

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2019

2019 TOU3 1523

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Emilie ARNAUD**

le 29 Mars 2019

**ESTIMATION DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE CHEZ LES PATIENTS  
DE REANIMATION SOUS ASSISTANCE CIRCULATOIRE EXTRA-CORPORELLE :  
FORMULES D'ESTIMATION VERSUS CLAIRANCE MESUREE DE LA CREATININE  
ETUDE CREA ECMO**

Directeur de thèse : Dr Stéphanie RUIZ

**JURY**

Monsieur le Professeur Olivier FOURCADE

Président

Monsieur le Professeur Vincent MINVILLE

Assesseur

Monsieur le Professeur Thomas GEERAERTS

Assesseur

Monsieur le Docteur Jean-Marie CONIL

Assesseur

Madame le Docteur Stéphanie RUIZ

Suppléant



**TABLEAU du PERSONNEL HU**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier Toulouse III**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2018**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHE Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABSAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-GUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHE Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHE Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PAGES B.
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIG Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROGUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VAYSSÉ Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		

**Professeurs Émérites**

Professeur ADER Jean-Louis  
 Professeur ALBAREDE Jean-Louis  
 Professeur ARBUS Louis  
 Professeur ARLET-GUAU Elisabeth  
 Professeur BOCCALON Henri  
 Professeur BONEU Bernard  
 Professeur CARATERO Claude  
 Professeur CHAMONTIN Bernard  
 Professeur CHAP Hugues  
 Professeur CONTÉ Jean  
 Professeur COSTAGLIOLA Michel  
 Professeur DABERNAT Henri  
 Professeur FRAYSSE Bernard  
 Professeur DELISLE Marie-Bernadette  
 Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard  
 Professeur JOFFRE Francis

Professeur LARENG Louis  
 Professeur LAGARRIGUE Jacques  
 Professeur LARENG Louis  
 Professeur LAURENT Guy  
 Professeur LAZORTHE Yves  
 Professeur MAGNAVAL Jean-François  
 Professeur MANELFE Claude  
 Professeur MASSIP Patrice  
 Professeur MAZIERES Bernard  
 Professeur MOSCOVICI Jacques  
 Professeur MURAT  
 Professeur ROGUE-LATRILLE Christian  
 Professeur SALVAYRE Robert  
 Professeur SARRAMON Jean-Pierre  
 Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1 <sup>ère</sup> classe		P.U. - P.H. 2 <sup>ème</sup> classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. BONNEVILLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. BRAGGAT David	Neurologie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies Infectieuses, maladies tropicales
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie		
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	<b>P.U. Médecine générale</b>	
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MESTHÉ Pierre	
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. OUSTRIC Stéphane	
M. GAME Xavier	Urologie		
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	<b>Professeur Associé Médecine générale</b>	
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. ABITTEBOUL Yves	
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique	M. POUTRAIN Jean-Christophe	
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale		
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition	<b>Professeur Associé en Neurologie</b>	
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	Mme PAVY-LE TRAON Anne	
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAVAUD Bernard	Urologie		
M. MANGAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHACHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie		
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie infantile		
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie		

# FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1 <sup>ère</sup> classe		P.U. - P.H. 2 <sup>ème</sup> classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. BERRY Antoine	Parasitologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-entérologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. GOUDY Pierre	Endocrinologie	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. YSEBAERT Loïc	Hématologie
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie	<b>P.U. Médecine générale</b>	
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation	<b>Professeur Associé de Médecine Générale</b>	
M. OTAL Philippe	Radiologie	M. BOYER Pierre	
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile	M. STILLMUNKES André	
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie	<b>Professeur Associé en Pédiatrie</b>	
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale	Mme CLAUDET Isabelle	
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Eile (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIÈRE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

**M.C.U. - P.H.**

**M.C.U. - P.H.**

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myrtam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAINAG Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibaut	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSÉ Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique
<b>M.C.U. Médecine générale</b>	
M. BRILLAC Thierry	
Mme DUPOUY Julie	

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
<b>M.C.U. Médecine générale</b>	
M. BISMUTH Michel	
Mme ESCOURROU Brigitte	

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BIREBENT Jordan  
Dr BOURGEOIS Odile  
Dr CHICOULAA Bruno

Dr FREYENS Anne  
Dr IRI-DELAHAYE Motoko  
Dr LATROUS Lella

## REMERCIEMENTS

- **Aux MEMBRES du JURY :**

**A Madame le Docteur RUIZ :** Stéphanie tu m'as menée vers ce projet avec fermeté, patience et délicatesse. Tu restes un modèle professionnel pour moi, toujours disponible pour mes questions et d'une efficacité redoutable. Je ne te remercierai jamais assez pour m'avoir permise de présenter cette thèse et pour ta spontanéité.

**A Monsieur le Professeur FOURCADE :** Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse et je vous en remercie. Vous m'avez permis de découvrir la NeuroRéanimation malgré moi, je vous en ai voulu quelques instants, aujourd'hui je vous en remercie. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

**A Monsieur le Professeur MINVILLE :** Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury et je vous en remercie. Je suis fière de vous montrer que même une Marseillaise peut arriver (enfin) au bout de ses études. Veuillez trouver le témoignage de ma très haute considération.

**A Monsieur le Professeur GEERAERTS :** Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury et je vous en remercie. Vous avez été mon pilier vers qui j'ai demandé tous les conseils du monde pour mon stage de petite interne séniorisée neuroréanimatrice et vous y avez toujours répondu. Je vous témoigne ma profonde gratitude et ma grande admiration.

**A Monsieur le Docteur CONIL :** Vous avez répondu présent à mon invitation de thèse, vous avez répondu présent à ma demande d'aide pour ces (foutues) statistiques de thèse et je ne vous en remercierai jamais assez. Votre travail a dépassé mes espérances et m'a été précieux. Je crois que l'Anesthésie Réanimation n'est pas prête à vous voir partir à la retraite, restez encore un peu avec nous, nous en avons besoin.

- **A MA FAMILLE :**

**Laurent :** Tu fais partie de ma vie depuis si longtemps maintenant que je n'en compte plus les années (j'ai toujours oublié notre anniversaire d'ailleurs). Tu continues à me soutenir et même me porter dans tous mes projets avec patience et tolérance. Ces années d'études, entre autres, ont failli avoir notre peau mais nous en sommes ressortis plus forts. Aujourd'hui tu m'as donné les plus belles choses au monde : nos filles et je suis très fière du papa que tu es. Et j'espère que ces nouvelles années à venir vont nous permettre de réaliser tous les projets dont on rêve tant, tous les 4. Je t'aime.

**Jeanne :** Mon premier bébé, mon amour, mon rayon de soleil, tu es une petite fille, belle, vive, intelligente et pleine d'amour et d'attentions, qui ira loin dans la vie, j'en suis certaine. Ma petite puce qui nous rejoint si souvent dans le lit parce qu'elle veut nous faire partager ses rêves de princesse. Tu me combles de bonheur tous les jours. Je suis très fière de toi. Je t'aime.

**Sara :** mon bébé sourire, mon trésor, si petite et déjà si affirmée et malicieuse que je sais que tu seras une petite fille volontaire et déterminée. Je ne sais pas si je dois m'en réjouir ou m'en soucier. Tous les jours en te serrant dans mes bras je me dis que je suis la maman la plus chanceuse du monde. Je suis très fière de toi. Je t'aime.

**Maéline et Timéo** : Vous êtes mes premiers bébés et vous êtes des exemples pour mes filles. Maéline ma puce si mature et raisonnable, Timéo mon petit homme si malin. Vous voir grandir tous les 4 ensembles est la plus belle des récompenses. Je suis très fière de vous. Je vous aime.

**Sophie** : Ma sœur, tu as été ma protectrice et mon modèle pendant toutes ces années, et tu m'as épargné beaucoup de choses je pense. Je n'ai pas toujours été tendre avec toi mais tu as toujours tout fait pour que nos liens restent serrés. Je ne pouvais pas rêver meilleure grande sœur. Je suis très fière de toi. Je t'aime.

**Maman** : la vie ne t'a pas épargné mais tu as toujours su te relever et faire de ces épreuves une bataille que tu gagnes à tous les coups. Tu nous as tout donné pour que l'on puisse grandir dans les meilleures conditions et tu nous as permis une enfance heureuse. Tu m'apporte au quotidien un amour inconditionnel et ta réassurance et présence permanentes me permettent d'accomplir tous les projets que je souhaite parce que tout paraît simple et surmontable grâce à toi. Tu es un modèle un peu fou qui a fait ce que je suis aujourd'hui. Et tu persistes dans cette même ligne de conduite en tant que mamie en offrant à tes petits enfants les choses simples de la vie qui les épanouissent en ta présence. Et je ne t'en remercierai jamais assez. Je suis très fière de toi. Je t'aime.

**A Toi ...**: Evoquer ton souvenir même 30 ans après est toujours aussi douloureux. Quelle ironie d'avoir choisie d'être Réanimatrice alors que d'autres n'ont pu te sauver. Ce papa disparu trop tôt pour lequel il faut maintenant donner des explications à une petite fille de 4 ans qui ne comprend pas que son papi ne soit pas avec mamie... Certains disent que j'ai choisi ce métier à cause de toi. Peut-être. J'espère juste qu'aujourd'hui tu es fière des femmes et mères que nous sommes devenues. Tu me manques chaque jour. Je t'aime.

**Papi Jean-Claude et Mamie Nani**: Papi tu as endossé le rôle de patriarche et papa de substitution et tu l'as joué à la perfection. Tu nous as apporté la sécurité et le cadre familial dont on avait besoin. Mamie tu as toujours été présente tout en sourire, en délicatesse, en discrétion et en bonbons/gâteries/tarte au jambon qui ne feraient pas de toi une vraie mamie sinon. Prenez soin de vous surtout, n'oubliez pas que les rôles s'inversent parfois et que ça peut être à notre tour de vous aider... Suffit de ne pas s'en rendre compte trop tard... Je vous aime

**Mamie Rose** : ma petite Mamie pétillante. Sacrée bout de femme toujours prête à partir dans chaque aventure proposée. Quel bonheur de te voir faire toute cette route pour venir nous voir chaque année. C'est bientôt fini, la route sera bien moins longue. C'est moi qui viendrais, tu nous feras tes frites et tes gnocchis hein !! Merci d'être toujours là. Je t'aime.

**Tatie Poule, Tonton Christian, Totone, Mag, Tilou, Paulus** : Toujours présents quoi qu'on programme... Dès qu'il s'agit de boire un petit coup... Merci d'être toujours là. Je vous aime.

**Mélanie, Lisa, Romain et Théo** : Notre quatuor infernal. Continuez dans votre ligne de conduite, vous êtes formidables. Et n'oubliez pas que bientôt un poste de ramasseur de crottins se libère à bel âne, à vos CV.... Je vous aime fort.

**Serge** : Tu es entré dans notre vie d'une façon assez originale et remarquable, il faut le dire, mais tu as réussi à rester en vie et du bon côté. Merci d'être parmi nous, c'est toujours un plaisir que de te côtoyer, ta générosité avec nous est sans limite.

**Marie Jo** : Tu ne t'arrêtes donc jamais. Encore et toujours présente quoi qu'il arrive. Ce soir ton petit cœur en or n'a pas le droit de s'exprimer... On ne pleure pas !! Mais les autres jours, viens comme tu es, c'est comme cela qu'on t'aime.

**Julien, Marc et Isabelle** : Mon skieur-pompier-régulateur-belanier, beaucoup trop de casquettes à endosser, mais tu assumes tout à la perfection. Je suis très heureuse de faire partie de ta vie. Et j'ai en plus hérité d'un beau papa et une belle maman de substitution qui ne nous oublie jamais. Merci pour tout.

- A MA BELLE – FAMILLE :

**Véro** : Tu me surprendras toujours, solide à toute épreuve, une lionne dans l'arène. Merci d'être toujours là pour les filles.

**Clara** : ma puce, petite championne de billard, ta sensibilité et ton dévouement et sans limite. Je te souhaite de trouver ta voie et de t'épanouir dans ce que tu choisiras.

**Patou** : Je te souhaite beaucoup de bonheur dans ta nouvelle vie, profite en. Merci de répondre toujours présente à nos appels.

**Jeanine, René et Nicole** : Je vous souhaite beaucoup de bonheur.

- A MES AMIS :

**Les copines de Fac :**

**Manon, Elodie, Sandra, Sandrine, Cecile, les enfants et pièces rapportées** : Elles commencent à être loin nos années fac... les RDV au David, le footing sur le Prado, les tapas au Glam Rock, les mardis et jeudi soir devant ONDQER en buvant du thé... On vieillit... Mais on se marre toujours. Que de bonheur de vous retrouver chaque année pour nos petits we souvenirs.

**Manon**, ma petite princesse capricieuse et pleine de surprise, sans toi mon externat n'aurait pas été pareil !!

**Camille** : du covoiturage Marseillais à l'internat Toulousain, que de parcours. 12 ans après on est encore là et c'est dingue de se refaire le film non ? Je te souhaite beaucoup de bonheur dans ta future maison.

**Les copines Med Gé** : Que de bons souvenirs ce début de parcours ... Mais c'est parce que c'était avec vous et grâce à vous. Tout a commencé à Montauban ma **Lucie** et ça ne s'est jamais fini. Quelle chance j'ai eu de te rencontrer. Quand je pense que nos supers copines nous ont laissées dormir ensemble à Bordeaux... Mais on a survécu c'est le principal... **Marion**, on était super motivés pour aller courir... On n'a jamais récidivé... On se retrouve bientôt à la Réunion. **Claire, délia**, On se refait un EVJF quand vous voulez. Le daim, c'est fini, kinder c'était moi, on attend que notre rousse nous offre des chocolats... **Mathilde** tu as quoi encore de nouveau à nous annoncer ? Un voyage sur la lune prévu ? **Lucie**, reste courageuse, tu vas l'avoir cette p...t...e de maladie. On en profite pour fixer déjà la date de notre prochain RDV....

**Chachou** : Mon petit bonbon sucré tout en douceur et en tendresse. Toujours au bout du fil entre 2 consultations pour aller manger un petit bout ensemble et se soutenir mutuellement. Tu es en train de nous fabriquer un petit caramel comme toi. Je te souhaite beaucoup de bonheur dans cette nouvelle vie.

**Cecile** : Mes petites dents du bonheur, toujours pétillante, tu me fais rire et j'adore t'avoir au bout du fil pour raconter tous les potins de la terre (enfin du CHU) et pouvoir râler. Ce qui est bien c'est que tu rentres toujours dans mon jeu !! Sans toi mon internat n'aurait pas été le même. Je te souhaite beaucoup de bonheur pour la suite.

**Stéphanie** : Ma maman d'Anesthésie. Tu as été mon premier exemple professionnel et tu as été la première à connaître ma grossesse en direct live... Tu m'as suivi jusqu'au bout, des échos dans la chambre de garde jusqu'à la maternité. Et 5 ans après tu es toujours là. Je te souhaite beaucoup de bonheur dans ta nouvelle vie de Maman.

**Maud** : ma belle rencontre de neurochir, j'étais contente d'être avec toi.

**Fanny Bounes** : Tu m'épateras toujours, c'était un plaisir de bosser avec toi, profiter de tes conseils et de partager nos expériences proches de maman et tarnaises.

**A toutes mes belles rencontres de l'internat** : Pauline, tu seras une super urgentiste, n'en doute jamais, Joris (tu m'en veux encore ?), Jerémy (Je t'en veux toujours pour ton câlin après mon coup de gueule), adrien et ses jolis dessins partout, Alexis et Edouard, je n'aurais pas tenu sans vous en ortho, Etienne Aldige, Maxime Beilvert, Maria, mes premiers petits de neurochir : mes chouchous Mathilde, Cédric et Ariel, Juliette, Harold, Benjamin, Diane, mes seconds petits de réa : Emilie, Romain, Charles, Anna, Charlène, Charlotte, Léo, Wilfried, Quentin, Gauthier, j'ai adoré travailler avec vous tous.

Les plus vieux : David Rousset, Guillaume Ducos, Antoine Rouget, Ségolène Mrozek ... Merci

**A tous ceux que j'ai pu oublier....**

## Table des matières

ABREVIATIONS.....	2
INTRODUCTION .....	3
MATERIEL ET METHODES .....	6
Population de l'étude .....	6
Evaluation du débit de filtration glomérulaire .....	7
Détermination de l'index de résistance vasculaire rénal .....	9
Analyse statistique .....	10
RESULTATS.....	12
Données démographiques .....	12
Données relatives aux patients sous ECMO .....	15
Estimation de la reproductibilité des différentes méthodes de mesure du DFG .....	17
DISCUSSION .....	28
CONCLUSION .....	34
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	35
ANNEXE I.....	39
ABSTRACT .....	45

## **ABREVIATIONS**

ADQI : Acute Dialysis Quality Initiative

AKI : Acute Kidney Injury

AKIN : Acute Kidney Injury Network

ARC : Augmented Renal Clearance

CKD - EPI : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CL<sub>CR</sub> : Clairance mesurée de la créatinine

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

ECLS : Extra Corporeal Life Support

ECMO : Extra Corporeal Membrane Oxygenation

ECMO-VV : ECMO Veino-veineuse

ECMO-VA : ECMO Veino-artérielle

IR : Index de Résistance Rénale

IRA : Insuffisance Rénale Aiguë

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PAS : Pression Artérielle Systolique

## INTRODUCTION

La détection précoce de la dysfonction rénale en réanimation est l'un des points clé de la prise en charge des patients agressés. Une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) est un facteur indépendant de morbi-mortalité en réanimation et nécessite bien souvent une adaptation posologique des médicaments utilisés.

L'insuffisance rénale aiguë (IRA ou AKI en anglais), se définit comme une altération brutale récente et persistante de la fonction rénale, caractérisée par une diminution du débit de filtration glomérulaire. L'absence de définition homogène de l'insuffisance rénale aiguë a amené le groupe ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) à proposer en 2004 les critères RIFLE, basés sur des paramètres cliniques et paracliniques de diagnostic d'IRA, qui avaient pour objectif de disposer d'une classification de gravité facilement reproductible. A partir de ces critères a été proposé secondairement une définition plus sensible de l'IRA, la classification d'AKIN (Acute Kidney Injury Network), optimisée en 2012 par les critères KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), qui se basent sur la créatininémie et le débit urinaire [1, 2]. Il existe également des formules d'estimation du DFG, comme la formule de Cockcroft et Gault, le MDRD ou plus récemment la formule du CKD-EPI, mais qui ont été développées pour des patients stables en insuffisance rénale chronique [3]. Les dernières recommandations formalisées d'experts conjointes SFAR et SRLF de 2015 concernant l'insuffisance rénale aiguë, préconisent de mesurer la clairance de la créatinine ( $CL_{CR}$ ) pour le patient de réanimation, car elle semble plus fiable pour évaluer le DFG dans cette situation d'instabilité [4]. Cependant, lorsque la clairance mesurée n'est pas immédiatement disponible, la formule du CKD-EPI est régulièrement utilisée (formule recommandée par la Haute Autorité de Santé en 2011 pour évaluer l'insuffisance rénale chronique), alors que les adaptations posologiques recommandées dans les RCP des médicaments font référence à la formule d'estimation de Cockcroft et Gault.

De la même façon, ces formules d'estimation sont mises en défaut lorsqu'on observe une augmentation du DFG, ce que l'on peut voir chez les patients brûlés, polytraumatisés ou traumatisés crâniens [5, 6]. Cette entité nommée « augmented renal clearance » ou ARC, est estimée par une  $CL_{CR} > 160 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  chez les

hommes et 150 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> chez les femmes [7]. L'ARC, au mieux évaluée par la clairance mesurée de la créatinine, ou à défaut, par la formule du CKD-EPI, est donc à l'origine d'une baisse de la concentration plasmatique de certains médicaments, notamment des antibiotiques [8, 9].

Cette même problématique d'évaluation de la fonction rénale existe pour une sous-population particulière de nos patients bénéficiant d'une assistance circulatoire extracorporelle (Extracorporeal Life Support en anglais ou ECLS). Ce type d'assistance est recommandé pour les patients présentant un risque vital aigu potentiellement réversible et ne répondant pas aux traitements conventionnels. Les syndromes hypoxiques réfractaires, comme le syndrome de détresse respiratoire aiguë, relèvent d'une assistance type veino-veineuse (ECMO VV pour extracorporeal membrane oxygenation) alors que les dysfonctions cardiaques terminales quelle que soit la cause demandent une ECMO veino-artérielle (ECMO VA) le temps d'une récupération de la fonction, ou dans l'attente d'une greffe ou d'un projet d'assistance à long terme. On estime à plus de 75 % les patients développant une insuffisance rénale aiguë sous ECMO VV ou ECMO VA. Parmi eux, 50 % sont redevables d'une épuration extra-rénale [10, 11]. Plusieurs études mettent en évidence un lien entre IRA et hausse de la mortalité chez ces patients, d'autant si cette dysfonction rénale est présente avant l'implantation de l'assistance [12].

De la même façon, nous ne connaissons pas pour ce type de population l'incidence de l'ARC, ce qui peut poser des problèmes d'adaptation posologique, d'autant plus que la présence de l'ECMO entraîne une augmentation du volume de distribution et des problèmes de potentielle séquestration des molécules par le circuit de l'assistance [13, 14, 15].

Dans ce contexte où l'influence de la situation cardiocirculatoire du malade pourrait avoir un effet sur le niveau de DFG, les techniques d'imagerie non invasives peuvent potentiellement présenter un intérêt. Pour l'exploration de l'hémodynamique rénale, le doppler ultrasonique avec mesure de l'index de résistivité des artères interlobaires rénales semble être un outil fiable et reproductible d'évaluation de la perfusion rénale en suivant l'évolution des résistances vasculaires rénales. Des travaux récents ont montré son intérêt pour la détection et la prévention des AKI chez les patients de réanimation.

Il est normalement égal à 0,6 et signe une atteinte rénale parenchymateuse ou fonctionnelle lorsqu'il est supérieur à 0,7. Dans une étude chez les patients en choc septique, il était associé au diagnostic d'une insuffisance rénale aiguë avant le 5<sup>e</sup> jour, bien plus précocement que les marqueurs conventionnels d'insuffisance rénale [16, 17, 18, 19].

L'objectif principal de cette étude est donc de déterminer l'outil le plus fiable en pratique clinique pour estimer le DFG chez les patients de réanimation sous assistance circulatoire extra-corporelle veino-veineuse ou veino-artérielle en comparant les formules d'estimation de Cockcroft-Gault et CKD-EPI à la clairance mesurée de la créatinine. Nous avons pour objectifs secondaires de préciser la part de patient présentant une ARC sous ECMO, et de déterminer les variations de l'index de résistance vasculaire rénale en fonction du niveau de DFG chez les patients présentant un débit cardiaque pulsatile.

## MATERIEL ET METHODES

### Population de l'étude

Il s'agit d'une étude pilote, monocentrique prospective interventionnelle à risque minime conduite en Réanimation Polyvalente de l'hôpital Ranguéil, approuvée par le comité de Protection des Personnes Nord-Ouest IV sous le numéro 2018-A00907-48. La durée prévisionnelle de l'inclusion est de 18 mois, avec un nombre de patients enrôlables estimé à 100, ce nombre correspondant au nombre de patients habituellement admis dans notre réanimation pour ECMO sur une période de 18 mois. Les inclusions ont débuté le 15 août 2018. L'étude étant toujours en cours, nous avons inclus, jusqu'au 31 janvier 2019, 27 patients dont les données sont exploitables. L'étude porte sur 80 patients : 27 patients sous ECMO et 53 patients sans assistance circulatoire. Ces malades ont été appariés aux malades sous ECMO en fonction de l'âge, du sexe et de la créatininémie, variables conditionnant de façon constante le niveau de filtration glomérulaire (toutes les équations d'estimations du DFG utilisent ces 3 paramètres).

Après recueil du consentement exprès d'un proche ou du patient lui-même, peut participer à l'étude toute personne majeure affiliée à un régime de la sécurité sociale, 48 heures après la pose d'une ECMO artério-veineuse ou veino-veineuse, quelle qu'en soit l'indication, stable hémodynamiquement depuis au moins 12 heures. La stabilité hémodynamique est définie par une stabilité de la pression artérielle et du débit cardiaque pendant au moins 12 heures sans modification importante du débit d'amines. Les patients peuvent être inclus pour des débits inférieurs ou égal à 10 µg/kg/min de dobutamine, 0.5 µg/kg/min de noradrénaline et 0,5 µg/kg/min d'adrénaline.

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- Refus du patient ou de la famille de participer à l'étude ;
- Insuffisant rénal chronique dialysé ;
- Mise sous épuration extra-rénale, continue ou intermittente ;
- Instabilité hémodynamique ;

- Critères relatifs à la réglementation : patients mineurs, personnes placées sous sauvegarde de justice, personne participant à une autre recherche comprenant une période d'exclusion toujours en cours.

Le patient sort de l'étude lors de la mise sous épuration extra-rénale ou lors de l'explantation de l'ECMO.

Les données démographiques, cliniques et biologiques suivantes sont recueillies lors de l'inclusion du patient (Annexe I) :

- Démographiques : âge, poids, sexe, IMC, antécédents du patient, estimation du débit de filtration glomérulaire antérieur s'il est connu avant l'hospitalisation en réanimation, score SOFA et IGS2 ;
- Paramètres de l'ECMO : indication, type VV ou VA, débit, nombre de jours sous ECMO et raisons du retrait ;
- Débit d'amines entourant le temps de recueil des urines, état de remplissage vasculaire ; état hémodynamique avec pression artérielle et fréquence cardiaque et état d'oxygénorequérance
- Données biologiques à l'inclusion ;
- Données d'échocardiographie ;
- Utilisation de produits néphrotoxiques avant inclusion (produits de contraste iodé, antibiotiques...).

### **Evaluation du débit de filtration glomérulaire**

Pour chaque patient inclus, un recueil des urines est débuté pendant 3 heures. Ce temps de recueil limité permet de s'affranchir des variations du DFG découlant du risque d'instabilité hémodynamique, ou des variations volémiques liées à la nécessité d'un remplissage vasculaire ou au contraire d'une déplétion forcée [13, 20]. Il est demandé, durant ces 3 heures, si les conditions cliniques du patient le permettent, de limiter les modifications du débit d'amine, de limiter le remplissage vasculaire et l'utilisation de diurétiques.

A la fin du recueil, le personnel infirmier, sur prescription médicale, prélève un échantillon sanguin afin de doser la créatininémie du patient et d'estimer le débit de filtration glomérulaire par les formules de CKD-EPI et de

Cockcroft et Gault, des gaz du sang et une numération sanguine avec plaquettes, l'ensemble des échantillons sanguins et urinaires étant traités par le même laboratoire.

Le débit de filtration glomérulaire est estimé par les formules suivantes :

- Clairance mesurée de la créatinine ( $CL_{CR}$ ) :

$$C = \frac{U (\mu\text{mole/L})}{P (\mu\text{mole/L})} \times V (\text{ml/min})$$

Où C= Clairance de la créatinine, U= concentration urinaire de la créatinine,

P= concentration plasmatique de la créatinine et V le débit urinaire.

- Formule de Cockcroft et Gault :

$$c = \frac{140 - \text{âge} \times \text{poids}}{0.8 \times \text{Scr}}$$

Poids en kg, âge en années, pour les hommes

Facteur d'ajustement de 0,85 pour les femmes

A ajuster à la surface corporelle (1,73 m<sup>2</sup>)

Scr : créatinine sérique

- Formule de CKD-EPI :

- Femme :

*Créatinine sérique ( $\mu\text{mol/l}$  mg/dl)  $\leq 62$  ( $\leq 0.7$ ):*

$$\text{DFG} = 144 \times (\text{SCr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{âge}}$$

*Créatinine sérique ( $\mu\text{mol/l}$  mg/dl)  $> 62$  ( $> 0.7$ ):*

$$\text{DFG} = 144 \times (\text{SCr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{âge}}$$

- Homme :

*Créatinine sérique ( $\mu\text{mol/l}$  mg/dl)  $\leq 80$  ( $\leq 0.9$ ):*

$$\text{DFG} = 141 \times (\text{SCr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{âge}}$$

*Créatinine sérique ( $\mu\text{mol/l}$  mg/dl)  $> 80$  ( $> 0.9$ )*

$$\text{DFG} = 141 \times (\text{SCr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{âge}}$$

Pour rapporter les clairances mesurées ou estimées par la formule de Cockcroft à 1,73m<sup>2</sup> nous avons calculé la surface corporelle à l'aide de l'équation suivante :

$$SC = \sqrt{(poids \times taille)/3600}$$

(Unités : SC: m<sup>2</sup> ; poids: kg ; taille: cm)

Chaque patient est classé en fonction des résultats du DFG selon la clairance mesurée de la créatinine en :

- patient hyperfiltrant lorsque DFG > 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> chez la femme et 160 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> chez l'homme ;
- patient normofiltrant pour un DFG compris entre 60 et 120 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- patient hypofiltrant en deçà de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### **Détermination de l'index de résistance vasculaire rénal**

A la fin du recueil urinaire, l'index de résistance vasculaire rénale (IR) est mesuré chez les patients présentant un débit cardiaque pulsatile. Il évalue les résistances artérielles périphériques du rein et est compris entre 0,5 et 0,7.

L'index de résistance vasculaire rénal est obtenu par échographie doppler en utilisant la voie antérieure (seule utilisable chez les patients de réanimation) chez un patient en décubitus dorsal, dont les membres supérieurs sont étendus le long du corps. Le type de sonde utilisée doit être dédié à l'exploration de l'abdomen (fréquence de 3-4 MHz).

Les reins et les artères interlobaires sont repérés en mode échographie standard et doppler couleur. Les vitesses sanguines dans les artères interlobaires sont mesurées et enregistrées grâce au mode doppler pulsé.

L'IR ou indice de Pourcelot est défini comme le rapport :

$$IR = \frac{Vitesse\ systolique\ maximale - Vitesse\ diastolique\ maximale}{Vitesse\ diastolique\ maximale}$$

Cet index est généralement moyenné sur plusieurs cycles sur chaque rein puis moyenné sur les 2 reins, permettant de déterminer un IR moyen pour un patient donné.

### **Analyse statistique**

- Dans une première étape de statistique descriptive,

la distribution des valeurs a été évaluée à l'aide d'un test de Shapiro-Wilk et de l'analyse des coefficients d'aplatissement (Kurtosis) et d'asymétrie (Skewness). En raison de la distribution non Gaussienne de nombreuses variables, des tests non paramétriques ont été utilisés. Les résultats sont exprimés en médiane, valeurs extrêmes et interquartile pour les variables quantitatives et en nombre et pourcentage (%) pour les variables qualitatives.

Sur l'ensemble de la population et dans chacun des groupes, la comparaison des différentes valeurs de DFG a été réalisée à l'aide d'un test de Friedman.

- La population étudiée a été séparée en 2 groupes : patients sans assistance circulatoire et malades sous ECMO.
- Pour estimer la reproductibilité des différentes méthodes de mesure du DFG

nous avons testé plusieurs indices de concordance. L'utilisation du coefficient de corrélation intra-classe et de la méthode graphique de Bland et Altman étant conditionnées par la distribution des variables, nous avons été amenés à compléter ces tests par une méthode de Passing et Bablock.

Nous avons recherché, par la **méthode graphique de Bland-Altman** l'existence d'une concordance entre les résultats obtenus par la  $CL_{CR}$  et chacune des 2 équations, afin de décider si les résultats de cette comparaison seraient compatibles avec une utilisation clinique [21, 22]. Cette méthode consiste à réaliser un graphe comportant en ordonnée la différence entre les valeurs obtenues par les deux méthodes et en abscisse, la moyenne de ces mêmes valeurs. En cas de concordance parfaite, la moyenne des différences devrait être nulle. On définit donc le biais comme étant la moyenne des différences (d), sachant qu'il représente la moyenne de l'écart systématique d'une série de valeurs par rapport à l'autre et indique si une des deux techniques/méthodes tend à

produire des valeurs systématiquement plus basses ou plus élevées que l'autre. On peut évaluer le degré de confiance de ce biais en calculant des intervalles de confiance autour de celui-ci. Par ailleurs la variabilité de ces différences est donnée par le calcul de l'écart-type (sd). On peut donc, au risque 5%, fixer deux seuils de limite de concordance par  $d \pm 1.96 \text{ sd}$ . Si on fait l'hypothèse que les différences  $d_i$  suivent une loi normale, 95 % des différences seront comprises entre  $d - 2 \text{ sdd}$  et  $d + 2 \text{ sdd}$  (limites de concordance appelées aussi limites d'agrément). La distribution du biais ne respectant pas une loi normale (y compris après transformation logarithmique), les données de la représentation de Bland et Altman n'avaient qu'une valeur indicative.

La comparaison des méthodes a fait, dans un deuxième temps, appel à **une régression de Passing et Bablok [23]**. La méthode de Passing et Bablok permet, d'une part, de vérifier que la relation entre deux techniques/méthodes de mesure est stable dans le domaine étudié et d'autre part de les comparer, en s'affranchissant des hypothèses de la régression linéaire simple classique, où les valeurs extrêmes peuvent fortement influencer le modèle, engendrant des conclusions fausses.

Cette représentation permet d'obtenir une droite de type  $y = \alpha + \beta x$ , à partir de laquelle, on analyse les hypothèses  $\beta = 1$  et  $\alpha = 0$  et leurs intervalles de confiance respectifs. La valeur de la constante  $\alpha$  mesure la différence systématique entre les techniques/méthodes. Si l'intervalle de confiance inclut 0, on accepte l'hypothèse de différence systématique nulle et on conclut à l'absence de différence systématique entre les deux méthodes/techniques. La valeur de la pente  $\beta$  mesure la différence proportionnelle entre les deux méthodes/techniques. Si l'intervalle de confiance comprend 1, on accepte l'hypothèse de différence proportionnelle nulle et on conclut à l'absence de différence proportionnelle entre les deux méthodes/techniques.

L'étude a été réalisée à partir du logiciel MedCalc® statistical software (Mariakerke, Belgique) à l'exception des simulations de Monte Carlo réalisées à l'aide du logiciel IBM® SPSS Statistics Version 23 (Chicago, IL). Un  $p < 0,05$  était considéré comme statistiquement significatif.

## **RESULTATS**

### **Données démographiques**

Au total 80 patients ont été inclus dans cette étude dont 27 patients sous ECMO remplissant les critères d'inclusion. Les données démographiques des patients sont rapportées dans le tableau 1. Les 2 groupes de patients sont appariés sur l'âge, le sexe et la créatininémie et sont comparables sur l'ensemble des données. Ils présentent une différence significative pour les scores de gravité clinico-biologiques IGS2 et SOFA, ce qui s'entend puisque les patients sous ECMO présentent un score pronostic plus grave que les autres patients de réanimation. Il existe également une différence portant sur la diurèse entre les deux groupes, avec une oligurie prédominante chez les patients sous ECMO. Pour la pression artérielle systolique (PAS), elle reste plus élevée chez les patients qui ne sont pas sous assistance car les patients sous ECMO VA peuvent ne plus présenter de débit pulsatile. Ils sont donc exclusivement monitorés sur la pression artérielle moyenne (PAM) en l'absence d'un index cardiaque suffisant pour assurer l'hémodynamique.

**Tableau 1 : Paramètres cliniques et biologiques des patients sans assistance vs ceux sous ECMO**

	Tous patients n=80		Patients sans assistance n=53				Patients sous ECMO n=27				p
	Médiane	25 - 75 P	Médiane	Min	Max	25 - 75 P	Médiane	Min	Max	25 - 75 P	
Age	55	32,5 to 64,5	57	17	77	32 to 68	47	20	76	36 to 60	0,2107
Poids	80	70 to 87,5	80	47	110	70 to 89	80	40	133	71 to 86	0,8462
Taille	175	169,5 to 180	175	150	190	170 to 180	174	150	190	166 to 184	0,8624
IMC	25,2	23,1 to 29,4	25,9	18,4	39,1	23,3 to 29,3	25	17,3	42,4	22,9 to 30,2	0,9878
IGS2	50,5	41,5 to 67,5	49	20	85	38 to 61	62	19	82	47 to 71	<b>0,0245*</b>
Score SOFA	8	4 to 10	4	1	12	3 to 9	10	2	12	8 to 11	<b>0,0001*</b>
Natrémie	141	136 - 146,2	139	121	147	134 to 140	143,5	130	153	140 to 147	<b>0,0014*</b>
Urée	9,7	6,99 to 19,7	9,2	1,9	60	6,4 to 17,5	9,8	1,08	42,7	7,3 to 22	0,2758
Créatininémie (μmol/l)	88	63,5 to 199,4	82	54	673	64 to 178	90	31	405	62 to 306	0,6803
Diurèse	1310	800 to 2220	1675	500	5400	1230 to 2500	725	15	6600	231 to 1659	<b>0,0002*</b>
FIO <sub>2</sub>	40	32-50	35	25	60	31 to 44	40	30	100	34 to 53	0,3823
pCO <sub>2</sub>	37	33,3 - 41	37,8	27	66,5	34 to 45	34,7	28	60,2	32 to 40	0,0671
SPO <sub>2</sub>	97,8	95 to 99	98	87,5	100	96 to 99	96	50	100	94 to 99,7	0,3528
Hb	9,7	8,975 - 11,2	9,7	7,2	14,1	9 to 11,5	9,4	7,4	16,5	8,6 to 10,7	0,4475
IR	0,67	0,60 - 0,74	0,66	0,48	0,86	0,60 to 0,73	0,70	0,56	0,88	0,62 to 0,79	0,4366
PAS	120	108 to 134,5	126	90	175	115 to 138	108	70	136	101 to 122	<b>0,0001*</b>
PAD	65	58,5 to 70,5	64	42	88	55 to 70	67	49	89	61 to 75	0,2159
PAM	84	76 to 89,5	85	59	113	77 to 90	79	64	94	75 to 89	0,2282
F/M	16 (20%)/64 (80%)		8 (15,1%)/45 (84,9%)				8 (29,6%)/19 (70,4%)				0,14668
Acidose (moment prélèvement)	6/77 (7,8%)		2/50 (4%)				4/27 (14,8%)				0,17597
Utilisation de noradrénaline	21/41 (51,2%)		8/14 (57,1%)				13/27 (48,1%)				0,74421
Motif d'admission											
- Pathologie médicale	61 (76,2%)		34 (64,2%)				27 (100 %)				<b>0,0002*</b>
- Post-opératoire	19 (23,7%)		19 (35,8%)				0 (0%)				

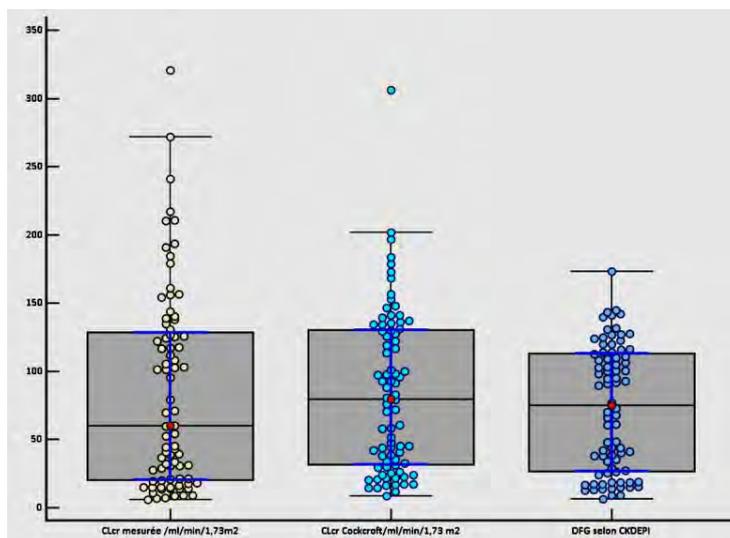
Les valeurs de DFG données par la  $CL_{CR}$  ont tendance à être plus basses que les autres formules d'estimation : 60,1  $\mu\text{mol/l}$  versus 89,5  $\mu\text{mol/l}$  par la formule de CKD-EPI et 91,4  $\mu\text{mol/l}$  par la formule de Cockcroft chez les patients sans assistance, et 59.9  $\mu\text{mol/l}$  versus 68  $\mu\text{mol/l}$  et 71.8  $\mu\text{mol/l}$  respectivement chez les patients sous ECMO. On ne constate pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes comme l'expriment le tableau 2 et la figure 1.

Concernant les niveaux de DFG, on observe que 11,1% (3/27) des patients sous ECMO sont hyperfiltrants contre 15,1% (8/53) des patients sans assistance, et 51,9% (14/27) présentent une IRA contre 49,1% (26/53) (tableau 2).

**Tableau 2 :  $CL_{CR}$  mesurée, CKD-EPI et formule de Cockcroft des patients sans assistance vs ceux sous ECMO**

	Tous patients n=80		Patients sans assistance n=53				Patients sous ECMO n=27				p
	Médiane	25 - 75 P	Médiane	Min	Max	25 - 75 P	Médiane	Min	Max	25 - 75 P	
$CL_{CR} m$ (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	60	20,5 to 128,6	60,1	5,7	271,9	19,9 to 135,6	59,9	7,3	320,8	21 to 124	0,7796
CKD-EPI	74,9	26,6 to 113,3	89,5	6,5	143,5	34,8 to 111,2	68	9	173	17,5 to 115,5	0,7179
$CL_{CR}$ Cockcroft (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	79,7	31,9 to 130,4	91,4	8,8	178,6	37 to 135	71,8	14,5	306,2	23 to 129	0,5862
<b>DFG</b>											0,8863
- Normal	29 (36,2%)		19 (35,8%)				10 (37%)				
- Augmenté	11 (13,8%)		8 (15,1%)				3 (11,1%)				
- Diminué	40 (50,0%)		26 (49,1%)				14 (51,9%)				

La figure 1 illustre les niveaux de mesure du DFG selon la méthode utilisée chez les 80 patients de l'étude.



**Figure 1** : DFG selon les 3 méthode d'estimation,  $CL_{CR}$  m (ml/min/1,73m<sup>2</sup>), CKD-EPI,  $CL_{CR}$  Cockcroft (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)

### Données relatives aux patients sous ECMO

Les caractéristiques des patients sous ECMO sont détaillées dans les tableaux 3, 4, 5. Ces patients présentent une anémie avec une variation moyenne d'hémoglobine de -12,6% ( $\pm 17$ ) et une variation protidémique de -4,5% ( $\pm 12,6$ ). Ce phénomène est en lien avec une dilution importante chez des patients souvent vasoplégiques nécessitant un volume de remplissage vasculaire pouvant être important. La stabilité hémodynamique demandée pour l'inclusion du patient est confirmée par des doses d'amines peu élevées, l'absence d'acidose et d'hyperlactatémie, et un débit d'ECMO moyen de 3.5 L/min (Tableau 3).

Dix-sept patients nécessitaient une ECMO VA, dont 55,6% pour choc cardiogénique. Les 10 autres ECMO, veino-veineuses, ont été posées dans 33,3% pour SDRA. 11,1% des patients présentaient une ARC, dont 20% (2/10) sous ECMO VV. Les patients sous ECMO VA étaient majoritairement hypofiltrants (58,8%) (Tableau 4). Dans la plupart des cas (33,3%), les patients n'avaient pas été exposés à des produits néphrotoxiques (Tableau 5).

**Tableau 3 : Paramètres spécifiques des patients sous ECMO**

	Moyenne	SD	Médiane	Min	Max	25 - 75 P
Jours d'Ecmo	11	9,7	7,5	3	48	6 - 13
Débit d'ECMO L/MIN	3,5	0,8	3,5	2,17	5,19	2,9 - 4,1
Lactates	1,4	0,7	1,2	0,6	3,6	1 - 1,6
Noradrénaline ( $\mu$ /kg/min)	0,1	0,2	0	0	0,5	0 - 0,1
Dobutamine ( $\mu$ /kg/min)	1,6	2,8	0	0	9,9	0 - 4,4
Adrénaline ( $\mu$ /kg/min)	0	0,2	0	0	0,9	0 - 0
% variation Hb	-12,6	17	-12,9	-46,8	17,0	-22 - 2,5
% variation protéines	-4,5	12,6	-1,4	-42,7	14,0	-13,2 - 4,5

**Tableau 4 : Indications de l'ECMO VV et VA**

	Total	ECMO VV n=10	ECMO VA n=17	p
ACR	2 (7,4%)	0 (0%)	2 (11,8%)	<b>&lt; 0,0001*</b>
Choc cardiogénique	15 (55,6%)	0 (0%)	15 (88,2%)	
SDRA	9 (33,3%)	9 (90%)	0 (0%)	
Fibrose	1 (3,7%)	1 (10%)	0 (0%)	
<b>DFG</b>				
- DFG normal	10 (37,0%)	4 (40%)	6 (35,3%)	0,4499
- ARC	3 (11,1%)	2 (20%)	1 (5,9%)	
- DFG diminué	14 (51,9%)	4 (40%)	10 (58,8%)	

**Tableau 5 : Traitements des patients sous ECMO ayant un effet sur la fonction rénale**

	Total	DFG normal n=9	ARC n=3	DFG diminué n=14	p
Aucun	9 (33,3%)	4 (40%)	1 (33,3%)	4 (28,6%)	0,8832
Aminosides	5 (18,5%)	2 (20%)	1 (33,3%)	2 (14,3%)	
Vancomycine	1 (3,7%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	
Produit contraste iodé	8 (29,6%)	2 (20%)	1 (33,3%)	5 (35,7%)	
Tt néphrotoxiques associés	4 (14,8%)	1 (10%)	0 (0%)	3 (21,4%)	

La durée de stabilisation hémodynamique, même supérieure à 72 heures, ne présente pas un facteur de risque de dysfonction rénale (Tableau 6).

**Tableau 6 : Impact de la durée de stabilisation hémodynamique sur la fonction rénale**

Temps de stabilisation hémodynamique	Total sous ECMO n=27	DFG_normal n=10	ARC n=3	DFG diminué n=14	p
48h	22 (81,5%)	9 (90%)	3 (100)	10 (71,4%)	0,4796
72h	3 (11,1%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (21,4%)	
>72h	2 (7,4%)	1 (10%)	0 (0%)	1 (7,1%)	

### Estimation de la reproductibilité des différentes méthodes de mesure du DFG

Le tableau 7 compare les valeurs de la  $CL_{CR}$  par rapport à celles du Cockcroft et du CKD-EPI. On constate qu'il existe une différence significative entre les différentes méthodes et ce, quel que soit le groupe de patient étudié. Pour l'ensemble des patients, les valeurs obtenues de  $CL_{CR}$  mesurée sont de 59,99 [20,5-128,6] ml/min/1,73 m<sup>2</sup> versus 74,9 [26,6 - 113,3] pour la formule du CKD-EPI et 79,7 [31,9 - 130,4] pour la formule d'estimation de Cockcroft et Gault.

**Tableau 7 : Comparaison des valeurs de la CL<sub>CR</sub> mesurée avec les valeurs du CKD-EPI et de la formule de Cockcroft**

	Médiane[Interquartiles]	Rang moyen	Differences (P<0,05) entre les variables	p
<b>Tous les patients (n=80)</b>				
(1) CL <sub>CR</sub> m (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	59,99 [20,5-128,6]	2	(2) (3)	<b>&lt;0,00001*</b>
(2) CKD-EPI	74,9 [26,6 to 113,3]	1,6	(1) (3)	
(3) CL <sub>CR</sub> Cockcroft (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	79,7 [31,9 to 130,4]	2,4	(1) (2)	
<b>Patients sans assistance (n=53)</b>				
(1) CL <sub>CR</sub> m (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	60,1 [19,9-135,6]	2,1	(2)	<b>0,00003*</b>
(2) CKD-EPI	89,5 [34,8-111,2]	1,5	(1) (3)	
(3) CL <sub>CR</sub> Cockcroft (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	91,4 [37,1-134,5]	2,4	(2)	
<b>Patients sous ECMO (n=27)</b>				
(1) CL <sub>CR</sub> m (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	59,9 [21-123,7]	2		<b>0,02158*</b>
(2) CKD-EPI	68 [17,5-115,5]	1,6	(3)	
(3) CL <sub>CR</sub> Cockcroft (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	71,8 [23-129]	2,4	(2)	

Le coefficient de corrélation intraclasse (CCIC) des 3 types de mesure du DFG est représenté dans le tableau 8.

**Tableau 8 : Coefficient de Corrélation Intraclasse (CCIC)**

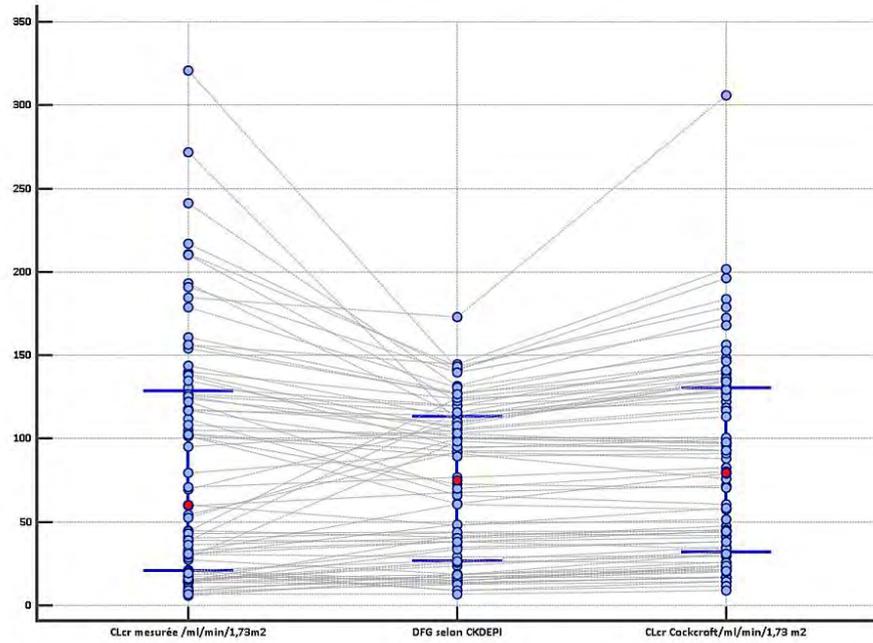
	Total patients n=80		Patients sans assistance n=53		Patients sous ECMO n=27	
	CCIC <sup>a</sup>	IC 95%	CCIC <sup>a</sup>	IC 95%	CCIC <sup>a</sup>	IC 95%
Single measures <sup>b</sup>	0,83	0,76 to 0,88	0,827	0,74 to 0,89	0,83	0,71 to 0,91
Average measures <sup>c</sup>	0,93	0,90 to 0,96	0,93	0,90 to 0,96	0,94	0,88 to 0,97

<sup>a</sup> Le degré d'accord absolu entre les mesures

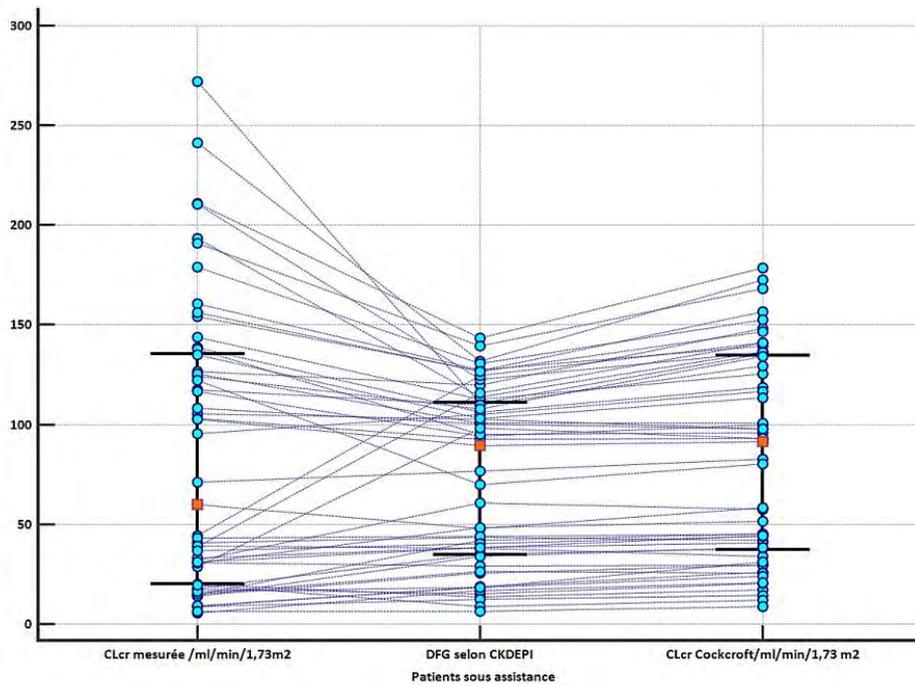
<sup>b</sup> Estime la fiabilité des évaluations individuelles du DFG

<sup>c</sup> Estime la fiabilité des moyennes des 3 évaluations.

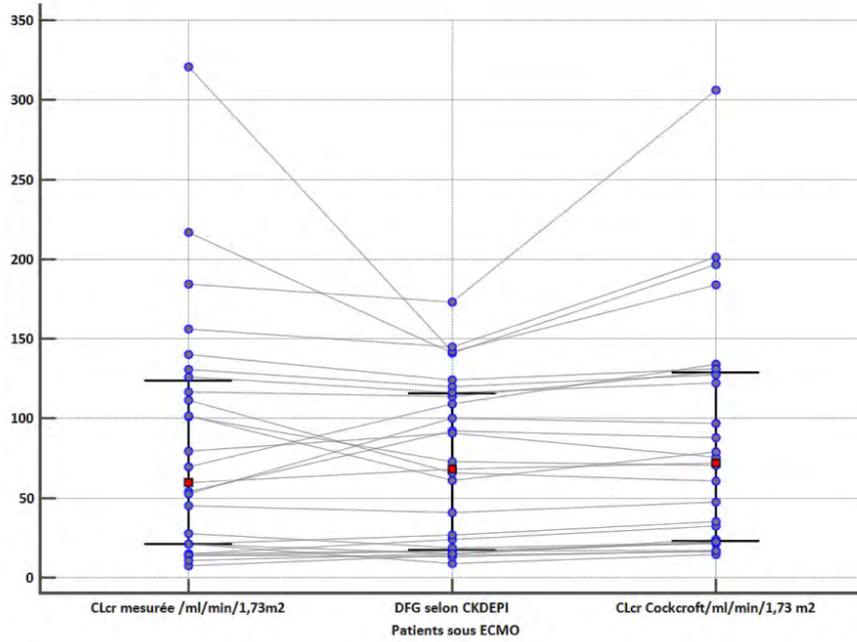
Le CCIC est ainsi toujours > 0,75, ce qui témoigne théoriquement d'une bonne reproductibilité. Cependant la distribution n'étant pas normale, il faut se méfier de ce type d'interprétation comme l'illustrent les figures 2, 3 et 4.



**Figure 2 : CL<sub>CR</sub> mesurée et valeurs estimées par l'équation du CKD-EPI et la formule de Cockcroft dans la population globale**

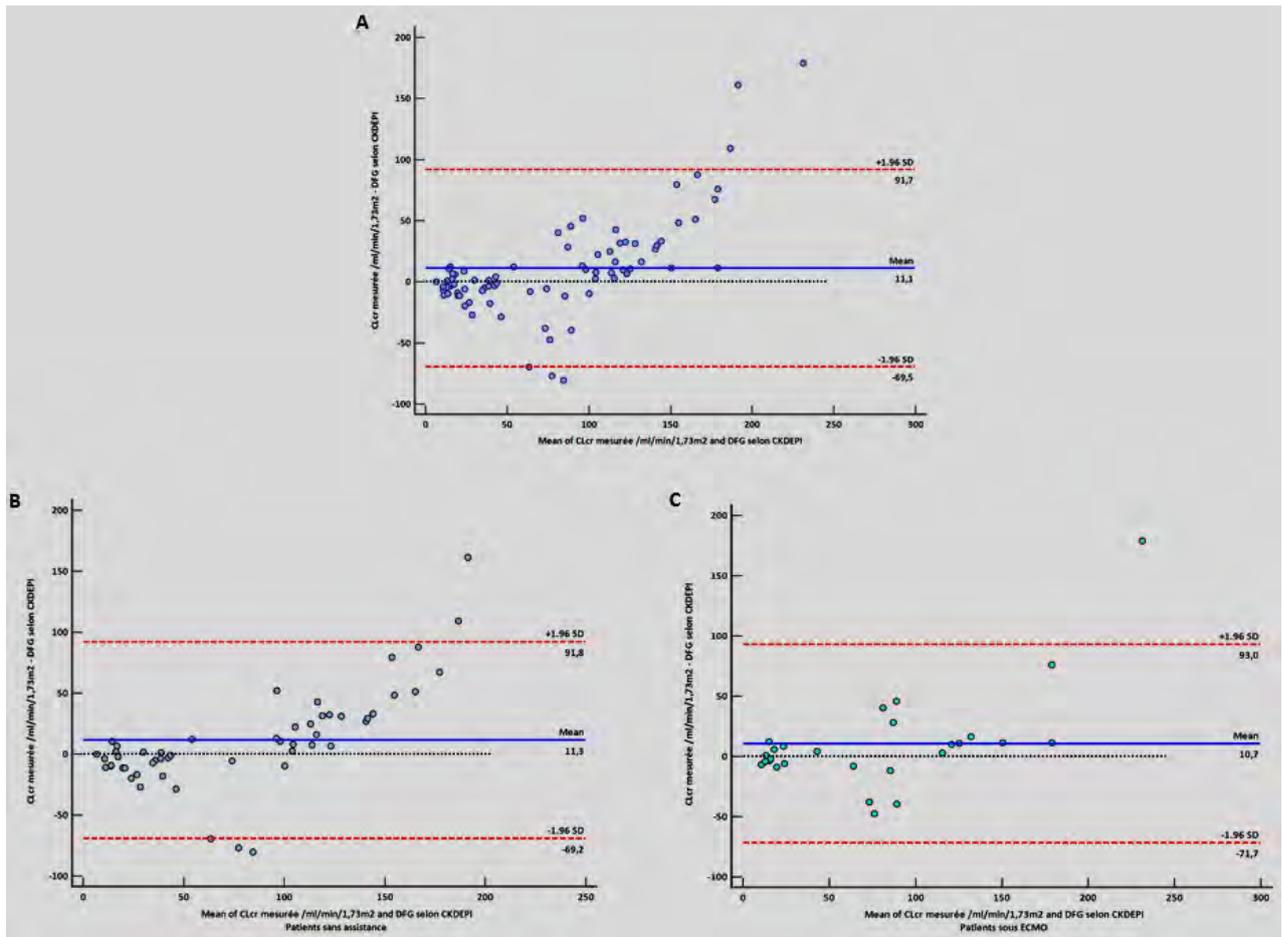


**Figure 3 : CL<sub>CR</sub> mesurée et valeurs estimées par l'équation du CKD-EPI et la formule de Cockcroft chez les patients sans assistance circulatoire**



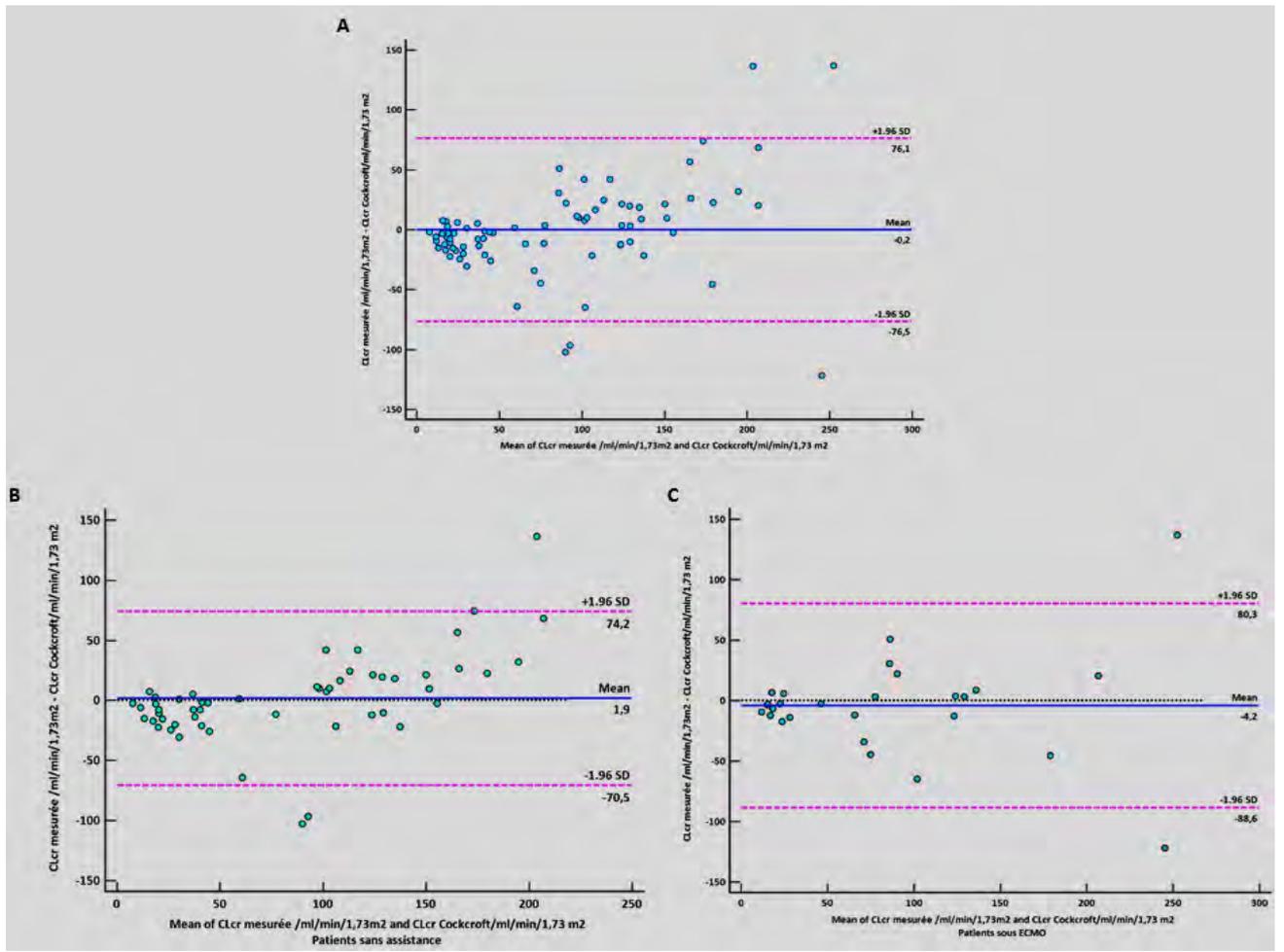
**Figure 4 :** CL<sub>CR</sub> mesurée et valeurs estimées par l'équation du CKD-EPI et la formule de Cockcroft chez les patients sous ECMO.

Nous avons utilisé la représentation graphique de Bland et Altman afin d'évaluer la concordance entre ces trois méthodes de mesure du DFG (Figures 5 et 6).



**Figure 5 : Etude de concordance (Méthode de Bland et Altman) entre la CL<sub>CR</sub> et l'équation du CKD-EPI**

A : tous patients – B : patients sans assistance circulatoire – C : malades sous ECMO.



**Figure 6 : Etude de concordance (Méthode de Bland et Altman) entre la CL<sub>CR</sub> et la formule de Cockcroft-Gault**

A : tous patients – B : patients sans assistance circulatoire – C : malades sous ECMO.

Ces représentations graphiques de Bland et Altman montrent, quel que soit le groupe auquel appartient le patient, une tendance à la surestimation de la CL<sub>CR</sub> par les différentes formules pour les valeurs basses du DFG et une sous-estimation de la CL<sub>CR</sub> pour des DFG normaux ou élevés.

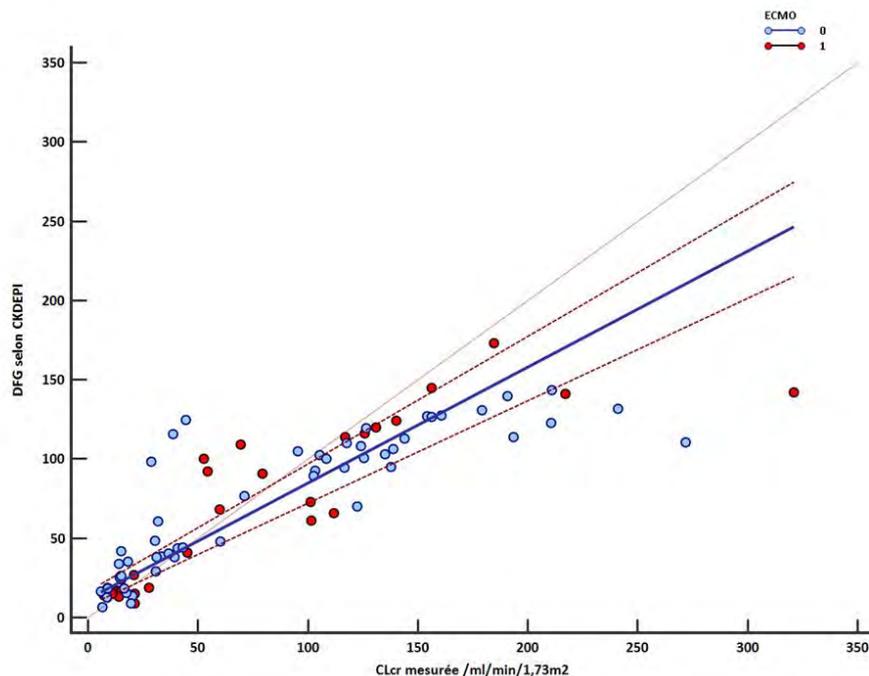
Le tableau 9 rapporte l'analyse comparative du biais et de la précision de ces équations d'estimation du DFG par rapport à la CL<sub>CR</sub> dans chacun des groupes.

**Tableau 9 : Biais et de la précision du CKD-EPI et de la formule de Cockcroft des patients sans assistance vs ECMO**

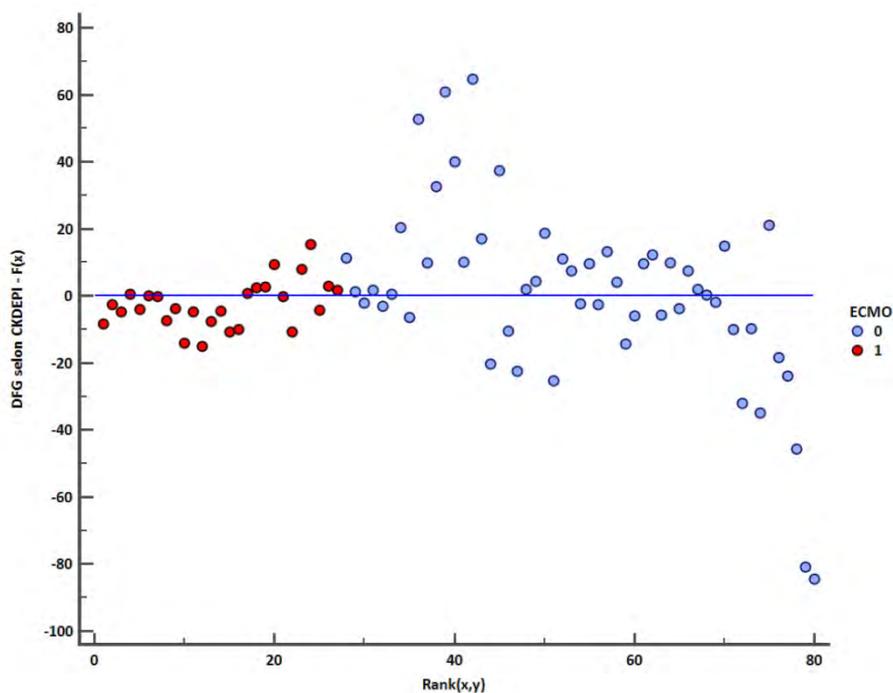
	Patients sans assistance (n=53)				Patients sous ECMO (n=27)				p
	Médiane	Min	Max	25 - 75 P	Médiane	Min	Max	25 - 75 P	
CL <sub>CR</sub> m (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	60,1	5,7	271,9	19,9 to 135,6	59,9	7,3	320,8	21 to 124	0,7796
CKD-EPI	89,5	6,5	143,5	34,8 to 111,2	68	9	173	17,5 to 115,5	0,7179
CL <sub>CR</sub> Cockcroft (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	91,4	8,8	178,6	37 to 135	71,8	14,5	306,2	23 to 129	0,5862
Biais CKD-EPI et CL <sub>CR</sub> m	2,7	-80,4	161,2	-9,5 to 30	4	-47,5	178,8	-6,5 to 12	0,8427
Biais Cockcroft et CL <sub>CR</sub> m	-2	-102,3	136,6	-15,1 to 18,8	-3,09	-121,6	136,98	-13,7 to 6,5	0,4424
Précision CKD-EPI	13,15	0,0552	161,2	6,7 to 32,6	10,8	0,900	178,8	6 to 35,4	0,4545
Précision Cockcroft	16,76	1,2	136,6	7,6 to 25	11,98	2,584	136,98	4,2 to 33,1	0,7028

Ces données montrent l'absence de différence de biais et précision entre les patients sans assistance et ceux sous ECMO. Mais la distribution non normale de ces paramètres (y compris après transformation logarithmique) impose une grande prudence quant à la portée clinique de ces résultats.

L'analyse par la méthode de Passing et Bablok permet d'améliorer la pertinence clinique. Les données de l'analyse sont décrites dans les figures 7 et 8 ainsi que dans le tableau 10 pour le CKD-EPI, et les figures 9 et 10 et le tableau 11 pour la formule de Cockcroft.



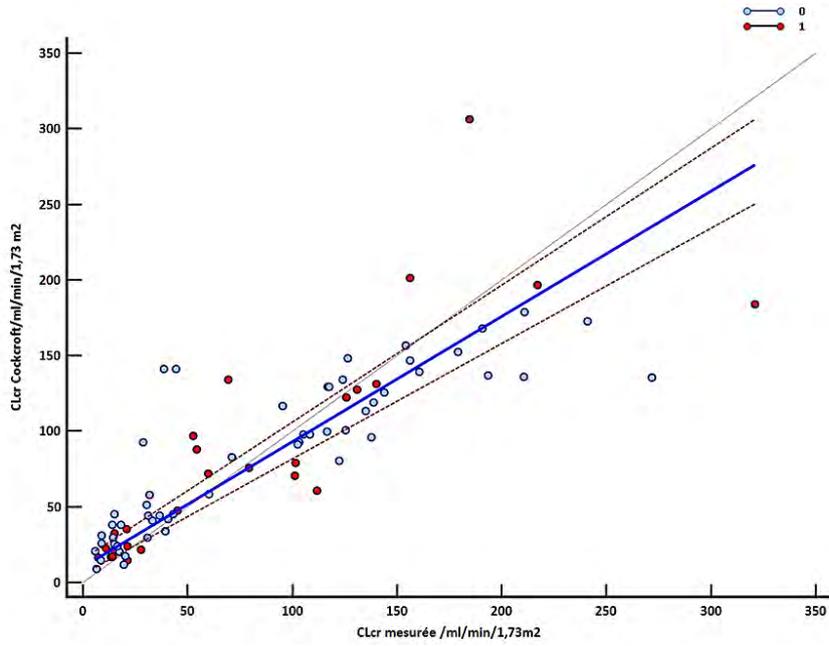
**Figure 7 : Régression de Passing et Bablok entre le CKD-EPI et la CL<sub>CR</sub> mesurée**



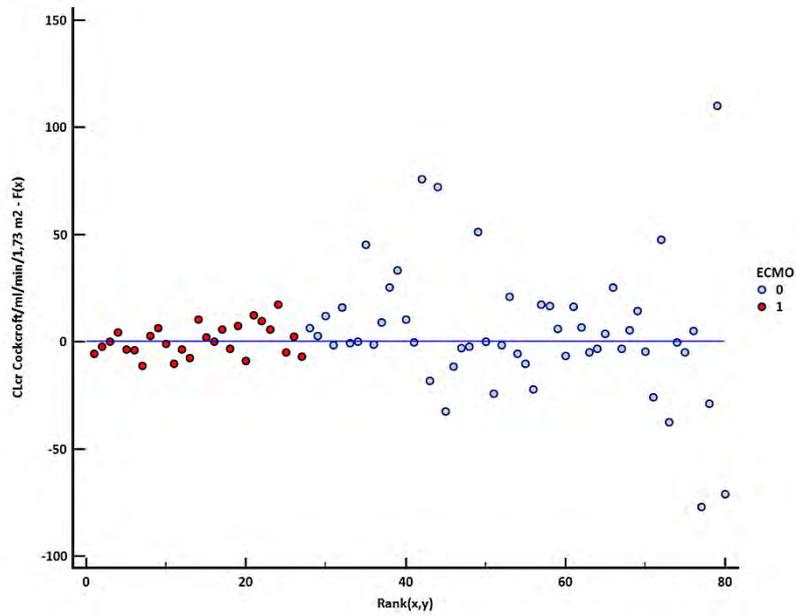
**Figure 8 :** Passing et Bablok entre le CKD-EPI et la CL<sub>CR</sub> mesurée : étude des résidus

**Tableau 10 :** Analyse de la régression de Passing et Bablok entre le CKD-EPI et la CL<sub>CR</sub> mesurée

	Population globale (n=49)	Sans assistance (n=53)	ECMO (n=27)
Variable X= CL <sub>CR</sub> mesurée et variable Y= DFG selon CKD-EPI			
Regression Equation:	Y = 11,99 + 0,73 X	Y = 15,89 + 0,67 X	Y = 5,84 + 0,85 X
Systematic differences			
Intercept A	11,99	15,89	5,84
95% CI	7,4 to 16,4	11,68 to 23,04	-2,5 to 14,7
Proportional differences			
Slope B	0,73	0,67	0,85
95% CI	0,65 to 0,81	0,59 to 0,75	0,58 to 0,97
Random differences			
Residual Standard Deviation (RSD)	22,72	21,3	26,68
± 1.96 RSD Interval	-44,53 to 44,53	-41,6 to 41,7	-52,3 to 52,3
Linear model validity			
Cusum test for linearity	Significant deviation from linearity (P=0,05)	No significant deviation from linearity (P=0,08)	No significant deviation from linearity (P=0,53)



**Figure 9 :** Régression de Passing et Bablok entre la CL<sub>CR</sub> selon Cockcroft et la CL<sub>CR</sub> mesurée



**Figure 10 :** Passing et Bablok entre la CL<sub>CR</sub> selon Cockcroft et la CL<sub>CR</sub> mesurée : étude des résidus

**Tableau 11 : Analyse de la régression de Passing et Bablok entre la CL<sub>CR</sub> selon Cockcroft et la CL<sub>CR</sub> mesurée**

	Population globale (n=49)	Sans assistance (n=53)	ECMO (n=27)
Variable X= CL <sub>CR</sub> mesurée et variable Y= CL <sub>CR</sub> selon formule de Cockcroft			
Regression Equation:	<b>Y = 10,37 + 0,83 X</b>	<b>Y= 13,88 + 0,78 X</b>	<b>Y= 4,9 + 0,94 X</b>
Systematic differences			
Intercept A	10,4	13,9	4,8685
95% CI	5,6 to 15,6	7,4 to 19,9	-2,35 to 14,2
Slope B	0,83	0,78	0,94
95% CI	0,76 to 0,91	0,7 to 0,85	0,79 to 1,24
Residual Standard Deviation (RSD)	26,0439	22,3	31,2
± 1.96 RSD Interval	-51,0460 to 51,0460	-43,7 to 43,7	-61,1 to 61,1
Linear model validity			
Cusum test for linearity	No significant deviation from linearity (P=0,74)	No significant deviation from linearity (P=0,91)	No significant deviation from linearity (P=0,53)

L'étude des données concernant CKD-EPI montre que pour les 80 patients, l'intervalle de confiance à 95 % de l'intercept à l'abscisse (ordonnée à l'origine) n'inclut pas zéro. L'intervalle de confiance à 95 % de la pente de la relation n'inclut pas le chiffre 1. Les mêmes remarques peuvent être faites pour les patients sans assistance. D'après les critères de Passing et Bablok on peut ainsi considérer que sur l'ensemble des patients et ceux sans assistance, il y a une différence significative entre les 2 méthodes.

Pour les 27 patients sous ECMO, l'intervalle de confiance à 95 % (de l'ordonnée à l'origine) inclut zéro. L'intervalle de confiance à 95 % de la pente de la relation est proche de 1. Les conditions d'utilisation du CKD-EPI semblent être meilleures chez les patients sous ECMO.

Concernant la formule de Cockcroft, pour tous les patients, l'intervalle de confiance à 95 % de la pente de la relation n'inclut pas le chiffre 1. L'intervalle de confiance à 95 % de l'intercept à

l'abscisse (ordonnée à l'origine) n'inclut pas zéro. Les mêmes remarques peuvent être faites pour les patients sans assistance. D'après les critères de Passing et Bablok on peut ainsi considérer que sur l'ensemble des patients et ceux sans assistance, il y a une différence significative entre les 2 méthodes.

Pour les 27 patients sous ECMO, l'intervalle de confiance à 95 % (de l'ordonnée à l'origine) inclut zéro. L'intervalle de confiance à 95 % de la pente de la relation inclut 1. Les conditions d'utilisation de la Formule de Cockcroft sont donc meilleures chez les patients sous ECMO. Cette différence peut être objectivée par l'analyse visuelle des graphes des résidus qui sont moins élevés chez les patients sous ECMO.

## DISCUSSION

Notre travail montre que les différentes méthodes d'estimation du DFG, que ce soit la  $CL_{CR}$  mesurée, la formule de CKD-EPI ou la formule de Cockcroft, ne sont pas interchangeables entre elles, quelle que soit la population de réanimation avec ou sans assistance circulatoire. Pour l'ensemble des patients, les valeurs obtenues de  $CL_{CR}$  mesurée sont de 59,99 [20,5-128,6] ml/min/1,73 m<sup>2</sup> versus 74,9 [26,6 - 113,3] pour la formule du CKD-EPI et 79,7 [31,9 - 130,4] pour le Cockcroft et Gault. En effet, même si dans notre étude la valeur du coefficient de corrélation intraclasse témoigne théoriquement d'une bonne reproductibilité, ceci est remis en cause par la distribution de la population qui n'est pas normale. L'analyse des données par la méthode de Passing et Bablok permet d'améliorer leur pertinence clinique. La littérature s'intéressant à la concordance entre les méthodes de mesure du DFG repose, en dehors de la régression classique, sur la représentation graphique de Bland et Altman [21, 22]. Il faut cependant rappeler que le calcul du biais et des limites d'agrément suppose une distribution normale des paramètres étudiés [24, 26, 27]. La régression de Passing et Bablok, qui est un test non paramétrique, s'affranchit de ces contraintes [23]. Elle a été décrite initialement pour valider des méthodes de dosage en biologie médicale. Etant donné les avantages sus-décrits, elle a été récemment appliquée en physiologie pour comparer les méthodes de mesure des volumes respiratoires par l'équipe de T. Similowski et aussi en cardiologie pour l'évaluation des techniques de mesure de la perfusion myocardique, du débit et des volumes cardiaques [25, 28, 29, 30]. La régression de Passing et Bablock n'a enfin été que très récemment adoptée dans le domaine néphrologique [31, 32].

Il ressort de notre travail que, tout comme dans d'autres situations cliniques de réanimation, la clairance mesurée de la créatinine semble être le meilleur outil d'estimation du DFG pour les patients sous ECMO. En effet, la  $CL_{CR}$  permet de s'affranchir de certaines imprécisions liées à la mesure de la créatininémie seule. En réalité, la relation entre créatinine et DFG n'est pas linéaire. La créatininémie sérique sur laquelle se base les formules d'estimation du DFG telles que le CKD-EPI, le MDRD et le Cockcroft et Gault, est un marqueur retardé et peu fiable

d'agression rénale aiguë pour de nombreuses raisons. Elle peut être influencée par de nombreux autres facteurs non rénaux tels que l'âge, le sexe, la masse musculaire, le métabolisme musculaire, les traitements, l'état d'hydratation, de nutrition et la sécrétion tubulaire. La variation du volume de distribution est l'un des facteurs les plus difficiles à équilibrer en réanimation et constitue un des facteurs faisant le plus varier la créatininémie. Le concept de réserve rénale introduit également un biais dans l'élévation de la créatininémie : 50% de la fonction rénale peut être perdue avant que l'on ne constate une augmentation de la créatininémie. L'augmentation de créatinine sérique n'indique la baisse de l'excrétion rénale que plusieurs heures après que des lésions parenchymateuses aient pu avoir lieu [19].

Cependant, la clairance de la créatinine n'est pas toujours immédiatement disponible en réanimation contrairement à la créatininémie. Le but de notre étude était de pouvoir comparer la  $CL_{CR}$  mesurée versus les équations d'estimation du DFG chez les patients de réanimation avec des facteurs confondants supplémentaires liés à l'ECMO. Nous avons choisi, pour éviter les biais liés aux facteurs à variation rapide hémodynamiques et volumiques (remplissage, diurétiques), d'effectuer un recueil des urines sur 3 heures, qui permet de plus d'obtenir une estimation du DFG dans un délai pertinent cliniquement. Dans la littérature, la  $CL_{CR}$  est mesurée idéalement sur les urines de 8 heures ou de 24 heures. Mais depuis les travaux de Herrera-Gutierrez, un recueil d'urines peut se faire sur 2 heures avec une aussi bonne fiabilité que les recueils plus longs, et en permettant l'éviction de facteurs confondants cités plus haut [33]. Les recommandations formalisées d'expert évoquent même un recueil possible sur 1 heure [4]. En effet Herrera-Gutierrez et al ont prouvé une corrélation étroite entre la mesure de la clairance urinaire sur 24 heures et celle sur 2 heures, dépassant la fiabilité de l'estimation du DFG par la mesure de Cockcroft et Gault, même en présence d'une oligurie ou de l'utilisation de diurétiques. La mesure sur 2 heures permet de détecter une baisse du DFG indépendamment du débit urinaire et peut donc être utile chez le patient présentant une diurèse normale et évite la perte importante de données que l'on retrouve sur la mesure de la clairance de créatinine sur les urines des 24 heures.

Notre étude a montré une relation non linéaire entre les valeurs rendues de clairance mesurée de la créatinine et celles des formules d'estimation du DFG avec une variabilité d'autant plus importante que la clairance

mesurée est élevée. Les formules d'estimation du DFG sont imprécises par rapport à la clairance mesurée de la créatinine avec une tendance à surestimer le DFG lorsque la  $CL_{CR}$  mesurée est basse et au contraire à sous-estimer le DFG pour des  $CL_{CR}$  mesurées normales ou basses. Ces données sont en accord avec les données de la littérature actuelle sur le sujet [34, 35, 36]. En effet, Hoste et al ont montré que les formules d'estimation actuelles du DFG intégrant la créatinine sérique n'étaient pas adaptées à l'évaluation de la fonction rénale chez les patients de réanimation. Ils ont comparé pour 28 patients de réanimation, une seule mesure de la créatininémie sérique, le DFG estimé à partir de 3 équations connues (Cockcroft, MDRD, formule simplifiée de MDRD), et la clairance mesurée de la créatinine sur les urines de 1 heure. Ces 28 patients présentaient une créatinine sérique normale, et pourtant 46 % d'entre eux avaient une clairance de la créatinine mesurée  $< 80 \text{ ml/min/1.73m}^2$  et 25% d'entre eux une  $CL_{CR}$  mesurée  $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  [34].

Dans la littérature récente, la formule d'estimation de CKD-EPI est la plus fréquemment utilisée. L'adaptation posologique des traitements, notamment des antibiotiques, nécessite de s'adapter à la fonction rénale. La  $CL_{CR}$  mesurée n'étant pas toujours immédiatement disponible et le praticien n'en disposant pas toujours lors de la prescription, il semblerait que la formule de CKD-EPI soit le meilleur prédicteur des clairances antibiotiques comme la vancomycine [37].

L'incidence de patients ayant présentés une IRA dans notre étude est de 51,9% (14/27) pour les patients sous ECMO contre 49,1% (26/53) pour les patients sans assistance. Les résultats sont en accord avec l'ensemble des données externes montrant une incidence de l'IRA chez 50 à 70% des patients sous ECLS, quelle soit AV ou VV, avec un recours à une épuration extra rénale pour 50% d'entre eux [38, 12]. L'IRA chez les patients sous ECMO est un facteur pronostic associé à une hausse de mortalité de 58%, une augmentation de la durée du séjour, et une augmentation du temps passé sous ECMO par rapport aux patients ne présentant pas d'IRA [39, 40].

A contrario, la proportion de patients présentant une ARC sous ECMO n'est pas connue. Ces patients présentent un risque de sous-dosage de médicaments à élimination rénale, et donc un risque d'échec thérapeutique. Les données actuelles suggèrent que les patients de moins de 55 ans, sans comorbidité préexistante ni dysfonction d'organe, qui présentent un polytraumatisme dont un traumatisme crânien, ou une grande brûlure,

sont les plus susceptibles de manifester une ARC [7]. Chez des patients de réanimation, stables au plan hémodynamique et avec une créatinine plasmatique normale, Uddy et al ont montré qu'une ARC est observée dans plus de 30 % des cas, en général dans les 7 premiers jours de l'hospitalisation (pour 65% des cas). La prévalence dans leur étude est moins importante si le score SOFA est élevé, ou si les patients reçoivent des diurétiques ou des doses importantes de vasopresseurs [41]. Parmi les formules d'estimation du DFG, outre la  $CL_{CR}$  mesurée, les preuves externes estiment que seul le CKD-EPI peut être retenu pour détecter les ARC, en tenant compte cependant de sa mauvaise concordance avec la  $CL_{CR}$  mesurée. Il s'agit d'un outil de dépistage en attendant la réalisation d'une mesure de la  $CL_{CR}$  mesurée, le plus souvent non connue au moment où l'on prescrit le médicament à clairance rénale prédominante [42, 43, 44].

Dans notre étude l'incidence des patients présentant une ARC sous ECMO est de 11,1% (3/27) dont 20% des patients sous ECMO VV (2/10) et 5.9% des patients sous ECMO VA (1/17). Les principaux contributeurs à l'augmentation du DFG sont aujourd'hui mal connus. On peut probablement impliquer l'inflammation et la réponse immunitaire innée à l'infection, la charge liquidienne et l'utilisation de médicaments vasoactifs. L'augmentation résultante du débit cardiaque et du débit sanguin rénal favorise une filtration glomérulaire améliorée et l'élimination du médicament [5-7]. La filtration glomérulaire est essentiellement conditionnée par 2 forces qui s'opposent : la pression hydrostatique du sang dans les capillaires glomérulaires (qui favorise la filtration) et la pression oncotique des protéines dans les capillaires glomérulaires (qui limite la filtration). L'hypothèse d'une augmentation du débit cardiaque, du débit sanguin rénal et de la pression hydrostatique capillaire est la plus souvent évoquée. Chez le traumatisé crânien, Uddy a montré que l'augmentation (par l'adjonction de noradrénaline) de la PAM de 65 à 75 mmHg était statistiquement associée à une augmentation de la clairance de la créatinine, ce qui, à priori, renforce l'hypothèse du lien entre macro-circulation, perfusion rénale et DFG [6].

La méthode de Passing et Bablock révèle que les conditions d'utilisation des formules de CKD EPI et Cockcroft sont meilleures chez les patients sous ECMO. Cette différence est possiblement liée à un pourcentage d'ARC moins élevé chez les patients sous assistance (l'effectif ne permet pas de monter de différence significative pour les ARC).

Un des objectifs secondaires de notre étude était d'évaluer les variations de l'index de résistance rénale (IR) en fonction du niveau de DFG chez nos patients. L'utilisation de cet index n'a pu être fait que chez les patients présentant un débit cardiaque pulsatile, ce qui signifie que l'examen doppler a été rendu difficile voire impossible chez les patients sous ECMO VA en raison de la présence d'un flux laminaire en plus du débit natif, ou de l'absence de débit natif pulsatile. Nous n'avons pu mesurer l'IR que chez 7 patients, dont 5 sous ECMO VV et 2 sous ECMO VA pour un IR moyen de 0.70 [0.56-0.88]. Un patient, obèse morbide, a posé le problème d'une absence de fenêtre échographique.

L'utilisation de l'index de résistance vasculaire rénal en clinique humaine pour le diagnostic précoce de l'agression rénale aiguë est étayée par une étude expérimentale de nécrose tubulaire aiguë. Dans ce modèle, la nécrose était induite chez des lapins par injection de glycérol. Chez ces animaux, l'IR augmentait plus rapidement que la créatininémie après l'agression rénale [45]. Par la suite, une étude réalisée en clinique humaine a permis également de montrer que le niveau d'IR discriminait les patients présentant une insuffisance rénale aiguë organique (IR élevée) des patients souffrant une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle (IR bas) [46]. L'IR a également été évalué dans le cadre du choc septique. Cet index, mesuré dès les premières heures de prise en charge des patients, était associé, lorsque sa valeur était supérieure à 0,74, au développement d'une insuffisance rénale aiguë avant le 5<sup>e</sup> jour. Dans cette étude, un IR élevé permettait de dépister plus précocement une insuffisance rénale aiguë que d'autres marqueurs conventionnels [16]. Une des hypothèses expliquant ce phénomène est que l'IR révèle la vasoconstriction rénale associée aux insuffisances rénales organiques, que cette vasoconstriction soit cause ou conséquence des lésions rénales. L'IR dépend de nombreux facteurs tels que la compliance vasculaire rénale, l'état hémodynamique général, la pression intra-abdominale, ou encore la pression interstitielle rénale. Oliveira et al ont étudié l'impact des facteurs pouvant influencer l'IR chez des patients de réanimation, et ont montré une différence significative des valeurs d'IR entre les groupes sans IRA ( $0,64 \pm 0,06$ ), avec IRA transitoire ( $0,64 \pm 0,07$ ), et avec IRA persistante ( $0,70 \pm 0,08$ ,  $p < 0,01$ ). Les variables associées aux variations de l'IR étaient la pression artérielle moyenne, le lactate, l'âge et l'IRA persistante ( $p < 0,05$ ) [47].

La corrélation entre l'IR et les résistances vasculaires rénales semble en réalité limitée. Si certains ont déterminé une cinétique linéaire entre IR et compliance vasculaire périphérique prérénale et inversement proportionnelle à la pression artérielle, une étude animale a récemment souligné l'impossibilité de mesurer le débit sanguin rénal par le doppler-ultrasons [48, 49]. Dans cette même étude était retrouvée une très faible corrélation entre les variations de débit sanguin rénal après différentes manœuvres thérapeutiques, et les variations de l'index de résistance. De façon alternative, plusieurs auteurs ont étudié les variations d'index de résistance en réponse à l'utilisation de dopamine à doses dites "rénales" ou à des posologies croissantes de noradrénaline, avec des données suggérant que l'index de résistance permettrait de guider les posologies d'amines pour potentiellement améliorer la perfusion rénale [50].

De même, l'IR est sensible aux conditions de capnie et d'oxygénation avec un IR élevé en condition d'hypercapnie et d'hypoxie, ce qui peut fausser les résultats en cas de SDRA, et compliquer son utilisation en réanimation, d'autant plus chez les patients sous ECMO VV pour qui la stabilisation vers une hématose normale est difficile [51]. De fait, il faut rester prudents sur l'interprétation de nos données d'IR chez les patients sous ECMO VV.

## CONCLUSION

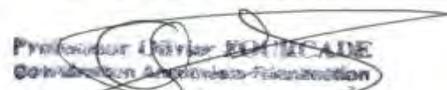
Les différentes méthodes d'évaluation du DFG ne sont pas interchangeables en réanimation, y compris pour le patient sous ECMO. Comme pour la population habituelle que nous prenons en charge dans nos services, les formules de CKD-EPI et de Cockcroft tendent à surestimer la  $CL_{CR}$  mesurée pour les valeurs basses du DFG et la sous-estimer pour des DFG normaux ou élevés chez les patients pris en charge par ECMO. Ce phénomène peut être à l'origine d'erreurs thérapeutiques notamment des sous dosages de médicaments chez le patient hyperfiltrant ou de surdosage chez les patients normo ou hypofiltrants. Cependant, en l'absence de  $CL_{CR}$  mesurée immédiatement disponible, il semblerait que les formules de CKD EPI et Cockcroft aient une bonne reproductibilité chez les patients sous ECMO probablement en raison, entre autres, d'une incidence de patients ARC moins importante.

L'index de résistance vasculaire rénale chez le patient sous ECMO semble être un outil difficilement utilisable pour détecter les AKI en raison de paramètres hémodynamiques et de compliance/débit vasculaire altérant son interprétation.

De fait, il faudrait systématiser la mesure de clairance de la créatinine, avec un recueil urinaire de quelques heures, chez tout patient de réanimation stable sur le plan hémodynamique sous ECMO ou non.

Le Doyen de la Faculté  
de Médecine Toulouse - I  
  
Didier CARRIE

Bon jour impression.  
Le 05/03/19  
O. FOURCADE

  
Praticien Titulaire **FOURCADE**  
Commission Anesthésie-Réanimation  
Hôpital Purpan  
Place du Docteur Baylac  
 TSA 40691 - 31062 TOULOUSE Cedex 9

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Lopes J. Acute kidney injury in intensive care units patents: a comparison between RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications. *Critical care* 2008;12:R110
2. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31
3. Levey and al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150(9): 604–612.
4. Ichai C, Vinsonneau C, et al. Guidelines : Acute Kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies) . *SFAR ; Anaesth crit care Pain Med* 2016; 151-165.
5. Conil JM, Georges B, Fourcade O, Seguin T, Lavit M, Samii K, Houin G, Tack I, Saivin S. Assessment of renal function in clinical practice at the bedside of burn patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 May;63(5):583-94.
6. Udy AA, Boots R, Senthuran S, Stuart J, Deans R, Lassig-Smith M, Lipman J. Augmented creatinine clearance in traumatic brain injury. *Anesth Analg*. 2010 Dec;111(6):1505-10.
7. Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, et al. Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet* 2010;49(1):1-16.
8. Ruiz S, Minville V, Asehnoune K, et al. Screening of patients with augmented renal clearance in ICU: taking into account the CKD-EPI equation, the age, and the cause of admission. *Ann Intensive Care* 2015;5(1):49.
9. Udy AA, Baptista JP, Lim NL, et al. Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations. *Crit Care Med* 2014;42(3):520-527.
10. Kiesten and al. Renal function and survival in 200 patients undergoing ECMO therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 ; 28 : 86-90
11. Chen Y-C, Tsai F-C and al. Acute kidney injury an adults receiving extracorporeal membrane oxygenation. *JFMA*. 2014; 113(11) : 778-85.
12. Delmas C, Zapetskaia T, Conil JM, et al. 3-month prognostic impact of severe acute renal failure under veno-venous ECMO support: Importance of time of onset. *J Crit Care* 2017;44:63-71.
13. Hahn J, Choi JH, Chang MJ. Pharmacokinetic changes of antibiotic, antiviral, antituberculosis and antifungal agents during extracorporeal membrane oxygenation in critically ill adult patients. *J Clin Pharm Ther*. 2017 Dec;42(6):661-671.
14. Jamal JA, Economou CJ, Lipman J, Roberts JA. Improving antibiotic dosing in special situations in the ICU: burns, renal replacement therapy and extracorporeal membrane oxygenation. ; *Curr Opin Crit Care*. 2012 Oct;18(5):460-71.

15. Ruiz S, Papy E, Da Silva D, Nataf P, Massias L, Wolff M, Bouadma L. Potential voriconazole and caspofungin sequestration during extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med.* 2009;35(1):183-4.
16. Lerolle N. Renal failure in septic shock predictive value of doppler based renal arterial resistive index. *Intensive care medecine* 2006;32:1553-1559.
17. Tublin ME, Bude RO, Platt JF. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? *AJR Am J Roentgenol.* 2003 Apr;180(4):885-92.
18. Le Dorze M, Bouglé A, Deruddre S, Duranteau J. Renal Doppler ultrasound: a new tool to assess renal perfusion in critical illness. *Shock* 2012 Apr;37(4):360-5.
19. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985 Nov;28(5):830-8
20. Schmidt M, Bailey M, Kelly J, et al. Impact of fluid balance on outcome of adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 2014;40(9):1256-1266.
21. Bland JM, Altman DG. « Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement”. *Lancet* 1986;1(8476):307-310.;
22. Sheiner LB, Beal SL. “Some suggestions for measuring predictive performance. “*J Pharmacokinet Biopharm* 1981;9(4):503-512.
23. Passing H, Bablok W. A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. *Journal of clinical chemistry and clinical biochemistry.* 1983 ; 21 (11) : 709-20.
24. Critchley LA, Critchley JA. Meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *J Clin Monit Comput* 1999; 15 : 85-91.
25. Hammoudi N et coll. “Three-dimensional transoesophageal echocardiography for cardiac output in critically ill patients: A pilot study of ultrasound versus the thermodilution method” *Archives of Cardiovascular Disease* (2017) 110, 7—13
26. Critchley LA, Lee A, Ho AM. “A critical review of the ability of continuous cardiac output monitors to measure trends in cardiac output”. *Anesth Analg.* 2010;111:1180-92.
27. Landis JR, Koch GG. “The measurement of observer agreement for categorical data”. *Biometrics* 1977 ;33 :159-74.
28. Niérat MC, Dubé BP, Llontop C, Bellocq A, Layachi Ben Mohamed L, Rivals I, Straus C, Similowski T, Laveneziana P. Measuring Ventilatory Activity with Structured Light Plethysmography (SLP) Reduces Instrumental Observer Effect and Preserves Tidal Breathing Variability in Healthy and COPD. *Front Physiol.* 2017 May 18;8:316.
29. Naum A, Tuunanen H, Engblom E, Oikonen V, Sipilä H, Iozzo P, Nuutila P, Knuuti J. Simultaneous evaluation of myocardial blood flow, **cardiac** function and lung water content using [15O]H<sub>2</sub>O and positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007 Apr;34(4):563-72.

30. Goebel J, Nensa F, Bomas B, Schemuth HP, Maderwald S, Gratz M, Quick HH, Schlosser T, Nassenstein K. *Real-time SPARSE-SENSE cardiac cine MR imaging: optimization of image reconstruction and sequence validation.* *Eur Radiol.* 2016 Dec;26(12):4482-4489.
31. Bustos-Guadaño F, Martín-Calderón JL, Criado-Álvarez JJ, Muñoz-Jara R, Cantalejo-Gutiérrez A, Mena-Moreno MC. *Glomerular filtration rate estimation in people older than 85: Comparison between CKD-EPI, MDRD-IDMS and BIS1 equations.* *Nefrología.* 2017 Mar - Apr;37(2):172-180
32. Xie P, Huang JM, Li Y, Liu HJ, Qu Y. *The modified CKD-EPI equation may be not more accurate than CKD-EPI equation in determining glomerular filtration rate in Chinese patients with chronic kidney disease.* *J Nephrol.* 2017 Jun;30(3):397-402. doi: 10.1007/s40620-016-0307-4. Epub 2016 Apr 11.
33. Herrera-Gutiérrez ME, Seller-Pérez G, Banderas-Bravo E, Muñoz-Bono J, Lebrón-Gallardo M, Fernandez-Ortega JF. *Replacement of 24-h creatinine clearance by 2-h creatinine clearance in intensive care unit patients: a single-center study.* *Intensive Care Med.* 2007;33(11):1900–6
34. Eric A. J. Hoste, Jorn Damen, Raymond C and al. *Assesment of renal function in recently admitted critically ill patients with normal serum creatinine.* *Nephrol Dial Transplant (2005) 20: 747–75.*
35. Carlier and al. *Comparison of different equations to assess glomerular filtration in critically ill patients.* *Intensive Care Med.* 2015; 41(3):427-35.
36. Baptista et al. *Accuracy of the estimation of glomerular filtration rate within a population of critically ill patients.* *J Nephrol.* 2014.; 27(4):403-10.
37. Conil JM, Georges B, Breden A, Ruiz S, Cougot P, Fourcade O, Saivin S. *Estimation of glomerular filtration rate to adjust vancomycin dosage in critically ill patients: superiority of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation? Anaesth Intensive Care.* 2014; 42(2):178-84.
38. Elio Antonucci, et al. *The Impact of Renal Failure and Renal Replacement Therapy on Outcome During Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy.* *Artificial Organs* 2016, 40(8):746–754)
39. Chen Y-C, Tsai F-C and al. *Acute kidney injury an adults receveing extracorporeal membrane oxygenation.* *JFMA.* 2014; 113(11) : 778-85.
40. Husain-Syed F, Slutsky AS, Ronco C. *Lung-Kidney Cross-Talk in the Critically Ill Patient.* *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194(4):402-414.
41. Uddy and al. *Augmented Renal Clearance in the ICU: Results of a Multicenter Observational Study of Renal Function in Critically Ill Patients With Normal Plasma Creatinine Concentrations.* *Crit Care Med* 2014;42:520–527
42. S.Ruiz, JM..Conil, P.Marty, B.Georges, M.Virtos, T.Seguín, A.Rouget, P.Cougot, O.Fourcade, V.Minville,.*Les équations d'estimation du DFG peuvent-elle dépister un ARC ? Intérêt du CKD-EPI.* *AnnFar* 2014 304-305.
43. Baptista, Udy et al. *A comparison of estimates of glomerular filtration in critically ill patients with augmented renal clearance.* *Crit Care.* 2011 ; 8;15(3):R139

44. Sellaer-Perez, Herrera-Gutierrez et al. Concordance in critical patients between the equations designed for the calculation of glomerular filtration rate and 24-hour creatinine clearance . *Med Intensiva*.
45. Yoon D. Doppler sonography in experimentally-induced acute renal failure in rabbits. Resistive index versus serum creatinine levels. *invest radiol* 1995;30:168-172.
46. Izumi M. Differential diagnosis of prerenal azotemia from acute tubular necrosis and prediction of recovery by doppler ultrasound *Am J Kidney disease* 2000;35:713-9.
47. Oliveira et al. Factors associated with renal Doppler resistive index in critically ill patients: a prospective cohort study. *Ann. Intensive Care* (2019) 9:23
48. Deruddre S. Renal arterial resistance in septic shock: effects of increasing mean arterial pressure with norepinephrine on the renal resistive index assessed with doppler ultrasonography. *Intensive care medecine* 2007;33:1557-62
49. Wan L, Yang N, Hiew C-Y, et al. An assessment of the accuracy of renal blood flow estimation by Doppler ultrasound. *Intensive Care Med* 2008 34:1503–1510.).
50. Le Dorze M, Bouglé A, Deruddre S, Duranteau J. Renal Doppler ultrasound: a new tool to assess renal perfusion in critical illness. *Shock* 2012 Apr;37(4):360-5.
51. Darmon M. Impact of mild hypoxemia on renal function and renal resistive index during mechanical ventilation. *Intensive Care Medecine* 2009;35:1031-1038.

## Etude CREA ECMO

ESTIMATION DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE CHEZ LES PATIENTS DE REANIMATION  
SOUS ASSISTANCE CIRCULATOIRE EXTRA-CORPORELLE : FORMULES D'ESTIMATION VERSUS  
CLAIRANCE MESUREE DE LA CREATININE

PROTOCOLE DE RECHERCHE INTERVENTIONNELLE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE  
*(catégorie 2 à risques et contraintes minimales)*

DATE /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_

NUMERO PATIENT /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_

Promoteur :

Etablissement : CHU TOULOUSE  
Hôtel Dieu  
2, rue Viguerie TSA 80035  
31059 Toulouse cedex 9

Investigateur principal :

**Dr. Stéphanie RUIZ**  
Service de Réanimation Polyvalente  
1, avenue Jean Poulhès - CHU Rangueil –  
31059 TOULOUSE  
Tél : 05 61 32 44 64  
[ruiz.stephanie@chu-toulouse.fr](mailto:ruiz.stephanie@chu-toulouse.fr)

**Meneurs de l'étude :**

**RUIZ Stéphanie : DECT 24464**

**ARNAUD Emilie : DECT 41526 ou 06 65 48 76 31**

### **OBJECTIFS de l'Etude :**

1. Déterminer l'outil le plus opérationnel permettant l'estimation du Débit de Filtration Glomérulaire en réanimation chez les patients sous ECMO veino-veineuse (VV) ou veino-artérielle (VA) en comparant les formules d'estimation du DFG (CKD-EPI et Cockcroft) à la clairance mesurée de la créatinine.
2. Déterminer la part de patients avec une hyperfiltration rénale (ARC) sous ECMO VV ou VA.
3. Déterminer les variations de l'index de résistance vasculaire rénal en fonction du niveau de DFG, chez les patients présentant un débit cardiaque pulsatile.

### **METHODE :**

Chez les patients sous ECMO VV ou VA, à 48 heures au moins de la pose d'ECMO et après au moins 12 heures de stabilité hémodynamique :

Recueil des urines sur 3 heures pour la mesure de la clairance de la créatinine, avec un prélèvement de la créatininémie en parallèle du recueil urinaire pour calculer la clairance de la créatinine mesurée et estimer le débit de filtration glomérulaire par les formules Cockcroft et CKD-EPI.

- Recueil des données jusqu'à retrait de l'ECMO/Décès ou mise en place d'une technique d'épuration extra rénale.

### **CHECK LIST : A valider avant commencement**

- Recueil des urines sur 3 heures
- Envoi de l'échantillon au labo de :
  - o Créatinine urinaire pour mesure clairance urinaire
  - o Créatinine sanguine pour mesure du DFG par Cockcroft et CKDEPI sur même échantillon que le tube précédent
  - o GDS avec lactates au moment du prélèvement
  - o BES Hémoglobine plaquettes
- Pas de modification de débit d'ECMO durant ces 3 heures dans la mesure du possible
- Pas de RV durant ces 3 heures dans la mesure du possible
- Pas de modification du débit d'amines durant ces 3 heures dans la mesure du possible
- Noter le volume de diurèse
- Noter les posologies et débit d'amines au moment du prélèvement

# I. CRITERES INCLUSIONS

La fiche d'information au patient ou à la famille est-elle donnée ?

OUI NON

|\_ | |\_ |

## Critères d'inclusion remplis :

- Patient de plus de 18 ans
- ECMO VV ou VA quelle que soit l'indication, après 48h de la pose,
- stabilité de la pression artérielle et du débit cardiaque pendant au moins 12 heures sans modification importante du débit d'amines.
- Dobutamine  $\leq 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
- Noradrénaline  $\leq 0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  et
- Adrénaline  $\leq 0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .
- Personne affiliée ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.

|\_ | |\_ |

|\_ | |\_ |

|\_ | |\_ |

|\_ | |\_ |

|\_ | |\_ |

|\_ | |\_ |

|\_ | |\_ |

*Si une case NON stop Inclusion*

## Absence de critères de non inclusion :

- Insuffisant rénal chronique dialysé
- Mise sous épuration extra-rénale, continue ou intermittente,
- Personnes placées sous sauvegarde de justice
- Personne participant à une autre recherche comprenant une période d'exclusion toujours en cours.

|\_ | |\_ |

|\_ | |\_ |

|\_ | |\_ |

|\_ | |\_ |

*Si une case OUI stop Inclusion*

## II. INCLUSION

- Age : ..... ans
- Sexe : M  F
- Poids : ..... Kg      Taille : ..... Cm      IMC : .....
- Score SOFA : .....      Score IGS2 : .....

### ➤ Caractéristiques ECMO

- Type d'ECMO : VEINO-VEINEUSE       VEINO-ARTERIELLE
- Voies d'abord : JUGULAIRE      DROITE       GAUCHE   
FEMORALE VEINE       ARTERE       DROITE       GAUCHE   
CAROTIDE      DROITE       GAUCHE
- Indication de l'ECMO :  
Choc cardiogénique       Intoxications cardiotropes   
ACR       SDRA   
Insuffisance cardiaque terminale       Fibrose pulmonaire   
Post opératoire CCV
- Date de Pose :
- DEBIT d'ECMO (au moment du prélèvement):

### ➤ HEMODYNAMIQUE

- VVC : JUG       SOUS-CLAV       FEMORALE
- CATHETER ARTERIEL : RADIAL       FEMORAL
- Autre dispositif (PICCO/SWAN GANZ...):

#### Au moment du prélèvement :

- PAS :      PAD :      PAM :      FC :
- Poids :
- FIO2 respirateur :      PaO2 :

- VASOPRESSEURS (au moment du prélèvement)

TYPE	POSOLOGIE	Modification au moment du prélèvement
		OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>
		OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>
		OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>

- REMPLISSAGE VASCULAIRE (au moment du prélèvement)

TYPE	QUANTITE	Modification au moment du prélèvement
		OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>
		OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>
		OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>

- Profil ETT (quand possible) :

Estimation FEVG :

ITV :                                  Diamètre VCI :

Profil cœur droit : TAPSE :                                  IT :

### ➤ CLAIRANCE DE LA CREATININE

- Volume de diurèse sur 3 heures :

### ➤ DOPPLER DES ARTERES RENALES

Nom du Doppleriste et date :

Position patient : DD  DL

Résultats IR :

### III. FIN d'ETUDE

- Complications liées à l'ECMO : (choc hémorragique, infection, dysfonction...)

- CAUSES de Fin d'étude :

⇒ DECES

OUI

NON

⇒ RETRAIT ECMO

OUI

NON

- Date de retrait de l'ECMO ou date de décès (rayer mention inutile) :

- Traitements néphrotoxiques utilisés pendant l'inclusion

TRAITEMENT	POSOLOGIE	Date/justification
Produit de contraste		
Vancomycine		
Colistine		
Aminosides		
Autres		

---

**CREA ECMO STUDY. ASSESMENT OF GLOMERULAR FILTRATION RATE IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH EXTRACORPOREAL LIFE SUPPORT : ESTIMATES VERSUS MEASURED CREATININE CLEARANCE**

---

**ABSTRACT**

**Introduction:** The new formalized expert recommendations on the assessment of glomerular filtration rate (GFR) in intensive care unit recommend evaluation by the measured creatinine clearance ( $CL_{CR}$ ) and reject equations that enable estimation of the GFR such as the CKD-EPI and the Cockcroft and Gault formula. However, no data exists on the performance of the GFRs estimate by equations versus measured  $CL_{CR}$  for critically ill patients with extracorporeal life support.

**Methods:** Prospective study conducted in the Ranguel intensive care unit (Toulouse University Hospital). Patients who achieved hemodynamic stability at least 48 hours after venous-venous ECMO (VV ECMO) or venous-arterial (ECMO VA) implementation were included. We compared the 3-hours  $CL_{CR}$  with the CKD-EPI and Cockcroft and Gault formulas, using the Bland and Altman and the Passing and Bablock methods, and we determined the proportion of patients with augmented renal clearance (ARC) under ECMO and the renal vascular resistance index (IR) for the detection and prevention of acute renal failure.

**Results:** We included 80 patients divided into 2 groups: 53 patients without assistance versus 27 patients with ECMO (10 ECMO VV and 17 ECMO VA). GFR levels between the two groups were identical. 11.1% (3/27) of the ECMO patients presented ARC, compared to 15.1% (8/53) patients without ECMO. For all patients, there was a difference between the values of  $CL_{CR}$  (59.99 [20.5 - 128.6] ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), CKD-EPI (74.9 [26.6 - 113.3] ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), and Cockcroft and Gault (79.7 [31.9 - 130.4] ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** The accuracy of the CKD-EPI and the Cockcroft formulas is insufficient compared to  $CL_{CR}$  in critically patients with or without ECMO. However, the estimate formulas are more relevant for patients under ECMO than for the general population, probably because of the lesser presence of ARC.

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

---

MOTS-CLÉS : glomerular filtration rate, measured creatinine clearance , CKD-EPI, Cockcroft and Gault, ECMO, ECLS, augmented renal clearance, resistivity vascular Index

---

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directeur de thèse : Dr RUIZ Stéphanie

---

**ETUDE CREA ECMO. ESTIMATION DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE CHEZ LES PATIENTS DE REANIMATION SOUS ASSISTANCE CIRCULATOIRE EXTRA-CORPORELLE : FORMULES D'ESTIMATION VERSUS CLAIRANCE MESUREE DE LA CREATININE**

---

RESUME :

**Introduction** : Les nouvelles recommandations formalisées d'expert sur l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) en réanimation préconisent l'évaluation par la clairance de la créatinine mesurée ( $CL_{CR}$ ) et rejettent les formules d'estimation du DFG telles que le CKD-EPI et le Cockcroft et Gault. Cependant, aucune donnée n'existe concernant la performance des formules d'estimation du DFG versus la  $CL_{CR}$  pour les patients de réanimation sous ECMO.

**Méthodologie** : Etude prospective, en réanimation polyvalente du CHU de Toulouse Rangueil. Tous les patients ayant acquis une stabilité hémodynamique à au moins 48 heures de la pose d'une ECMO veino-veineuse (ECMO VV) ou veino-artérielle (ECMO VA) ont été inclus. Nous avons comparé la  $CL_{CR}$  sur les urines des 3 heures aux formules de CKD EPI et de Cockcroft et Gault, en utilisant les méthodes de Bland et Altman et de Passing et Bablock, et nous avons déterminé la part de patient présentant une hyperfiltration glomérulaire («augmented renal clearance» ou ARC) sous ECMO et l'index de résistance vasculaire rénale (IR) pour la détection des agressions rénales aiguës.

**Résultats** : Nous avons inclus 80 patients répartis en 2 groupes : 53 patients sans assistance versus 27 patients porteurs d'une ECMO (10 ECMO VV et 17 ECMO VA). Les niveaux de DFG entre les deux groupes étaient identiques. 11,1% (3/27) des patients sous ECMO étaient hyperfiltrants, contre 15,1% (8/53) des patients sans assistance. Pour l'ensemble des patients, les valeurs étaient différentes entre la  $CL_{CR}$  (59,99 [20,5 - 128,6] ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), le CKD-EPI (74,9 [26,6 - 113,3] ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), et le Cockcroft et Gault (79,7 [31,9 - 130,4] ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion** : La  $CL_{CR}$  par rapport aux formules d'estimation du DFG, le CKD-EPI et le Cockcroft et Gault, semble plus fiable d'utilisation chez les patients de réanimation sous ECMO ou non. Cependant, la pertinence des formules d'estimation pour les patients sous ECMO semble meilleure que pour la population générale, probablement du fait de la moindre présence d'ARC.

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

---

MOTS-CLÉS : DFG, clairance mesurée de la créatinine, CKD-EPI, Cockcroft et Gault, ECMO, augmented renal clearance, index de résistivité vasculaire

---

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directeur de thèse : Dr RUIZ Stéphanie