 ml/min pour la plupart des formules exposées (à l'exception du **AASK<sub>i</sub>**). Concernant la dispersion des points (qui représente la précision), on peut noter qu'elle semble moins importante en dessous de 60 ml/min mais ce niveau de DFG était peu représenté dans notre échantillon par rapport aux valeurs moyennes de DFG supérieure à 60 ml/min.

**Table 2 : Performances des formules dans l'estimation du DFG mesuré non indexé**

	<b>CKD-EPI<sub>r</sub></b>	<b>CKD-EPI<sub>i</sub></b>	<b>MDRD<sub>r</sub></b>	<b>MDRD<sub>i</sub></b>	<b>FAS<sub>r</sub></b>	<b>FAS<sub>i</sub></b>
DFG médian	104,2 (69-128,9)	86,6 (57,2-104,2)	95,6 (63,9-127,3)	77,4 (53,7-100,2)	110,4 (75,6-142,6)	91,6 (62,9-113,7)
Biais absolu moyen	18,4 (15,7-21)	-1,54 (-3,7-0,6)	16,3 (12,7-20)	-3,31 (-6 - -0,6)	30,4 (26,4-34,3)	7,88 (5,3-10,5)
Biais relatif moyen	27 (24-30)	15 (13-16)	26 (22-30)	17 (15-19)	40 (36-45)	19 (17-22)
Précision	22,6	15,0	25,6	17,6	29,4	16,1
P30	63 (56-69,5)	92,2 (87,5-95,2)	70,3 (63,5-76,3)	85,9 (80,3-90,2)	41,1 (34,4-48,2)	80,2 (74-85,2)
P10	25 (19,4-31,6)	44,3 (37,4-51,3)	29,7 (23,7-36,5)	38 (31,5-45,1)	12,5 (8,5-17,9)	36,5 (30-43,5)
	<b>MCQ<sub>r</sub></b>	<b>MCQ<sub>i</sub></b>	<b>EL-MINIA<sub>r</sub></b>	<b>EL-MINIA<sub>i</sub></b>	<b>AASK<sub>r</sub></b>	<b>AASK<sub>i</sub></b>
DFG médian	114 (89,3-133,4)	92 (73,6-105,7)	110,8 (74,3-137,4)	92,5 (60,6-111,6)	119,1 (86,8-157,5)	100,2 (72,3-124,1)
Biais absolu moyen	27,5 (24,7-30,3)	6,02 (3,5-8,6)	26 (23-29)	4,5 (2,3-6,7)	38,9 (34,8-43,1)	14,6 (11,7-17,5)
Biais relatif moyen	40 (37-44)	22 (19-24)	35 (32-39)	17 (15-19)	50 (46-55)	25 (21-28)
Précision	28,4	22,2	28,8	16,8	37,5	20,1
P30	39,1 (32,4-46,1)	76,6 (70,1-82)	47,9 (41-55)	87,5 (82,1-91,5)	27,2 (21,3-34)	72,8 (66-78,7)
P10	14,6 (10,3-20,3)	27,6 (21,8-34,3)	14,6 (10,3-20,3)	35,4 (29-42,4)	4,3 (2,2-8,3)	33,7 (27,3-40,8)

DFG médian en ml/min (Q1-Q3)

Biais absolu en ml/min (IC95%)

Précision en ml/min

Biais relatif en % (IC95%)

P30 et P10 en % (IC95%)

Biais absolu = Estimation - mDFG

Biais relatif = (Estimation - mDFG)/mDFG

Biais relatif moyen : moyenne des valeurs absolues des biais relatifs

Précision : espace interquartile du biais absolu

P30 : pourcentage des estimations à ± 30% du mDFG

P10 : pourcentage des estimations à ± 10% du mDFG

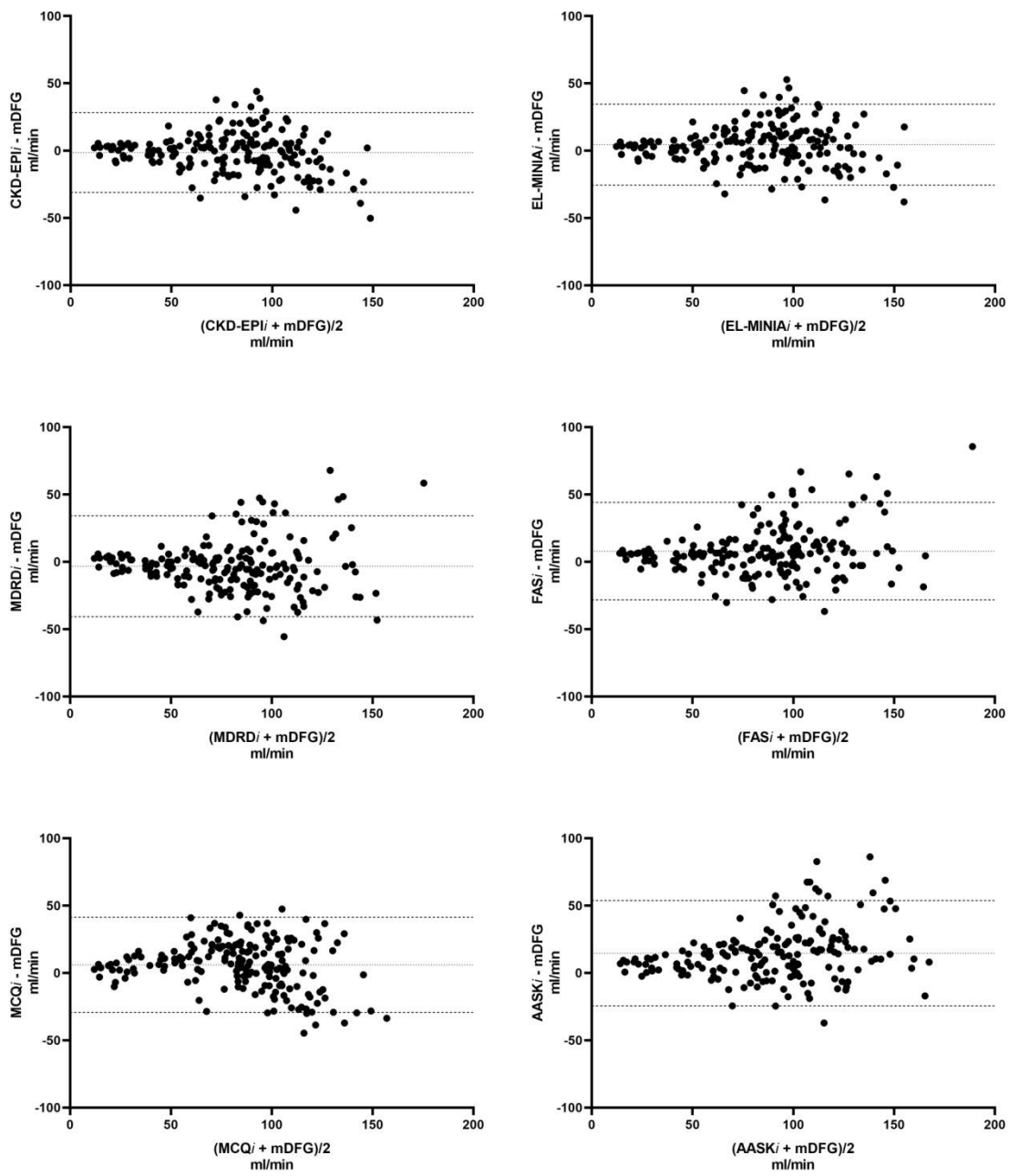
**Table 3 : Classement des formules selon leur P30 (ordre décroissant)**

Formules	P30 (%)
<b>CKD-EPI<sub>i</sub></b>	92,2
<b>EL-MINIA<sub>i</sub></b>	87,5
<b>MDRD<sub>i</sub></b>	85,9
<b>FAS<sub>i</sub></b>	80,2
<b>MCQ<sub>i</sub></b>	76,6
<b>AASK<sub>i</sub></b>	72,8
<b>MDRD<sub>r</sub></b>	70,3
<b>CKD-EPI<sub>r</sub></b>	63,0
<b>EL-MINIA<sub>r</sub></b>	47,9
<b>FAS<sub>r</sub></b>	41,1
<b>MCQ<sub>r</sub></b>	39,1
<b>AASK<sub>r</sub></b>	27,2

P30 ≥ 84%	Oui
	Non

*Chaque formule a été comparée au P30 du CKD-EPI dans la population générale soit 84%.*

**Figure 3 : Bland et Altman des formules d'estimation du mDFG**



*Les nuages de points sont présentés avec le biais moyen (pointillés centraux) et l'intervalle de 95% des valeurs (pointillés larges).*

### **Discordances de classement suivant le niveau de DFG**

Sur l'ensemble des patients, les proportions par niveau de **mDFG** étaient respectivement de 40%, 35%, 10%, 5%, 8% et 2% pour les stades > 90 ml/min, 60-89 ml/min, 45-59 ml/min, 30-44 ml/min, 15-29 ml/min et < 15 ml/min.

Les tables de contingence sont présentées dans la Table 4 (sélection non exhaustive).

Les formules désindexées à la surface corporelle réelle ont tendance à surestimer le DFG mesuré et à surclasser les patients par rapport à leur DFG réel. Avec les formules désindexées à la surface corporelle idéale, les erreurs de stade sont principalement d'un seul stade (plutôt en surestimation).

Sur les 3 patients avec un **mDFG** < 15 ml/min, aucune des formules d'estimation n'a été capable de classer correctement > 1 patient.

**Table 4 : Tables de contingence du DFG selon la méthode d'évaluation**

DFG (ml/min)		mDFG						Total
		> 90	60-89	45-59	30-44	15-29	<15	
CKD-EPI <sub>i</sub>	> 90	62	21	1	0	0	0	84
	60-89	14	39	6	0	0	0	59
	45-59	0	7	10	2	0	0	19
	30-44	0	0	3	7	4	0	14
	15-29	0	0	0	1	11	2	14
	<15	0	0	0	0	1	1	2
<b>Total</b>		76	67	20	10	16	3	192

Pourcentage de patients bien classés	82%	58%	50%	70%	69%	33%
--------------------------------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----

DFG (ml/min)		mDFG						Total
		> 90	60-89	45-59	30-44	15-29	<15	
MDRD <sub>i</sub>	> 90	49	16	0	0	0	0	65
	60-89	27	40	6	0	0	0	73
	45-59	0	9	10	2	0	0	21
	30-44	0	2	4	7	4	0	17
	15-29	0	0	0	1	11	2	14
	<15	0	0	0	0	1	1	2
<b>Total</b>		76	67	20	10	16	3	192

Pourcentage de patients bien classés	64%	60%	50%	70%	69%	33%
--------------------------------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----

DFG (ml/min)		mDFG						Total
		> 90	60-89	45-59	30-44	15-29	<15	
FAS <sub>i</sub>	> 90	72	28	1	0	0	0	101
	60-89	4	34	6	1	0	0	45
	45-59	0	5	11	3	1	0	20
	30-44	0	0	2	6	5	0	13
	15-29	0	0	0	0	10	3	13
	<15	0	0	0	0	0	0	0
<b>Total</b>		76	67	20	10	16	3	192

Pourcentage de patients bien classés	95%	51%	55%	60%	63%	0%
--------------------------------------	-----	-----	-----	-----	-----	----

DFG (ml/min)		mDFG						Total
		> 90	60-89	45-59	30-44	15-29	<15	
CKD-EPI <sub>r</sub>	> 90	75	41	3	0	0	0	119
	60-89	1	22	10	1	0	0	34
	45-59	0	4	7	7	0	0	18
	30-44	0	0	0	2	8	0	10
	15-29	0	0	0	0	8	2	10
	<15	0	0	0	0	0	1	1
<b>Total</b>		76	67	20	10	16	3	192

Pourcentage de patients bien classés	99%	33%	35%	20%	50%	33%
--------------------------------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----

## Performances de la formule CKD-EPIi selon le grade d'obésité et le sexe (Table 5 et 6)

Les performances du **CKD-EPIi** sont similaires peu importe le grade d'obésité avec un P30 à 90.1%, 96.6% et 90.6% pour les grades 1, 2 et 3, respectivement. Ces résultats suggèrent la fiabilité de cette formule quel que soit l'indice de masse corporelle des patients.

De même, le sexe ne semble pas influencer les performances de cette formule.

**Table 5 : Performances du CKD-EPIi pour estimer le mDFG selon le niveau d'obésité**

Obésité	Grade 1	Grade 2	Grade 3
n	81	58	53
mDFG en ml/min	73,7 (52,4-86,2)	90,1 (62-108,4)	101,3 (73,9-122,7)
CKD-EPIi en ml/min	70,4 (50,7-88,1)	91,8 (68,3-105,1)	100,9 (81,4-112,7)
Biais absolu moyen	0,8 (-2,2 - 3,8)	-1,9 (-5,7 - 2)	-4,7 (-9,5 - 0,1)
Biais relatif moyen	15 (12,5 - 17,6)	13 (10,1 - 15,9)	15,5 (11,7 - 19,4)
Précision	15,2	13,5	21,2
P30	90,1 (81,7 - 94,9)	96,6 (88,3 - 99,4)	90,6 (79,7 - 95,9)
P10	39,5 (29,6 - 50,4)	53,4 (40,8 - 65,7)	41,5 (29,3 - 54,9)

Biais absolu = CKD-EPIi - mDFG

Biais relatif = (CKD-EPIi - mDFG)/mDFG

Biais relatif moyen : moyenne des valeurs absolues des biais relatifs

P30 : pourcentage des estimations  $\pm$  30% du mDFG

P10 : pourcentage des estimations  $\pm$  10% du mDFG

DFG : médiane (Q1-Q3)

Biais absolu en ml/min (IC95%)

Biais relatif en % (IC95%)

Précision en ml/min

P30 en % (IC95%)

P10 en % (IC95%)

Grade 1 : IMC 30-34,9 kg/m<sup>2</sup>

Grade 2 : IMC 35-39,9 kg/m<sup>2</sup>

Grade 3 : IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>

**Table 6 : Performances du CKD-EPIi pour estimer le mDFG selon le sexe**

	Homme	Femme
n	55	137
mDFG en ml/min	82 (64-99,9)	82,4 (57,5-104,1)
CKD-EPIi en ml/min	71,8 (57,9-103,4)	87,9 (57,7-104,1)
Biais absolu moyen	-4,2 (-8,4 - 0)	-0,5 (-3 - 2)
Biais relatif moyen	13,6 (10,8 - 16,5)	14,9 (12,8 - 17,1)
Précision	15,2	13,5
P30	90,9 (80,4 - 96,1)	92,7 (87,1 - 96)
P10	47,3 (34,7 - 60,2)	43,1 (35,1 - 51,4)

Biais absolu = CKD-EPIi - mDFG

Biais relatif = (CKD-EPIi - mDFG)/mDFG

Biais relatif moyen : moyenne des valeurs absolues des biais relatifs

P30 : pourcentage des estimations  $\pm$  30% du mDFG

P10 : pourcentage des estimations  $\pm$  10% du mDFG

DFG : médiane (Q1-Q3)

Biais absolu en ml/min (IC95%)

Biais relatif en % (IC95%)

Précision en ml/min

P30 en % (IC95%)

P10 en % (IC95%)

**Diagnostic des patients avec hyperfiltration glomérulaire selon la formule CKD-EPIi (Table 7)**

9 patients répondaient à notre définition de l'hyperfiltration glomérulaire (DFG > 135 ml/min) avec un **mDFG** médian de 146,2 ml/min.

Sur ces patients, seul 1 patient répondait aussi à la définition avec la formule **CKD-EPIi**. Ce résultat souligne le fait que les formules d'estimation sont probablement déficientes pour diagnostiquer correctement les sujets avec une hyperfiltration glomérulaire.

**Table 7 : Comparaison du diagnostic d'hyperfiltration glomérulaire avec le CKD-EPIi par rapport au DFG mesuré**

<b>Patient N°</b>	<b>mDFG (ml/min)</b>	<b>CKD-EPIi (ml/min)</b>
1	154,7	126,1
2	173,9	123,6
3	146,2	148,2
4	163,4	124,2
5	138,3	109,3
6	145,2	128,4
7	135,7	121,8
8	157,0	133,7
9	141,1	117,5

Diagnostic d'hyperfiltration glomérulaire	Oui
	Non

Hyperfiltration glomérulaire : DFG > 135 ml/min

DFG : débit de filtration glomérulaire

**mDFG** : DFG mesuré non indexé

**CKD-EPIi** : CKD-EPI désindexé à la surface corporelle idéale



## Dépistage des patients avec maladie rénale chronique selon la formule CKD-EPI<sub>i</sub> (Table 7)

Avec le DFG mesuré, 83 patients répondaient à notre définition de la maladie rénale chronique (DFG < 60 ml/min et/ou albuminurie > 3mg/mmol). L'hématurie isolée n'a pas été retenue dans notre définition devant son caractère très aspécifique de la maladie rénale chronique (58% des patients avec une hématurie isolée étaient des femmes de moins de 50 ans, potentiellement en période de menstruations).

Sur ces 83 patients, la formule **CKD-EPI<sub>i</sub>** en a identifié 54 (65%). Trente-quatre de ces 54 patients était classé dans cette catégorie seulement parce qu'ils présentaient une albuminurie > 3 mg/mmol (DFG > 60 ml/min avec le **mDFG** et le **CKD-EPI<sub>i</sub>**). Parmi les 109 sujets sains, aucun n'a été mal classé (aucun n'a été étiqueté avec une MRC alors qu'il n'en avait pas).

Avec ce seuil de 60 ml/min, la formule **CKD-EPI<sub>i</sub>** a donc des difficultés à identifier 35% des patients obèses une maladie rénale chronique. A l'inverse, elle semble permettre de retrouver tous les sujets sains. Elle est donc très spécifique (100%) mais peu sensible (65%). La valeur prédictive positive est de 100% tandis que la valeur prédictive négative est de 79%.

**Table 7 : Comparaison du dépistage de maladie rénale chronique avec le CKD-EPI<sub>i</sub> par rapport au DFG mesuré**

DFG < 60 ml/min et/ou Albuminurie > 3mg/mmol		Selon mDFG		Total
		Oui	Non	
Selon CKD-EPI <sub>i</sub>	Oui	54	0	54
	Non	29	109	138
Total		83	109	192

DFG : débit de filtration glomérulaire

mDFG : DFG mesuré non indexé

CKD-EPI<sub>i</sub> : CKD-EPI désindexé à la surface corporelle idéale

## 4) DISCUSSION

Nos résultats indiquent que la formule CKD-EPI corrigée par la surface corporelle théorique calculée selon le poids idéal de la formule Lorentz est la plus performante pour estimer le DFG des patients obèses réunionnais. L'utilisation de cette formule pour apprécier la fonction rénale de ces patients semble acceptable puisque ses performances sont supérieures à celle de la formule CKD-EPI dans la population générale. En revanche, l'utilisation de la surface corporelle réelle de l'obèse augmente les écarts (donc l'erreur) entre DFG mesuré (notre référence) et DFG estimé.

Le P30 de la formule **CKD-EPI<sub>i</sub>** est supérieur au CKD-EPI dans la population générale. Il est rare d'observer des valeurs supérieures à 90% dans les études de développement de formules. Cependant, certains auteurs<sup>33</sup> estiment que pour qu'une méthode de mesure biologique soit satisfaisante, elle doit avoir un P10 > 90%. Ceci est loin d'être le cas pour les formules d'estimation du DFG et doit donc nous rappeler les limites d'utilisation de l'estimation du DFG basée sur la créatininémie.

Deux publications de l'équipe de Sandrine Lemoine de Lyon se sont intéressées plus spécifiquement à l'évaluation de la fonction rénale chez le sujet obèse à partir de reprise rétrospective de mesure de DFG dans cette population. La première étude<sup>50</sup> de 2014 chez 209 patients obèses a comparé le CKD-EPI au DFG mesuré (par clairance urinaire de l'inuline ou clairance plasmatique du iohexol) non indexé, puis indexé soit à la surface corporelle avec le poids réel, soit à la surface corporelle avec le poids idéal de Lorentz. Ils ont ainsi montré que le CKD-EPI était plus proche du DFG mesuré non indexé (P30 à 78%) et du DFG indexé à la surface corporelle idéale (P30 à 84%) que du DFG mesuré indexé à la surface corporelle réelle (P30 à 72%). Par ailleurs, le CKD-EPI avait un biais absolu moyen plus proche de 0 que MDRD chez le patient obèse en comparaison au DFG mesuré non indexé (mais cette variable seule ne suffit pas pour conclure sur la performance d'une formule par rapport à l'autre comme nous l'avons vu plus haut).

La deuxième étude<sup>56</sup> de 2016, chez 706 patients dont l'IMC était supérieure à 35 kg/m<sup>2</sup>, avait pour objectif de comparer plusieurs formules (MDRD, CKD-EPI notamment) au DFG mesuré

(mêmes méthodes de mesure que la première étude) avec une évaluation plus spécifique de l'impact des comorbidités sur les performances (âge, sexe, IMC, etc). Ils ont mis en évidence que le CKD-EPI désindexé à la SC selon le poids réel était significativement meilleur (P30 à 78%) que le MDRD désindexé à la SC selon le poids réel (P30 à 75%) pour estimer le DFG non indexé. L'analyse des performances (CKD-EPI désindexé à la SC réelle contre DFG mesuré non indexé) par sous-groupe d'obésité avait retrouvé un meilleur P30 pour le grade 2 (80%) par rapport au grade 3 (73%). Il n'existait pas de différence selon le sexe, l'antécédent de diabète et d'hypertension.

Nos résultats, à savoir les bonnes performances du **CKD-EPI<sub>i</sub>** pour estimer le DFG mesuré non indexé, sont cohérents avec ceux des études menées précédemment par Lemoine et al.<sup>50,56</sup>. Comparer le CKD-EPI au DFG mesuré (**mDFG**) indexé à la surface corporelle idéale (**SC<sub>i</sub>**) revient à comparer le **CKD-EPI<sub>i</sub>** au DFG mesuré non indexé car la relation mathématique entre les variables est inverse : **mDFG** indexé à la SC idéale = **mDFG** x 1,73 / **SC<sub>i</sub>** tandis que **CKD-EPI<sub>i</sub>** = CKD-EPI x **SC<sub>i</sub>** / 1,73. Le fait d'obtenir une amélioration de l'estimation du DFG en utilisant une surface corporelle théorique (corrigée de l'obésité) plutôt que réelle (prenant en compte l'obésité) dans deux échantillons d'ethnies différentes (blanche européenne de Lyon et mixte de la Réunion) implique que la distorsion des résultats liée au poids est supérieure à la distorsion liée à l'appartenance ethnique (la cause de cette dernière étant souvent attribuée, mais sans certitude, à la différence possible de masse musculaire inter-ethnique).

Nous sommes relativement étonnés de pouvoir obtenir une formule avec de bonnes performances dans notre sous-population qui avait pourtant deux discordances par rapport aux populations chez qui les formules ont été développées, à savoir une discordance liée à l'indice de masse corporelle et une discordance d'ethnie.

Ce travail est le premier à notre connaissance à considérer le DFG mesuré non indexé comme gold standard avec comme objectif de s'en approcher. Lemoine<sup>50</sup> avait pris le parti d'évaluer quel gold standard était réellement approché par le CKD-EPI et non de définir une variable de référence au préalable. Cette approche est pour nous discutable car elle peut donner l'impression que les formules d'estimation orientent vers la valeur référence à utiliser alors qu'au contraire, la définition de la valeur référence devrait être préliminaire à toute démarche d'estimation.

Dans les études qui se sont intéressées aux précisions des formules d'estimation, le gold standard est le DFG mesuré indexé à la surface réelle (dont nous avons vu en introduction le bien-fondé discutable). Cela pose un problème de légitimité des formules chez les sujets obèses puisqu'elles semblent avoir été développées pour s'approcher d'une variable peu pertinente dans cette sous-population. Il s'agit d'un point qui est rarement discuté dans la littérature, tant le DFG mesuré indexé à la surface corporelle réelle est peu remis en question<sup>26</sup>. Comme nous l'avons vu en introduction, indexer le DFG mesuré à la surface corporelle réelle peut amener à des valeurs de DFG sans rationnel scientifique chez le sujet obèse. Le DFG mesuré indexé à la surface corporelle selon le poids réel peut être artificiellement abaissé par l'élévation de surface corporelle pathologique sans lien direct avec le DFG. Pourtant, dans les études cherchant la formule d'estimation idéale chez les patients obèses, la variable de référence est le DFG mesuré indexé à la surface corporelle réelle. La formule pourra avoir les meilleures performances imaginables, elle n'aura pas d'utilité si elle estime un gold standard incohérent.

Malgré l'amélioration de l'estimation obtenue par la correction pour un poids idéal théorique, le dépistage précoce de la MRC chez le patient obèse, en particulier réunionnais, semble difficile à réaliser en l'absence de mesure vraie du DFG. En effet, la formule **CKD-EPI** n'est pas très sensible mais très spécifique. Ainsi 35% des patients obèses atteints de MRC ne seront pas dépistés par la combinaison **CKD-EPI** et albuminurie sur échantillon.

Par ailleurs, 9 patients de notre population étaient identifiés par la mesure comme ayant une hyperfiltration. Cependant, l'utilisation du **CKD-EPI** n'a permis d'identifier qu'un seul de ces cas. Clerte et al.<sup>57</sup> avait déjà mis en évidence ce problème : sur 7 patients obèses présentant une hyperfiltration avant chirurgie bariatrique, les formules MDRD et CKD-EPI n'avaient pu en identifier seulement 1 et 0, respectivement (hyperfiltration définie par un DFG mesuré par iohexol > 120 ml/min). L'indexation à la surface corporelle réelle est connue pour induire chez les patients obèses une différence importante entre la valeur de DFG en ml/min et celle indexée en ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Chez les sujets hyperfiltrants, cette différence peut être assez importante pour faire passer la valeur sous le seuil qui définirait l'hyperfiltration glomérulaire (seuil non défini dans la littérature pour rappel). *Par exemple, un sujet obèse avec un DFG mesuré à 150 ml/min aura une valeur indexée rendue à 120 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.* Ces éléments montrent que l'utilisation de la surface corporelle selon le poids réel doit être

proscrite dans l'identification précise des sujets hyperfiltrants. Néanmoins, dans notre travail, la SC réelle n'intervient pas dans le **CKD-EPI** et nous observons tout de même une tendance de cette formule d'estimation à abaisser le DFG sous notre seuil d'hyperfiltration glomérulaire.

Notre définition de l'hyperfiltration glomérulaire reprend le seuil médian de la plupart des études<sup>12</sup> sur le sujet. Néanmoins, avec un seuil fixe, on ne considère pas la décroissance physiologique du DFG avec l'âge. *Par exemple, on pourrait considérer qu'un patient de 70 ans avec un DFG à 120 ml/min est hyperfiltrant car il est au dessus de la normale de DFG pour son âge et son sexe.*

On rappellera enfin que le caractère pronostique de l'hyperfiltration glomérulaire chez le sujet obèse est débattu (cf introduction). Les études de cohorte prospectives sont encore manquantes. La littérature actuelle sur le sujet ne permet pas d'affirmer s'il existe un intérêt ou non à dépister les patients avec une hyperfiltration glomérulaire.

Nous avons ensuite évalué si la formule **CKD-EPI** nous permettait de classer correctement les sujets obèses atteints de MRC selon les stades définis par les recommandations KDIGO. L'erreur de stade était d'amplitude faible (1 stade dans la grande majorité des cas) mais était relativement fréquente pour certains stades de DFG (50% de patients mal classés pour le stade G3a par exemple). Ces données soulignent la discordance entre les performances statistiques brutes considérées satisfaisantes des formules (biais, P30) et l'importance des erreurs de classement en pratique clinique.

Comme indiqué précédemment, les valeurs de DFG indexées à une SC à 1,73m<sup>2</sup>, sont inadaptées chez les sujets obèses, surtout avec l'utilisation de la surface corporelle réelle. Néanmoins, la classification internationale KDIGO en stade de la maladie rénale chronique nécessite une valeur de DFG indexée. Une des solutions proposées qui semble la plus cohérente serait d'indexer le DFG à la surface corporelle idéale<sup>50</sup>.

Dans ce travail, nous avons choisi de tester la pertinence de différentes formules proposées pour l'estimation du DFG à partir de la valeur de créatininémie. CKD-EPI et MDRD ont été analysées car ce sont les formules actuellement recommandées par les sociétés savantes internationales. Nous avons pris le parti de ne pas utiliser le facteur correctif ethnique de ces formules, tant il est discuté (cf plus bas) et difficile d'utilisation (le seuil de phototype pour l'utiliser étant très subjectif). Comme nous l'avons vu en introduction, FAS a

été développée selon une approche différente avec un facteur correctif de la créatinine déterminable dans chaque population d'ethnie différente. Le facteur correctif pour notre population n'est pas celui d'une seule ethnie car notre population réunionnaise est pluriethnique. MCQ a été développé avec un pool de sujets sains associé à des patients avec une maladie rénale chronique et était donc supposé avoir de bonnes performances quelque soit le niveau de DFG. Dans notre échantillon, ses performances étaient tout de même inférieures aux formules recommandées et par ailleurs, la dispersion des biais était plus importante pour les DFG > 60 ml/min (cf Bland et Altman correspondant figure 3). EL-MINIA intègre la surface corporelle réelle dans sa formule ce qui aurait pu avoir un intérêt chez le patient obèse. Les performances retrouvées sont satisfaisantes (P30 du **EL-MINIA***i* non significativement inférieur au **CKD-EPI***i*). On rappellera que cette formule a été développée dans une population égyptienne, théoriquement loin de la nôtre sur le plan ethnique, sans que cela ait eu une incidence majeure sur ses performances. Enfin, nous avons sélectionné la formule AASK, développée spécifiquement pour les patients afro-américains ce qui pouvait s'approcher en partie du caractère ethnique de notre population mais cette formule a été la plus faible pour estimer le DFG mesuré. Peu importe la formule utilisée, la désindexation à la surface corporelle selon le poids idéal apporte une amélioration des performances dans l'approche du DFG mesuré non indexé. On pourrait ainsi se questionner sur l'intérêt de l'utilisation de cet ajustement dans la population générale.

Concernant la formule d'estimation de la surface corporelle à utiliser, la plupart des études utilisent la formule de Dubois et Dubois<sup>44</sup> : c'est l'une des premières à avoir été développée et elle reste en vigueur malgré les formules plus récentes pour augmenter les performances dans l'estimation du DFG. On rappellera néanmoins qu'elle a été créée à partir de mesures chez seulement 11 patients dont 1 enfant et qu'elle a tendance à surestimer la SC chez l'obèse<sup>44</sup>.

L'extrapolation de ces résultats à une autre population est délicate : il n'existe pas réellement de « caractère ethnique réunionnais », il s'agirait plutôt d'un mélange ethnique relativement exhaustif de plusieurs populations (blanches européennes, africaines, asiatiques et indiennes). La possibilité d'extrapolation ethnique est subjective (pour la population réunionnaise, faut-il utiliser une formule développée à partir de sujets blancs européens ou afro-américain ?). Le caractère ethnique est supposé être le reflet de facteurs multiples (génétiques, environnementaux, etc) influençant la créatininémie. Il ne peut être résumé seulement à la couleur de peau ou le phototype. Une étude<sup>58</sup> de 2016 de 120 patients ivoiriens

a montré que le CKD-EPI sans la correction ethnique afro-américaine avait des meilleures performances que le CKD-EPI avec la correction (P30 à 93% contre 76% dans l'estimation du DFG mesuré par clairance plasmatique du iohexol). Enfin, il est légitime de se questionner sur les variations de compositions corporelles chez les sujets obèses d'ethnies différentes. Il n'existe pas de données accessibles pour savoir l'obésité réunionnaise est différente de l'obésité métropolitaine en terme de composition corporelle (proportion masse maigre/masse grasse, localisation de l'adiposité, etc).

Dans tous les cas, pour confirmer que l'utilisation de cette formule est la plus légitime, il nous manque une cohorte de validation externe (recalcul des performances avec le **CKD-EPI** dans un nouvel échantillon de sujets obèses). De plus, notre échantillon était relativement pauvre en patients avec un DFG abaissé (25% à < 60ml/min, 2% < 15 ml/min). Il serait intéressant de connaître les performances du **CKD-EPI** avec un plus grand nombre de patients dans ces catégories respectives.

Par ailleurs, nous avons tourné notre questionnement sur les performances des formules autour du dépistage de la maladie rénale chronique chez les patients obèses. Ces performances sont théoriquement valables dans le cadre du suivi. Néanmoins, elles mériteraient d'être approfondies avec des critères de jugement clinique permettant de juger si l'estimation du DFG seule permet de suivre efficacement l'évolution de la maladie rénale chronique chez les sujets obèses.

En conclusion, cette étude doit amener à considérer le DFG mesuré non indexé comme référence chez le sujet obèse dans les futures études. La désindexation des formules à la surface corporelle idéale selon le poids idéal de Lorentz doit être considérée par rapport à la surface corporelle réelle. A la Réunion, la mesure du DFG doit être favorisée chez tous les patients obèses bénéficiant d'un dépistage de la maladie rénale chronique. A défaut, le CKD-EPI désindexé à la surface corporelle idéale est la formule la plus performante.

## 5) REFERENCES

- [1] : Kovesdy, C. P., S. L. Furth, C. Zoccali, and World Kidney Day Steering Committee. 2017. "Obesity and Kidney Disease: Hidden Consequences of the Epidemic." *Can J KidneyHealth Dis* 4:2054358117698669. doi: 10.1177/2054358117698669.
- [2] : Santé Publique France. 2017. "Etude ESTEBAN 2014-2016 : Corpulence chez les adultes de 18 à 74 ans en 2015." <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2017/etude-esteban-2014-2016-chapitre-corpulence-stabilisation-du-surpoids-et-de-l-obesite-chez-l-enfant-et-l-adulte>.
- [3] : ARS Centre d'Observation et d'Analyses des Besoins en Santé. 2010. "Etat de santé de la population de La Réunion et de Mayotte – Océan Indien." [https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/DOSSIER\\_STAT\\_Etat\\_de\\_sante\\_Octobre2010\\_.pdf](https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/DOSSIER_STAT_Etat_de_sante_Octobre2010_.pdf).
- [4] : Hsu, C. Y., C. Iribarren, C. E. McCulloch, J. Darbinian, and A. S. Go. 2009. "Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up." *Arch Intern Med* 169 (4):342-50. doi: 10.1001/archinternmed.2008.605.
- [5] : National Clinical Guideline Centre. 2014. "Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care." <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182/evidence/full-guideline-pdf-191905165>.
- [6] : Stefansson VTN, Schei J, Solbu MD, Jenssen TG, Melsom T, Eriksen BO. Metabolic syndrome but not obesity measures are risk factors for accelerated age-related glomerular filtration rate decline in the general population. *Kidney Int*. 2018;93(5):1183–1190. doi:10.1016/j.kint.2017.11.012
- [7] : Xu, T., Z. Sheng, and L. Yao. 2017. "Obesity-related glomerulopathy: pathogenesis, pathologic, clinical characteristics and treatment." *Front Med* 11 (3):340-348. doi: 10.1007/s11684-017-0570-3.
- [8] : Hughson, M. D., W. E. Hoy, R. N. Douglas-Denton, M. A. Zimanyi, and J. F. Bertram. 2011. "Towards a definition of glomerulomegaly: clinical-pathological and



- methodological considerations." *Nephrol Dial Transplant* 26 (7):2202-8. doi: 10.1093/ndt/gfq688.
- [9] : Wolf, Gunter, Andreas Hamann, Dong Cheol Han, Udo Helmchen, Friedrich Thaiss, Fuad N. Ziyadeh, and Rolf A. K. Stahl. 1999. "Leptin Stimulates Proliferation and TGF- $\beta$  Expression in Renal Glomerular Endothelial Cells: Potential Role in Glomerulosclerosis1." *Kidney International* 56 (3): 860–72. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00626.x>.
- [10] : D'Agati, Vivette D., Avry Chagnac, Aiko P.J. de Vries, Moshe Levi, Esteban Porrini, Michal Herman-Edelstein, and Manuel Praga. 2016. "Obesity-Related Glomerulopathy: Clinical and Pathologic Characteristics and Pathogenesis." *Nature Reviews Nephrology* 12 (June): 453.
- [11] : Cassis LA, Police SB, Yiannikouris F, Thatcher SE. Local adipose tissue renin-angiotensin system. *CurrHypertens Rep*. 2008;10(2):93–98. doi:10.1007/s11906-008-0019-9
- [12] : Cachat, Francois, Christophe Combescure, Michel Cauderay, Eric Girardin, and HassibChehade. 2015. "A Systematic Review of Glomerular Hyperfiltration Assessment and Definition in the Medical Literature." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 10 (3):382-389. doi: 10.2215/cjn.03080314.
- [13] : Yang GK, Maahs DM, Perkins BA, Cherney DZI (2013) Renal Hyperfiltration and Systemic Blood Pressure in Patients with Uncomplicated Type 1 Diabetes Mellitus. *PLoS ONE* 8(7): e68908. doi:10.1371/journal.pone.0068908
- [14] : Sasson AN, Cherney DZI. Renal hyperfiltration related to diabetes mellitus and obesity in human disease. *World J Diabetes* 2012; 3(1): 1-6 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v3/i1/1.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v3.i1.1>
- [15] : Aygun, B., N. A. Mortier, M. P. Smeltzer, J. S. Hankins, and R. E. Ware. 2011b. "Glomerular hyperfiltration and albuminuria in children with sickle cell anemia." *PediatrNephrol* 26 (8):1285-90. doi: 10.1007/s00467-011-1857-2.

- [16] : Cornelis, T., A. Odutayo, J. Keunen, and M. Hladunewich. 2011. "The kidney in normal pregnancy and preeclampsia." *Semin Nephrol* 31 (1):4-14. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.10.002.
- [17] : Melsom, T., V. Nair, J. Schei, L. Mariani, V. T. N. Stefansson, J. L. Harder, T. G. Jenssen, M. D. Solbu, J. V. Norvik, H. Looker, W. C. Knowler, M. Kretzler, R. G. Nelson, and B. O. Eriksen. 2019. "Correlation Between Baseline GFR and Subsequent Change in GFR in Norwegian Adults Without Diabetes and in Pima Indians." *Am J Kidney Dis* 73 (6):777-785. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.11.011.
- [18] : Molitch, M. E., X. Gao, I. Bebu, I. H. de Boer, J. Lachin, A. Paterson, B. Perkins, A. K. Saenger, M. Steffes, B. Zinman, and Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. 2019. "Early Glomerular Hyperfiltration and Long-Term Kidney Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Experience." *Clin J Am SocNephrol* 14 (6):854-861. doi: 10.2215/CJN.14831218.
- [19] : Hall, J. E., J. M. do Carmo, A. A. da Silva, Z. Wang, and M. E. Hall. 2019. "Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links." *Nat Rev Nephrol* 15 (6):367-385. doi: 10.1038/s41581-019-0145-4.
- [20] : Seravalle, G., & Grassi, G. (2017). Obesity and hypertension. *Pharmacological Research*, 122( 1), 1857– 7. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.05.013>
- [21] : Choung, H. G., A. S. Bombback, M. B. Stokes, D. Santoriello, E. S. Campenot, I. Batal, G. S. Markowitz, and V. D. D'Agati. 2019. "The spectrum of kidney biopsy findings in patients with morbid obesity." *Kidney Int* 95 (3):647-654. doi: 10.1016/j.kint.2018.11.026.
- [22] : Official Journal of the International Society of Nephrology. 2013. "Kidney International Supplements : KDIGO 2013." [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf).
- [23] : Hill, N. R., S. T. Fatoba, J. L. Oke, J. A. Hirst, C. A. O'Callaghan, D. S. Lasserson, and F. D. Hobbs. 2016. "Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis." *PLoS One* 11 (7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765.

- [24] : Agence de la Biomédecine. 2016. "Rapport Rein." Agence de la Biomédecine. <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapportrein2016.pdf>.
- [25] : Weiner, D. E., M. Krassilnikova, H. Tighiouart, D. N. Salem, A. S. Levey, and M. J. Sarnak. 2009. "CKD classification based on estimated GFR over three years and subsequent cardiac and mortality outcomes: a cohort study." *BMC Nephrol* 10:26. doi: 10.1186/1471-2369-10-26.
- [26] : Delanaye, P., C. Mariat, E. Cavalier, and J. M. Krzesinski. 2009a. "[Indexing glomerular filtration rate for body surface area: myth and reality]." *NephrolTher* 5 (7):614-22. doi: 10.1016/j.nephro.2009.04.002.
- [27] : Rule, A. D., H. M. Gussak, G. R. Pond, E. J. Bergstralh, M. D. Stegall, F. G. Cosio, and T. S. Larson. 2004. "Measured and estimated GFR in healthy potential kidney donors." *Am J Kidney Dis* 43 (1):112-9.
- [28] : Klessens, C. Q., T. D. Woutman, K. A. Veraar, M. Zandbergen, E. J. Valk, J. I. Rotmans, R. Wolterbeek, J. A. Bruijn, and I. M. Bajema. 2016. "An autopsy study suggests that diabetic nephropathy is underdiagnosed." *Kidney Int* 90 (1):149-56. doi: 10.1016/j.kint.2016.01.023.
- [29] : Tonneijck, L., M. H. Muskiet, M. M. Smits, E. J. van Bommel, H. J. Heerspink, D. H. van Raalte, and J. A. Joles. 2017. "Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment." *J Am Soc Nephrol* 28 (4):1023-1039. doi: 10.1681/ASN.2016060666.
- [30] : Jesudason, D. R., and P. Clifton. 2012. "Interpreting different measures of glomerular filtration rate in obesity and weight loss: pitfalls for the clinician." *Int J Obes (Lond)* 36 (11):1421-7. doi: 10.1038/ijo.2011.242.
- [31] : Sharma, D., M. Hawkins, and M. K. Abramowitz. 2014. "Association of sarcopenia with eGFR and misclassification of obesity in adults with CKD in the United States." *Clin J Am Soc Nephrol* 9 (12):2079-88. doi: 10.2215/CJN.02140214.
- [32] : Cockcroft, D. W., and M. H. Gault. 1976. "Prediction of creatinine clearance from serum creatinine." *Nephron* 16 (1):31-41. doi: 10.1159/000180580.

- [33] : Porrini, E., P. Ruggenenti, S. Luis-Lima, F. Carrara, A. Jiménez, A. P. J. de Vries, A. Torres, F. Gaspari, and G. Remuzzi. 2019. "Estimated GFR: time for a critical appraisal." *Nat Rev Nephrol* 15 (3):177-190. doi: 10.1038/s41581-018-0080-9.
- [34] : Rognant, N., J. Bacchetta, and L. Juillard. 2013. "[Comparison of methods estimating a quantitative parameter: evaluation of the agreement]." *NephrolTher* 9 (2):92-7. doi: 10.1016/j.nephro.2012.09.007.
- [35] : Levey, A. S., J. P. Bosch, J. B. Lewis, T. Greene, N. Rogers, and D. Roth. 1999. "A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group." *Ann Intern Med* 130 (6):461-70. doi: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002.
- [36] : Stevens, L. A., J. Coresh, H. I. Feldman, T. Greene, J. P. Lash, R. G. Nelson, M. Rahman, A. E. Deysher, Y. L. Zhang, C. H. Schmid, and A. S. Levey. 2007. "Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population." *J Am SocNephrol* 18 (10):2749-57. doi: 10.1681/ASN.2007020199.
- [37] : Friedman, A. N., M. Strother, S. K. Quinney, S. Hall, S. M. Perkins, E. J. Brizendine, M. Inman, G. Gomez, Z. Shihabi, S. Moe, and L. Li. 2010. "Measuring the glomerular filtration rate in obese individuals without overt kidney disease." *Nephron ClinPract* 116 (3):c224-34. doi: 10.1159/000317203.
- [38] : Lewis, J., L. Agodoa, D. Cheek, T. Greene, J. Middleton, D. O'Connor, A. Ojo, R. Phillips, M. Sika, J. Wright, and African-American Study of Hypertension and Kidney Disease. 2001. "Comparison of cross-sectional renal function measurements in African Americans with hypertensive nephrosclerosis and of primary formulas to estimate glomerular filtration rate." *Am J Kidney Dis* 38 (4):744-53.
- [39] : Rule, A. D., T. S. Larson, E. J. Bergstralh, J. M. Slezak, S. J. Jacobsen, and F. G. Cosio. 2004. "Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease." *Ann Intern Med* 141 (12):929-37. doi: 10.7326/0003-4819-141-12-200412210-00009
- [40] : Levey, A. S., L. A. Stevens, C. H. Schmid, Y. L. Zhang, A. F. Castro, H. I. Feldman, J. W. Kusek, P. Eggers, F. Van Lente, T. Greene, J. Coresh, and CKD-EPI (Chronic

- Kidney Disease Epidemiology Collaboration). 2009. "A new equation to estimate glomerular filtration rate." *Ann Intern Med* 150 (9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
- [41] : Levey, A. S., L. A. Inker, and J. Coresh. 2014. "GFR estimation: from physiology to public health." *Am J Kidney Dis* 63 (5):820-34. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.12.006.
- [42] : Michels, W. M., D. C. Grootendorst, M. Verduijn, E. G. Elliott, F. W. Dekker, and R. T. Krediet. 2010. "Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size." *Clin J Am Soc Nephrol* 5 (6):1003-9. doi: 10.2215/CJN.06870909.
- [43] : El-Minshawy, O. M., and E. El-Bassuoni. 2012. "Validation of El-Minia equation for estimation of glomerular filtration rate in different stages of chronic kidney disease." *Iran J Kidney Dis* 6 (4):262-8.
- [44] : Du Bois, D. 1989. "A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known." *Nutrition* 5:303-313.
- [45] : Pottel, H., L. Hoste, L. Dubourg, N. Ebert, E. Schaeffner, B. O. Eriksen, T. Melsom, E. J. Lamb, A. D. Rule, S. T. Turner, R. J. Glassock, V. De Souza, L. Selistre, C. Mariat, F. Martens, and P. Delanaye. 2016. "An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum." *Nephrol Dial Transplant* 31 (5):798-806. doi: 10.1093/ndt/gfv454.
- [46] : Geddes, Colin C., YookMun Woo, and Stefan Brady. 2007. "Glomerular filtration rate—what is the rationale and justification of normalizing GFR for body surface area?" *Nephrology Dialysis Transplantation* 23 (1):4-6. doi: 10.1093/ndt/gfm662.
- [47] : McIntosh JF, Moëller R, Van Slycke DD. Studies on urea excretions. III. The influence of body size on urea output. *J Clin Invest* 1928;6:467—83
- [48] : Verbraecken, J., P. Van de Heyning, W. De Backer, and L. Van Gaal. 2006. "Body surface area in normal-weight, overweight, and obese adults. A comparison study." *Metabolism* 55 (4):515-24. doi: 10.1016/j.metabol.2005.11.004.

- [49] : Navaneethan, S. D., S. K. Malin, S. Arrigain, S. R. Kashyap, J. P. Kirwan, and P. R. Schauer. 2015. "Bariatric surgery, kidney function, insulin resistance, and adipokines in patients with decreased GFR: a cohort study." *Am J Kidney Dis* 65 (2):345-7. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.09.018.
- [50] : Lemoine, S., F. Guebre-Egziabher, F. Sens, M. S. Nguyen-Tu, L. Juillard, L. Dubourg, and A. Hadj-Aissa. 2014. "Accuracy of GFR estimation in obese patients." *Clin J Am SocNephrol* 9 (4):720-7. doi: 10.2215/CJN.03610413.
- [51] : Lorentz, Friedrich H. 1929. "Der konstitutionsindex der frau." *Journal of Molecular Medicine* 8 (16):734-736.
- [52] : Peterson, C. M., Thomas, D. M., Blackburn, G. L., & Heymsfield, S. B. (2016). Universal equation for estimating ideal body weight and body weight at any BMI. *The American journal of clinical nutrition*, 103(5), 1197–1203. doi:10.3945/ajcn.115.121178
- [53] : Levey, A. S., and H. Kramer. 2010. "Obesity, glomerular hyperfiltration, and the surface area correction." *Am J Kidney Dis* 56 (2):255-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.06.005.
- [54] : Chang, Alex R et al. "Kidney Function in Obesity-Challenges in Indexing and Estimation." *Advances in chronic kidney disease* vol. 25,1 (2018): 31-40. doi:10.1053/j.ackd.2017.10.007
- [55] : Vlasschaert, C., S. Thibodeau, and M. S. Parmar. 2019. "De-indexed estimated glomerular filtration rates: A simple step towards improving accuracy of drug dosing of renally excreted medications in moderate to severe obesity." *Nephrology (Carlton)*.doi: 10.1111/nep.13621.
- [56] : Brunelle, Charlotte, Sandrine Lemoine, Caroline Pelletier, Laurent Juillard, Laurence Dubourg, and FitsumGuebre-Egziabher. 2016. "MEASURED AND ESTIMATED GFR IN SEVERELY AND MORBIDELY OBESE PATIENTS: EFFECTS OF AGE, BMI AND DIABETIC STATUS." *Nephrology Dialysis Transplantation* 31 (suppl\_1):i160-i160. doi: 10.1093/ndt/gfw163.01.

- [57] : Clerte, M., S. Wagner, C. Carette, A. Brodin-Sartorius, É Vilaine, J. C. Alvarez, E. Abe, C. Barsamian, S. Czernichow, and Z. A. Massy. 2017. "The measured glomerular filtration rate (mGFR) before and 6 months after bariatric surgery: A pilot study." *Nephrol Ther* 13 (3):160-167. doi: 10.1016/j.nephro.2016.10.002.
- [58] : Sagou Yayo, É, M. Aye, J. L. Konan, A. Emième, M. L. Attoungbre, A. Gnionsahé, É Cavalier, D. Monnet, and P. Delanaye. 2016. "[Inadequacy of the African-American ethnic factor to estimate glomerular filtration rate in an African general population: Results from Côte d'Ivoire]." *NephrolTher* 12 (6):454-459. doi: 10.1016/j.nephro.2016.03.006.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



**Introduction:** Les patients obèses sont à risque de maladie rénale chronique (MRC). Le dépistage des sujets atteints nécessite le recours à l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG). Les formules d'estimation développées dans la population générale ont été insuffisamment évaluées chez les sujets obèses. Dans la population générale réunionnaise, les formules ont des performances inférieures à celles dans la population blanche européenne.

**Méthode:** Nous avons comparé les performances de 6 formules d'estimation du DFG chez 192 sujets obèses réunionnais au DFG mesuré par clairance urinaire du  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ . Le résultat obtenu avec chaque formule a été normalisé pour la surface corporelle (SC) calculée selon la formule de DuBois en utilisant soit le poids réel, soit le poids idéal théorique. Les biais absolus, relatifs, la précision, le P30 et le P10 ont été calculés. La formule la plus performante a été évaluée pour la stratification des patients par niveau de DFG, ainsi que pour le dépistage de la MRC ou de l'hyperfiltration glomérulaire (DFG > 135 ml/min).

**Résultats:** La formule CKD-EPI désindexée à la SC selon le poids idéal de Lorentz (**CKD-EPI<sub>i</sub>**) présentait les meilleures performances (biais absolu moyen de -1,5 ml/min, biais relatif moyen de 15%, précision de 15 ml/min et P30 de 92%). Les performances des formules désindexées à la SC selon le poids réel étaient toutes inférieures à celles désindexées à la SC selon le poids idéal. Le **CKD-EPI<sub>i</sub>** avait une valeur prédictive positive de 100% et une valeur prédictive négative de 79% dans le dépistage de la MRC (DFG < 60 ml/min et/ou albuminurie > 3 mg/mmol). Le **CKD-EPI<sub>i</sub>** a identifié 11% des sujets avec hyperfiltration glomérulaire.

**Conclusion:** La formule CKD-EPI désindexée à la SC selon le poids idéal de Lorentz est la meilleure formule d'estimation du DFG dans la population obèse réunionnaise et ses performances sont équivalentes à celles des formules déjà validées dans la population française métropolitaine.

#### **Performance of formulas for estimating glomerular filtration rate in obese patients from Reunion Island**

**Introduction:** Obesity is associated with a higher risk of chronic kidney disease (CKD). Adequate estimation of glomerular filtration rate (GFR) is necessary to identify affected patients. Formulas are not validated in patients with body mass index > 30 kg/m<sup>2</sup>. In the general population of Reunion Island, the performances of formulas are lower than in the European population.

**Methods:** We compared performances of 6 formulas with not indexed measured GFR in 192 reunion obese patients (by  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  urinary clearance). Each formulas was deindexed to either body surface area (BSA) calculated using real body weight or using Lorentz ideal body weight. Mean bias, precision and accuracy were calculated. Best formula was assessed for each GFR level, and characterized in CKD diagnosis and glomerular hyperfiltration (GFR > 135 ml/min) diagnosis.

**Results:** Deindexed by BSA using ideal body weight CKD-EPI (**CKD-EPI<sub>i</sub>**) showed the best performances (absolute bias = -1.5 ml/min, relative bias = 15%, precision = 15 ml/min and accuracy 30 = 92%). Deindexed by BSA using real body weight formula's performances were all inferior to deindexed by BSA using ideal body weight formula's performances. **CKD-EPI<sub>i</sub>**'s positive predictive value for CKD diagnosis was 100% whereas negative predictive value was 79% (CKD defined by GFR < 60 ml/min and/or albuminuria > 3 mg/mmol). **CKD-EPI<sub>i</sub>** identified only 11% of patients with glomerular hyperfiltration.

**Conclusion:** Deindexed by BSA using ideal body weight CKD-EPI is the best formula in estimation of non-indexed measured GFR in reunion obese patients. Its performances are equivalent to validated formulas in general population.

**Mots clés:** débit de filtration glomérulaire, obésité, maladie rénale chronique, formule d'estimation, Réunion

**Discipline:** Néphrologie

**UFR Santé de Bordeaux**

146 Rue Léo Saignat 33076 Bordeaux

**Service d'Explorations Fonctionnelles Rénales du CHU de Saint Denis de la Réunion**

Allée des Topazes, 97400 Saint Denis, La Réunion