

**UNIVERSITÉ DE NANTES**  
**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Année 2016

N° 106

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
(DES de MÉDECINE GÉNÉRALE)

par

Guillaume MANŒUVRIER  
*Né le 24 octobre 1987 à Nantes*

---

Présentée et soutenue publiquement le 28 septembre 2016

---

**INTÉRÊT DIAGNOSTIC DU RAPPORT URÉE / CRÉATININE PLASMATIQUE DANS  
L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE CHEZ LES PATIENTS ADMIS AUX URGENCES  
MÉDICALES ADULTES.**

---

Président du jury : Monsieur le Professeur Éric BATARD  
Directeur de thèse : Monsieur le Docteur David TREWICK  
Examineurs : Monsieur le Professeur Damien MASSON  
Monsieur le Professeur Fadi FAKHOURI  
Monsieur le Docteur Frédéric LAVAINÉ

## REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Éric BATARD, un grand merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse et pour vos analyses statistiques rapides et concises.

À Messieurs les Professeurs Damien MASSON et Fadi FAKHOURI, à Monsieur le Docteur Frédéric LAVAINÉ, merci pour l'intérêt que vous portez à ce travail en acceptant de l'évaluer.

À mon directeur de thèse, mon « maître Jedi », Monsieur le Docteur David TREWICK, un très grand MERCI de m'avoir pris sous ton aile en me confiant ce travail. Merci pour ton soutien infaillible, ton aide précieuse dans la rédaction et l'organisation de mon travail. Tu es et resteras l'un des « Patrons » de mes études de médecine.

À mes Parents, merci de m'avoir toujours soutenu et encouragé dans mes projets, en me laissant libre de mes choix. Simplement, merci d'être là.

À Mathieu et Florian, mes Frères, merci pour vos relectures acharnées et votre soutien. Merci Mathieu pour ton aide dans les formules Excel.

À mes Ami(e)s pour leur présence, leurs encouragements et leurs apéros.

À Candice, ma Femme, et Elouen, mon Fils, je vous aime.

## TABLE DES MATIÈRES

<b>I) INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>II) MATÉRIELS ET MÉTHODES.....</b>	<b>2</b>
<b>II.1) Population d'étude .....</b>	<b>2</b>
<b>II.2) Critères d'inclusion .....</b>	<b>2</b>
<b>II.3) Critères d'exclusion .....</b>	<b>2</b>
<b>II.4) Définitions.....</b>	<b>3</b>
II.4.a) Définition de l'insuffisance rénale aiguë .....	3
II.4.b) Définition de la fonction rénale de base (créatininémie de base) .....	5
II.4.c) Définition de l'insuffisance rénale chronique .....	5
II.4.d) Définition de l'insuffisance rénale aiguë obstructive.....	5
II.4.e) Définition de l'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle .....	6
II.4.f) Définition de l'insuffisance rénale aiguë organique .....	6
II.4.g) Définition du cut-off du rapport Urée / Créatinine plasmatique .....	6
<b>II.5) Recueil de données .....</b>	<b>7</b>
<b>III) RÉSULTATS.....</b>	<b>9</b>
<b>III.1) Étude avec les critères KDIGO .....</b>	<b>9</b>
III.1.a) Comparaison des distributions selon le test de Mann-Whitney.....	11
III.1.b) Comparaison des classes selon le test de $\chi^2$ .....	11
<b>III.2) Étude avec les critères RIFLE.....</b>	<b>12</b>
III.2.a) Comparaison des distributions selon le test de Mann-Whitney.....	14
III.2.b) Comparaison des classes selon le test de $\chi^2$ .....	14
<b>III.3) Incidence de l'IRA aux urgences médicales adultes.....</b>	<b>15</b>
<b>III.4) Comparaison de la créatininémie de base des patients à l'estimation de cette dernière par la formule de MDRD inversée .....</b>	<b>15</b>
<b>IV) DISCUSSION.....</b>	<b>16</b>
<b>IV.1) Limites et biais.....</b>	<b>18</b>
<b>IV.2) Quelles conséquences pratiques notre étude peut-elle avoir ?.....</b>	<b>20</b>
<b>V) CONCLUSION .....</b>	<b>21</b>
<b>VI) LISTE DES ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>22</b>
<b>VII) BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>23</b>

## I) INTRODUCTION

Le Rapport Urée / Créatinine Plasmatique (RUCP) est enseigné et utilisé depuis les années 1940-50 (1) afin de différencier une Insuffisance Rénale Aiguë (IRA) fonctionnelle (ou pré-rénale) d'une IRA organique (ou intrinsèque). Bien que les bases physiologiques et physiopathologiques de ce rapport soient bien établies, la validité clinique de cet indice a été très peu étudiée.

L'urée, déchet final du métabolisme de l'azote, est formée dans le foie et excrétée par le rein. L'urée est librement filtrée au niveau du glomérule. Sa réabsorption tubulaire est passive et suit le gradient de concentration créé par la réabsorption de sodium et d'eau.

La créatinine est un déchet issu du métabolisme musculaire et est, elle aussi, excrétée par les reins. Contrairement à l'urée, il n'existe pas de réabsorption de la créatinine par les tubules rénaux.

Physiologiquement, le Rapport Urée / Créatinine Plasmatique (RUCP) est inférieur à 100 (2).

Lorsqu'un individu se déshydrate, l'hypovolémie qui en résulte est responsable d'une réabsorption accrue de sodium et d'eau au niveau du tube contourné proximal, d'où l'augmentation de la concentration en urée dans le liquide tubulaire et une augmentation de la diffusion passive de l'urée vers le secteur vasculaire. On observe donc dans l'insuffisance rénale fonctionnelle une élévation disproportionnée de l'urée par rapport à la créatinine. Typiquement le RUCP devient supérieur à 100 (3).

La capacité du RUCP à orienter vers une IRA fonctionnelle ou organique a été peu étudiée chez l'homme et l'animal. Récemment deux revues de la littérature sur l'IRA fonctionnelle ont conclu que le RUCP était très peu fiable. (3,4).

L'objectif principal de notre étude est de déterminer si le RUCP permet de distinguer les IRA fonctionnelles et organiques, dans une population de patients admis aux urgences médicales du CHU de Nantes.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë aux urgences médicales et de comparer la créatininémie de base des patients à l'estimation de cette dernière par la formule de MDRD inversée.

## **II) MATÉRIELS ET MÉTHODES**

### **II.1) Population d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective concernant les patients admis au Service d'Accueil des Urgences médicales adultes du CHU de NANTES, entre le 01/11/2013 et le 31/11/2014.

### **II.2) Critères d'inclusion**

Sont éligibles à l'étude tous les patients majeurs présentant une créatininémie à l'admission strictement supérieure à 133  $\mu\text{mol/L}$  (1,5 mg/dL) (5). Nous avons choisi ce cut-off car les patients avec une créatininémie supérieure à 133  $\mu\text{mol/L}$  (1,5 mg/dL) sont obligatoirement insuffisants rénaux. A l'inverse, si la créatininémie est inférieure ou égale à 133  $\mu\text{mol/L}$ , le débit de filtration glomérulaire peut être normal ou altéré en fonction de l'âge, du sexe et de l'ethnie (6,7).

### **II.3) Critères d'exclusion**

- En cas de multiples dosages de la créatininémie aux urgences en 7 jours révolus, seul le premier dosage avec une créatininémie strictement supérieure à 133  $\mu\text{mol/L}$  (1,5 mg/dL) et la date y correspondant sont pris en compte dans l'étude. Tout passage aux urgences au-delà de la période réfractaire de 7 jours, est considéré comme un nouvel épisode à part entière.
- Insuffisance Rénale Chronique (IRC) non décompensée : nous avons défini comme une IRC non décompensée toute IRA avec :
  - une absence de baisse strictement supérieure à 25 % du débit de filtration glomérulaire par rapport au DFG de base (selon les critères de RIFLE) ;
  - une absence d'augmentation strictement supérieure à 26,5  $\mu\text{mol/L}$  de la créatininémie par rapport à la valeur de base (selon les critères de KDIGO) ;
- Dialyse chronique ou aiguë et greffés rénaux (8) ;
- Données manquantes pour l'analyse (manque d'information concernant l'obstruction, absence de créatininémie de contrôle entre J1 et J7 inclus) ;
- Les séjours trop courts (inférieurs ou égaux à 48 h) ne permettant pas de différencier IRA fonctionnelle et organique (9).

## II.4) Définitions

### II.4.a) Définition de l'insuffisance rénale aiguë

Nous avons utilisé deux classifications pour l'IRA. La classification internationale KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) de 2012 (10), classification la plus récente, définit une insuffisance rénale aiguë selon un critère de variation de créatininémie et/ou un critère de diurèse. Nous avons également choisi la première classification, dite « historique », de RIFLE 2004 (Risk Injury Failure Loss End stage kidney disease) (7) qui définit une insuffisance rénale aiguë selon un critère de variation du Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) et/ou un critère de diurèse. Cette classification, bien que plus ancienne, est toujours très ancrée dans la littérature de l'IRA.

Les critères du KDIGO :

	Critère de créatininémie	Critère de diurèse
Stage 1	Augmentation de la créatininémie de 1,5 à 1,9 fois la base (dans les 7 jours) <i>ou</i> Augmentation de la créatininémie > 0,3 mg/dL (26,5 µmol/L) (dans les 2 jours)	Diurèse < 0,5 mL/kg/h pendant 6 heures
Stage 2	Augmentation de la créatininémie de 2,0 à 2,9 fois la base (dans les 7 jours)	Diurèse < 0,5 mL/kg/h pendant deux périodes de 6 heures
Stage 3	Augmentation de la créatininémie strictement supérieure à 3 fois la base (dans les 7 jours) <i>ou</i> Augmentation de créatininémie > 4,0 mg/dL (353 µmol/L) <i>ou</i> Initiation d'une thérapie de remplacement rénal	Diurèse < 0,3 mL/kg/h pendant plus de 24 heures <i>ou</i> Anurie ≥ 12 heures

## Les critères du RIFLE

	Critère de DFG	Critère de diurèse
RISK	Augmentation de créatininémie > 1,5 x base (dans les 7 jours) <i>ou</i> Baisse du DFG > 25 % (dans les 7 jours)	Diurèse < 0,5 mL/kg/h pendant 6 heures
INJURY	Augmentation de créatininémie > 2,0 x base (dans les 7 jours) <i>ou</i> Baisse du DFG > 50 % (dans les 7 jours)	Diurèse < 0,5 mL/kg/h pendant 12 heures
FAILURE	Augmentation de créatininémie > 3,0 x base (dans les 7 jours) <i>ou</i> Baisse du DFG > 75 % (dans les 7 jours) <i>ou</i> Créatininémie > 4,0 mg/dL (avec une hausse aiguë d'au moins 0,5 mg/dL) (dans les 7 jours)	Diurèse < 0,3 mL/kg/h pendant 24 heures <i>ou</i> Anurie pendant 12 heures
LOSS	Persistance d'une insuffisance rénale au-delà de 4 semaines	
End Stage Kidney Disease	Insuffisance rénale terminale (> 3 mois)	

Nous avons donc considéré qu'une IRA aux urgences est une augmentation de créatininémie strictement supérieure à 26,5  $\mu\text{mol/L}$  (0,3 mg/dL) par rapport à la créatininémie de base pour le KDIGO, ou une diminution de plus de 25 % du DFG de base pour RIFLE.

#### *II.4.b) Définition de la fonction rénale de base (créatininémie de base)*

Les deux systèmes de classification de l'IRA nécessitent d'obtenir une « fonction rénale de base ». Pour chaque patient, nous avons considéré comme étant sa créatininémie de base la meilleure créatininémie hospitalière (CHU de Nantes) dans les 12 mois précédant ou suivant l'admission (9, 11, 12). La mesure de créatininémie par le laboratoire de l'hôpital est standardisée IDMS (*Isotope Dilution Mass Spectrometry*). Le Débit de Filtration Glomérulaire reflétant la fonction rénale de base a été estimé avec la formule MDRD (*Modification of the Diet in Renal Disease*) simplifiée, en tenant compte des pondérateurs d'âge et de sexe et du calibrage IDMS ; le pondérateur correspondant à l'ethnie caucasienne restant fixe à 1.

L'équation simplifiée du MDRD chez l'homme, permettant d'estimer le DFG, est la suivante :

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

x 0,95 car le dosage de créatininémie est calibré IDMS

x 0,742 pour les femmes

Conformément aux recommandations de Thomas *et al* de 2015 (11), et aux travaux précédents (8) ; en cas d'absence de créatininémie de base, nous l'avons estimée en utilisant la formule MDRD inversée en considérant un DFG « normal » à 75 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

#### *II.4.c) Définition de l'insuffisance rénale chronique*

Est considéré comme étant insuffisant rénal chronique tout patient présentant un DFG de base strictement inférieur à 75 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

#### *II.4.d) Définition de l'insuffisance rénale aiguë obstructive*

Toute insuffisance rénale aiguë, pour laquelle ou l'observation médicale des urgences, ou le compte-rendu d'imagerie ou le courrier de sortie d'hospitalisation objective un obstacle infra ou supra vésical, est considérée comme obstructive.

#### *II.4.e) Définition de l'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle*

Selon le KDIGO, est considérée comme étant fonctionnelle toute IRA non obstructive, présentant une baisse de créatininémie à une valeur strictement inférieure à 110 % de la créatininémie de base, dans les 7 jours révolus suivant l'admission (3).

Selon le RIFLE, est considérée comme étant fonctionnelle toute IRA, non obstructive, présentant une récupération de DFG vers une valeur strictement supérieure à 90 % du DFG de base, dans les 7 jours révolus suivant l'admission (3).

#### *II.4.f) Définition de l'insuffisance rénale aiguë organique*

Est considérée comme étant organique toute IRA n'étant ni obstructive, ni fonctionnelle.

#### *II.4.g) Définition du cut-off du rapport Urée / Créatinine plasmatique*

Le RUCP est calculé avec les valeurs d'urée et de créatinine de l'admission. Les unités sont ramenées à l'identique, le rapport est donc un nombre sans unité. Nous nous intéressons aux trois valeurs les plus communément citées et utilisées :

- U/C plasmatique > 100 (3)
- U/C plasmatique > 150 (13)
- U/C plasmatique > 200 (14)

## **II.5) Recueil de données**

Les données brutes (toutes les biologies contenant une urée et une créatininémie) de la période du 01/11/2013 au 31/11/2014 ont été fournies par le laboratoire de biochimie du CHU de Nantes sous forme d'un tableau Excel contenant :

- Identifiant Permanent du Patient (IPP) ;
- Date du prélèvement ;
- Date de naissance du patient ;
- Sexe du patient ;
- Créatininémie à l'entrée aux urgences ;
- Urée plasmatique à l'entrée aux urgences.

Nous avons construit un tableau Excel de recueil de données contenant, en plus des informations précédentes, les renseignements suivants :

- Créatinémie de base : meilleure créatininémie hospitalière dans les 12 mois précédant et suivant l'admission ;
- Meilleure créatininémie hospitalière entre J1 et J7 inclus, après l'admission aux urgences ;
- Date de cette meilleure créatininémie ;
- Information concernant une éventuelle dialyse ou greffe ;
- Information concernant une éventuelle obstruction (présence, absence ou manque de données) ;
- Étiologie de l'épisode ;
- Service d'hospitalisation ;
- Date de sortie de l'hôpital ;
- Donnée concernant un éventuel décès (si oui, à quelle date).

Les données ont ensuite été récupérées manuellement dans chaque dossier, par un seul investigateur dans la base de données CLINICOM du CHU de Nantes (Observation Médicale des Urgences et dossier informatisé de l'hôpital, courrier de sortie, compte-rendu d'imagerie, serveur de biologie) ; et auprès du service de Médecine de la clinique Jules-Verne de Nantes (dossier papier, courrier de sortie, compte-rendu d'imagerie, serveur de biologie).

Des formules de calcul et de logique ont été intégrées au tableur Excel :

- Identification des doublons : en cas de multiples créatininémies strictement supérieures à 133  $\mu\text{mol/L}$  dans le service des urgences sur une période de 7 jours révolus, seule la première est prise en compte ;
- Calcul de l'âge du patient ;
- Calcul du DFG de base selon la formule MDRD ;
- En cas d'absence de créatininémie de base, estimation de celle-ci selon la formule du MDRD inversé pour obtenir un DFG à 75 mL/min/1,73m<sup>2</sup> ;
- Calcul du différentiel de DFG entre l'entrée et la base, et expression en pourcentage par rapport au DFG de base ;
- Calcul du différentiel de créatininémie entre l'entrée et la base ;
- Formules logiques pour déterminer le stade d'IRA selon le RIFLE, et selon le KDIGO ;
- Calcul du DFG selon MDRD avec la meilleure créatininémie entre J1 et J7 ;
- Expression en pourcentage de la valeur du meilleur DFG [J1-J7] par rapport au DFG de base ;
- Expression en pourcentage de la valeur de la meilleure créatininémie [J1-J7] par rapport à la créatininémie de base ;
- Formules logiques de détermination de l'insuffisance rénale aiguë : selon le différentiel (entrée/base) de DFG (> 25 %) ou de créatininémie (> 26,5  $\mu\text{mol/L}$ ) ;
- Formules logiques de détermination de l'IRA fonctionnelle et de l'IRA organique ;
- Calcul du RUCP à l'admission.

Une fois le tableau dûment complété, nous avons construit une nouvelle page de calcul Excel afin d'identifier les exclusions, et les différents groupes nous intéressant : IRA obstructives, IRA fonctionnelles et IRA organiques.

Les statistiques ont été réalisées avec le logiciel R.

### **III) RÉSULTATS**

60 160 patients ont été admis aux urgences médicales du CHU sur la période du 01/11/2013 au 30/11/2014.

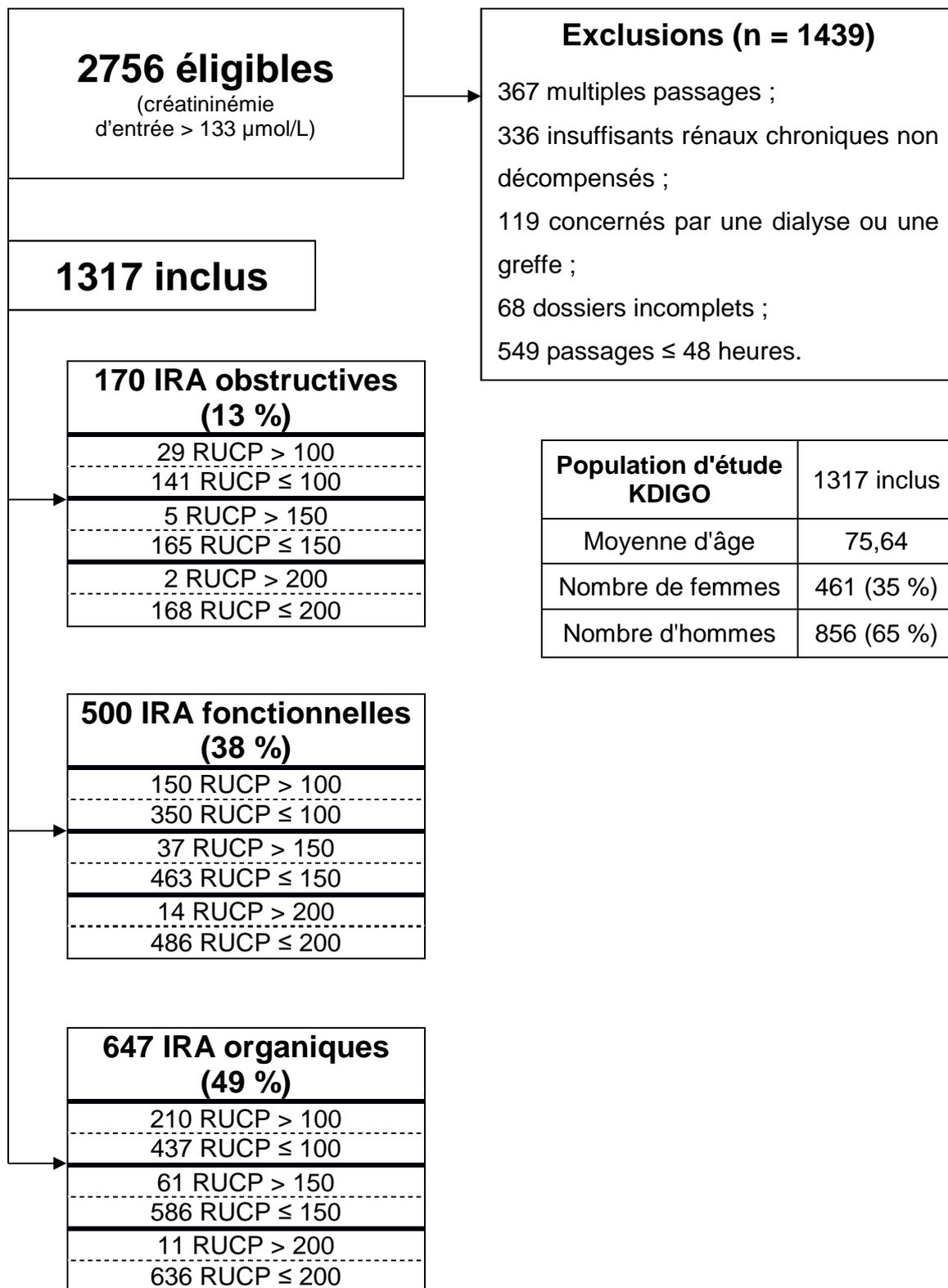
2756 patients avaient une créatininémie à l'admission strictement supérieure à 133  $\mu\text{mol/L}$  et étaient donc éligibles pour notre étude.

#### **III.1) Étude avec les critères KDIGO**

1439 patients ont été exclus :

- 367 correspondaient à de multiples passages dans les 7 jours suivant la première admission ;
- 336 étaient des insuffisants rénaux chroniques non décompensés ;
- 119 étaient concernés par une dialyse ou une greffe ;
- 68 présentaient un dossier incomplet (absence d'information concernant l'obstruction ou la biologie de contrôle entre J0 et J7) ;
- 549 avaient un passage  $\leq 48$  heures.

1317 patients ont été inclus dans l'étude, dont 461 femmes et 856 hommes. Leur moyenne d'âge était de 75,64 ans.



III.1.a) Comparaison des distributions selon le test de Mann-Whitney

	Médiane du RUCP (C25-C75)
IRA Obstructives	65 (51-85)
IRA Fonctionnelles	83 (65-107)
IRA Organiques	81 (63-110)
IRA Organiques + Obstructives	79 (60-107)

- IRA Organiques vs IRA Fonctionnelles : la différence n'est pas significative ( $p = 0,91$ ).
- [IRA Organiques + Obstructives] vs IRA Fonctionnelles : la différence n'est pas significative ( $p = 0,11$ ).
- À noter :
  - o IRA Obstructives vs IRA Fonctionnelles :  $p < 0,0001$
  - o IRA Obstructives vs IRA Organiques :  $p < 0,0001$

III.1.b) Comparaison des classes selon le test de  $\chi^2$

Nombre et pourcentage de patients ayant une IRA obstructive, organique, fonctionnelle en fonction des 3 seuils du RUCP :

	<b>170 IRA Obstructives (13 %)</b>	<b>500 IRA Fonctionnelles (38 %)</b>	<b>647 IRA Organiques (49 %)</b>	<b>IRA Fonctionnelles vs IRA Organiques p =</b>
<b>U/C &gt; 100</b>	29 (7 %)	150 (39 %)	210 (54 %)	<b>0,41</b>
<b>U/C ≤ 100</b>	141 (15 %)	350 (38 %)	437 (47 %)	
<b>U/C &gt;150</b>	5 (5 %)	37 (36 %)	61 (59 %)	<b>0,27</b>
<b>U/C ≤ 150</b>	165 (14 %)	463 (38 %)	586 (48 %)	
<b>U/C &gt;200</b>	2 (7 %)	14 (52 %)	11 (41 %)	<b>0,29</b>
<b>U/C ≤ 200</b>	168 (13 %)	486 (38 %)	636 (49 %)	

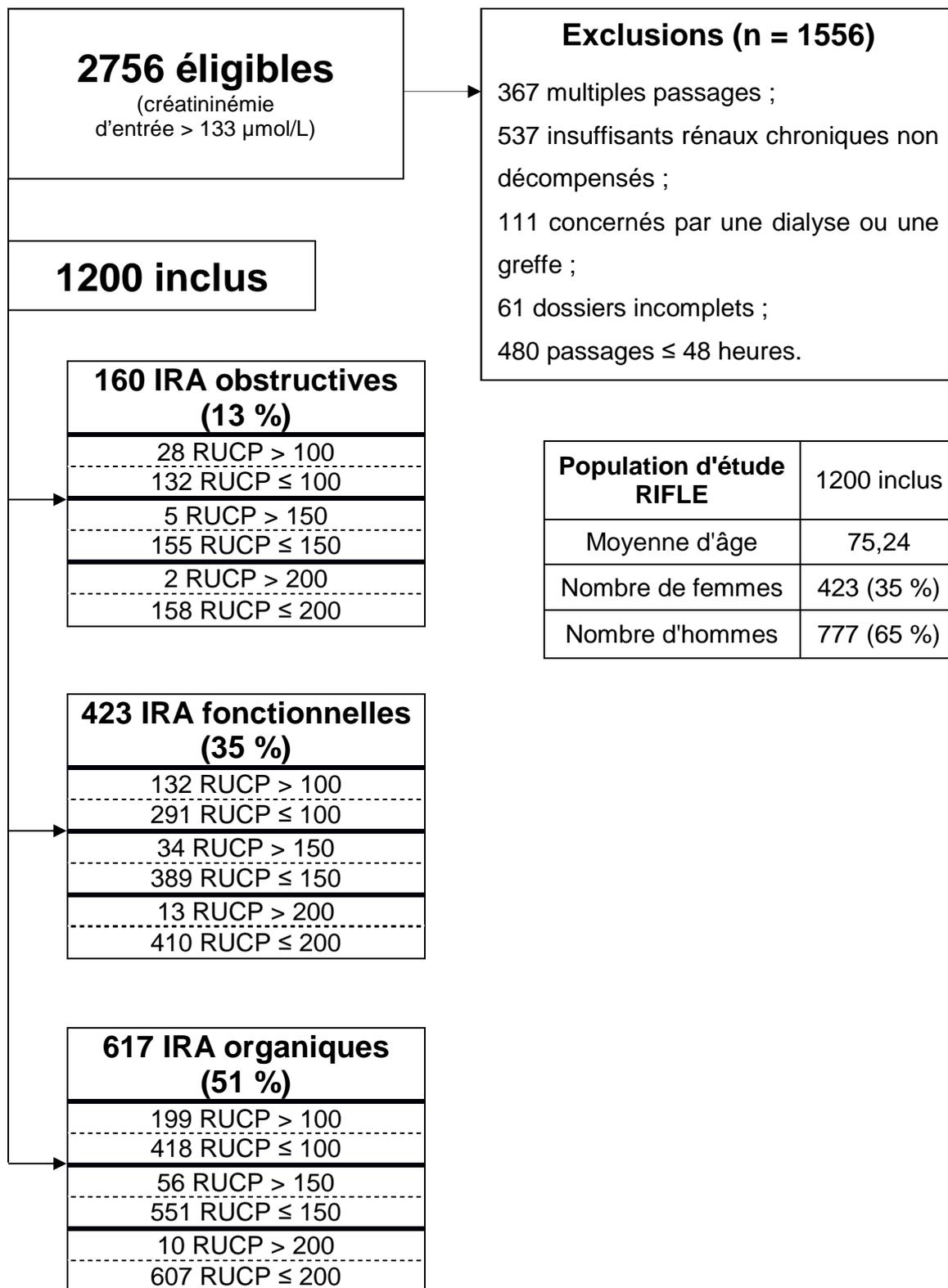
- Comparaison IRA Fonctionnelles vs IRA Organiques :
  - o Seuil 100 : la différence entre les 2 catégories n'est pas significative ( $p = 0,41$ ).
  - o Seuil 150 : la différence entre les 2 catégories n'est pas significative ( $p = 0,27$ ).
  - o Seuil 200 : la différence entre les 2 catégories n'est pas significative ( $p = 0,29$ ).

### **III.2) Étude avec les critères RIFLE**

1556 patients ont été exclus :

- 367 correspondaient à de multiples passages dans les 7 jours suivant la première admission ;
- 537 étaient des insuffisants rénaux chroniques non décompensés ;
- 111 étaient concernés par une dialyse ou une greffe ;
- 61 présentaient un dossier incomplet (absence d'information concernant l'obstruction ou la biologie de contrôle entre J0 et J7) ;
- 480 avaient un passage  $\leq 48$  heures.

1200 patients ont été inclus dans l'étude, dont 423 femmes et 777 hommes. Leur moyenne d'âge était de 75,24 ans.



III.2.a) Comparaison des distributions selon le test de Mann-Whitney

	Médiane du RUCP (C25-C75)
IRA Obstructives	65 (51-85)
IRA Fonctionnelles	83 (65-108)
IRA Organiques	81 (63-110)
IRA Organiques + Obstructives	79 (60-107)

- IRA Organiques vs IRA Fonctionnelles : la différence n'est pas significative ( $p = 0,99$ ).
- [IRA Organiques + Obstructives] vs IRA Fonctionnelles : la différence n'est pas significative ( $p = 0,08$ ).
- À noter :
  - o IRA Obstructives vs IRA Fonctionnelles :  $p < 0,0001$
  - o IRA Obstructives vs IRA Organiques :  $p < 0,0001$

III.2.b) Comparaison des classes selon le test de  $\chi^2$

Nombre et pourcentage de patients ayant une IRA obstructive, organique, fonctionnelle en fonction des 3 seuils du RUCP :

	<b>160 IRA Obstructives (13 %)</b>	<b>423 IRA Fonctionnelles (35 %)</b>	<b>617 IRA Organiques (51 %)</b>	<b>IRA Fonctionnelles vs IRA Organiques p =</b>
<b>U/C &gt; 100</b>	28 (8 %)	132 (37 %)	199 (55 %)	<b>0,77</b>
<b>U/C ≤ 100</b>	132 (16 %)	291 (35 %)	418 (50 %)	
<b>U/C &gt;150</b>	5 (5 %)	34 (36 %)	56 (59 %)	<b>0,64</b>
<b>U/C ≤ 150</b>	155 (14 %)	389 (35 %)	561 (51 %)	
<b>U/C &gt;200</b>	2 (8 %)	13 (52 %)	10 (40 %)	<b>0,18</b>
<b>U/C ≤ 200</b>	158 (13 %)	410 (35 %)	607 (52 %)	

- Comparaison IRA Fonctionnelles vs IRA Organiques :
  - o Seuil 100 : la différence entre les 2 catégories n'est pas significative ( $p = 0,77$ ).
  - o Seuil 150 : la différence entre les 2 catégories n'est pas significative ( $p = 0,64$ ).
  - o Seuil 200 : la différence entre les 2 catégories n'est pas significative ( $p = 0,18$ ).

### III.3) Incidence de l'IRA aux urgences médicales adultes

L'incidence de l'IRA aux urgences médicales est de 2,2 % (analyse avec les critères KDIGO).

### III.4) Comparaison de la créatininémie de base des patients à l'estimation de cette dernière par la formule de MDRD inversée

Sur les 2756 éligibles, une fois les 367 doublons exclus, il restait 2389 patients pour lesquels nous avons raisonné véritablement à partir des créatininémies de base.

255 patients (11 %) n'avaient pas de créatininémie de base de référence.

2134 patients (89 %) avaient une créatininémie de référence obtenue dans les 12 mois précédant ou suivant l'admission ; cette créatininémie de référence est comparée à l'estimation obtenue par MDRD inversé.

2134 patients	Médiane (C25-C75)	Différence entre les 2 mesures par test apparié de Wilcoxon
Créatininémie de référence connue	113 (84-147)	36 (IC à 95 % [34-39])
Créatininémie de référence estimée	85 (67-87)	

La différence est très significative ( $p < 0,0001$ ) par test apparié de Wilcoxon.

#### IV) DISCUSSION

Il s'agit de la première étude visant à évaluer spécifiquement l'intérêt du RUCP aux urgences et la capacité de ce rapport à identifier correctement une IRA fonctionnelle d'une IRA organique. Nous avons démontré que le RUCP n'est pas discriminant. En effet, nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative dans les répartitions des valeurs du RUCP entre les trois types d'IRA, et ce, quel que soit le seuil testé ou le type de classification d'IRA utilisée (RIFLE ou KDIGO).

Historiquement, l'utilisation du RUCP se base sur des études très anciennes datant globalement de la première moitié du 20<sup>ème</sup> siècle. Un des pionniers était Fishberg (1) qui, en 1939, avait observé que « *l'augmentation de l'urée plasmatique peut parfois être considérable et précoce par rapport à l'augmentation de la créatininémie, en particulier en cas de glomérulonéphrite aiguë et d'atteinte pré-rénale* ». Dès les années 1950, une première revue de littérature (15) laissait paraître des doutes. En effet, d'autres chercheurs n'avaient pas retrouvé d'élévation disproportionnée de l'urée dans l'IRA fonctionnelle (16). Depuis, les études ont été peu nombreuses et très contradictoires. En 2006, une revue de littérature par Bagshaw *et al* (4) a analysé 27 études sur l'IRA fonctionnelle, afin de préciser l'utilité des différents rapports et indices utilisés pour classer une IRA en fonctionnelle ou organique (Fraction d'excrétion du sodium < 1 %, Natriurèse < 20 mmol/L, Rapport osmolalité Urinaire / Plasmatique > 1,5, Rapport Créatinurie / Créatininémie > 40 et RUCP). Seulement 2 études sur 27 ont analysé le RUCP. Une était positive : l'étude prospective de Carvounis *et al* en 2002, (6), a porté sur 102 patients de réanimation ayant une IRA (77 IRA fonctionnelles, 25 Nécroses Tubulaires Aiguës (NTA)). Il a conclu qu'un RUCP > 200 était en faveur d'une IRA fonctionnelle. L'autre étude était négative : Fushimi *et al* (17), sur une très faible cohorte (8 patients ayant une IRA fonctionnelle, 7 ayant une NTA), ne retrouvait pas de différence statistiquement significative entre le groupe des IRA fonctionnelles et le groupe NTA. Le nombre de patients inclus dans toutes ces études était faible. Effectivement, 24 études (sur les 27 de la revue) ont inclus moins de 100 patients. L'étude la plus importante a inclus seulement 359 patients dont 108 NTA. Le nombre total de patients en IRA traités dans les 27 articles analysés était de 1432, alors que notre étude a inclus plus de 1300 patients à elle seule. La quasi-totalité des études ont eu lieu dans des Unités de Soins Intensifs. Ceci est responsable d'un biais de sélection et de moyens d'étude. En effet, les patients de réanimation constituent une population difficilement transposable aux patients

hospitalisés en secteur conventionnel ainsi qu'au « tout venant » des urgences. De plus, les moyens techniques et humains de surveillance sont bien plus importants dans de tels services, permettant, entre autres, une quantification précise de la diurèse et une meilleure application des critères du KDIGO et du RIFLE.

Les études chez l'animal retrouvent également des résultats contradictoires. En 1987, l'étude de Lumeij menée sur 6 pigeons (13) retrouve un RUCP significativement plus élevé en cas de déshydratation ; mais il n'y a pas eu de comparaison avec une cause d'IRA organique. En 1976, l'étude de Finco *et al* (18) menée sur 111 chiens et chats conclue à l'absence de différence significative du RUCP dans les 3 groupes d'IRA (obstructive, fonctionnelle et organique).

L'incidence de l'IRA aux urgences, à la différence des Unités de Soins Intensifs, est peu documentée et très variable allant de 15 % à 50 % selon les études (9,12,19). Ces études ont été réalisées avec des petites cohortes allant de 616 patients ayant eu un dosage de créatininémie aux urgences (9) à 1234 (12). Nous avons analysé plus de 60 000 patients mais notre incidence est très en deçà avec 2,2 % d'IRA aux urgences médicales adultes. Il y a probablement deux explications : le cut-off de créatininémie à 133  $\mu\text{mol/L}$  qui exclut un certain nombre de patients ayant réellement une IRA, et notre échantillonnage qui inclut des patients moins lourds admis au circuit debout des urgences. Ces patients ont peu de probabilité d'avoir une IRA et sont souvent orientés, dans les pays Anglo-Saxon, vers d'autres types de structures (« walk in emergency clinic » en Grande Bretagne et « stand-alone urgent care centers » aux États-Unis d'Amérique).

Notre travail confirme un biais critiqué par tous les auteurs (11) : l'estimation de la créatininémie de base par « back-calculation », avec la formulation de MDRD inversée, en l'absence de véritable créatininémie de référence. Cette créatininémie calculée surestime franchement la fonction rénale de base, ce qui a déjà été démontré dans plusieurs études (11,20). En effet, les critères KDIGO et RIFLE nécessitent une créatininémie « de référence » datant de moins de 7 jours (RIFLE), voire moins de 2 jours (KDIGO). L'IRA est alors définie par une variation de la créatininémie ou de la clairance par rapport à cette valeur de référence chez un patient stable. En pratique, peu de patients présentent un dosage très récent de créatininémie. Deux approches sont alors recommandées par les consensus internationaux (7,10,11) pour palier à ce manque d'information. L'approche préférée est la récupération de la meilleure créatininémie dans les 12 mois précédant l'admission (20). Si cette information n'est pas disponible, ce qui est très souvent le cas, il a été proposé une méthode de « back-calculation » en inversant

la formule du MDRD, en tenant compte de l'âge, du sexe et d'un DFG considéré comme étant « normal », à 75 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Le fait d'assumer que le DFG de base est de 75 mL/min/1,73m<sup>2</sup> introduit un biais indiscutable mais accepté en l'absence d'alternative.

Afin de réduire le biais du « back-calculation » en utilisant le MDRD, nous avons, a posteriori, exclu tous les patients pour qui nous n'avions pas de créatininémie de référence dans les 12 mois précédant et suivant l'admission (résultats non présentés dans la thèse). Sur les 2756 éligibles, une fois les 367 doublons exclus, il reste 2389 patients pour lesquels on raisonne véritablement à partir des créatininémies de base : 2134 patients (89 %) avaient une créatininémie de référence obtenue dans les 12 mois précédant et suivant l'admission ; 255 patients (11 %) n'avaient pas de créatininémie de base connue et ont été exclus. Nous avons traité les données de la même manière que dans notre étude initiale. En menant l'étude selon les critères du RIFLE et du KDIGO, nous avons obtenu des médianes et des proportions de classes quasiment identiques à celles obtenues en incluant les créatininémies de base estimées. Nous n'avons donc pas refait les tests statistiques car ils auraient abouti aux mêmes résultats ; à savoir, l'incapacité du RUCP à différencier les IRA fonctionnelles des IRA organiques aux urgences médicales adultes.

#### **IV.1) Limites et biais**

Notre étude présente plusieurs limites et biais inévitables.

Le premier biais est le caractère rétrospectif de l'étude. Idéalement, nous aurions dû construire une étude prospective avec un recueil le plus précis possible (appel au médecin traitant ou au laboratoire de ville) de la créatininémie de base. Mais avec une période d'inclusion de 13 mois, nous aurions eu un mauvais taux d'inclusion. En effet, au vu de l'importante charge de travail des soignants des urgences, il leur aurait été impossible de renseigner correctement les valeurs pour l'étude et ce sur 13 mois.

Le deuxième biais est l'utilisation pour 255 patients (11 %) de l'estimation de la créatininémie de base par « back-calculation », avec la formulation de MDRD inversée (cf. ci-dessus). Par ailleurs, le MDRD a été développé pour l'IRC et son utilisation dans le cadre d'une IRA est très discutée et actuellement non recommandée en France. La Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation (SFNDT) estime que la

formule MDRD n'est pas fiable pour des valeurs supérieures à 60 mL/min et recommande de rendre un résultat sous la forme « > 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> ». De plus, étant construite autour de la créatininémie, les limites d'utilisation du MDRD sont identiques aux causes de variations importantes inter et intra-individuelle de créatininémie (dénutrition majeure et surpoids, maladies du muscle squelettique, paraplégie et tétraplégie, régime végétarien, cirrhose hépatique...). Enfin, l'utilisation du MDRD n'a pas été validée chez les personnes âgées de plus de 75 ans. L'ethnie des patients n'étant pas renseignée dans le dossier médical hospitalier, il nous était impossible d'ajuster la formule MDRD avec le pondérateur d'ethnie. Au vu de notre population presque exclusivement caucasienne, nous avons laissé le pondérateur d'ethnie à 1.

Le cut-off de créatininémie à 133 µmol/L est le troisième biais significatif. Nous avons choisi ce cut-off, car les patients avec une créatininémie strictement supérieure à 133 µmol/L (1,5 mg/dL) sont obligatoirement insuffisants rénaux. A l'inverse, si la créatininémie est inférieure ou égale à 133 µmol/L le débit de filtration glomérulaire peut être normal ou altéré en fonction de l'âge, du sexe et de l'ethnie (6,7). Un certain nombre de patients ayant une réelle IRA mais une créatininémie inférieure ou égale à 133 µmol/L n'ont donc pas été inclus. Le seul moyen de supprimer ce biais aurait été de traiter l'ensemble des 26 325 biologies, sans appliquer de cut-off, ce qui aurait demandé un temps de recueil de données trop important. Par ailleurs, cela aurait très certainement majoré le nombre de patients sans créatininémie de référence (patients sains non connus de l'hôpital) et sans contrôle biologique au décours.

Enfin le dernier biais concerne la définition d'une IRA fonctionnelle. Il existe une hétérogénéité dans la littérature concernant ce point. La définition la plus fréquente est « *un retour à la fonction rénale de base en 48 à 72h après correction de l'état d'hydratation* » (3) ; sans définition précise d'un seuil quantifié de récupération. Au vu de l'immense manque de données que l'application de cette définition entrainerait (absence de créatininémie de contrôle dans les 72 premières heures ; absence d'information sur l'état d'hydratation), nous avons élargi le délai à 7 jours révolus après l'admission, en définissant des critères de récupération de créatininémie ou de DFG quantifiés et sévères (récupération d'une créatininémie inférieure à 110 % de sa valeur de base ; récupération d'un DFG à 90 % de sa valeur de base).

#### **IV.2) Quelles conséquences pratiques notre étude peut-elle avoir ?**

Notre étude confirme que le RUCP a une valeur extrêmement limitée pour différencier une IRA fonctionnelle d'une IRA organique et qu'il faut avant tout se baser sur la clinique en attendant le développement de marqueurs biologiques plus pertinents (NGAL,  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, IL-18...) (21).

Par ailleurs, il faut certainement relativiser l'importance de ce rapport lors de l'enseignement de la néphrologie aux étudiants en médecine. La grande difficulté en médecine est de remettre en doute des concepts anciens, ancrés dans la mémoire médicale collective, y compris chez des spécialistes d'organes, pour dire qu'une « ancienne vérité » est « maintenant fausse ». C'est le rôle des Collèges Universitaires des Enseignants de faire évoluer les connaissances médicales dans les règles de l'art. Actuellement, le Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie (CUEN) reste très axé sur l'importance des indices biologiques urinaires et plasmatiques dans l'IRA alors qu'il est maintenant bien démontré que ces outils sont peu fiables (3,4,22).

Enfin, ne pas doser systématiquement l'urée avec la créatinine aux urgences permettrait, peut-être, quelques économies de santé publique. Néanmoins, le dosage de l'urée apporte d'autres précisions, parfois utiles, comme une évaluation du statut nutritionnel ou des arguments indirects en faveur d'une hémorragie digestive haute.

## **V) CONCLUSION**

Le Rapport Urée / Créatinine Plasmatique, utilisé chez les patients des urgences médicales ayant une IRA avec une créatininémie strictement supérieure à 133  $\mu\text{mol/L}$  à l'admission, ne permet pas d'orienter vers une cause fonctionnelle ou organique. Le diagnostic étiologique doit avant tout reposer sur un interrogatoire précis (traitements, présence de troubles digestifs), un examen clinique et au besoin une épreuve de remplissage, plutôt que sur les résultats du RUCP.

## **VI) LISTE DES ABRÉVIATIONS**

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CUEN : Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

FeNa : Fraction d'excrétion du sodium

FeUn : Fraction d'excrétion de l'Urée

IC : Intervalle de Confiance

IDMS : Isotope Dilution Mass Spectrometry

IPP : Identifiant Permanent du Patient

IRA : Insuffisance Rénale Aiguë

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

MDRD : Modification of the Diet in Renal Disease

NTA : Nécrose Tubulaire Aiguë

RIFLE : Risk Injury Failure Loss End stage kidney disease

RUCP : Rapport Urée / Créatinine Plasmatique

USI : Unité de Soins Intensifs

SAUV : Service d'Accueil des Urgences Vitales

SFNDT : Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation

## VII) BIBLIOGRAPHIE

1. Fishberg AM. Hypertension and nephritis. 4<sup>e</sup> éd. Philadelphia: Lea & Febiger; 1939.
2. Baum N, Dichoso CC, Carlton CE. Blood urea nitrogen and serum creatinine. *Urology*. mai 1975;5(5):583-8.
3. Macedo E, Mehta RL. Prerenal failure: from old concepts to new paradigms: *Curr Opin Crit Care*. déc 2009;15(6):467-73.
4. Bagshaw SM, Langenberg C, Bellomo R. Urinary biochemistry and microscopy in septic acute renal failure: a systematic review. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. nov 2006;48(5):695-705.
5. Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, El Nahas AM. The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. déc 2005;46(6):1038-48.
6. Carvounis CP, Nisar S, Guro-Razuman S. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney Int*. déc 2002;62(6):2223-9.
7. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Metha RL, Palevsky P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):204-12.
8. Luo X, Jiang L, Du B, Wen Y, Wang M, Xi X, et al. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care*. 2014;18(4):R144.
9. Soto K, Coelho S, Rodrigues B, Martins H, Frade F, Lopes S, et al. Cystatin C as a marker of acute kidney injury in the emergency department. *Clin J Am Soc Nephrol*. 1 oct 2010;5(10):1745-54.
10. The ad-hoc working group of ERBP; Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1 déc 2012;27(12):4263-72.
11. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MAJ, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int*. janv 2015;87(1):62-73.
12. Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P, Forster C, Singer E, Sise M, et al. Diagnostic and Prognostic Stratification in the Emergency Department Using Urinary Biomarkers of Nephron Damage. *J Am Coll Cardiol*. janv 2012;59(3):246-55.
13. Lumeij JT. Plasma urea, creatinine and uric acid concentrations in response to dehydration in racing pigeons (*Columba livia domestica*). *Avian Pathol J WVPA*. 1987;16(3):377-82.

14. Rachoïn J-S, Daher R, Moussallem C, Milcarek B, Hunter K, Schorr C, et al. The fallacy of the BUN:creatinine ratio in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1 juin 2012;27(6):2248-54.
15. Gaberman P, Atlas DH, Kammerling EM, Ehrlich L, Isaacs J. Relation of creatinine to nonprotein nitrogen in azotemic states. *J Am Med Assoc*. 9 déc 1950;144(15):1246.
16. Bell ET. Extrarenal azotemia and tubular disease. *J Am Med Assoc*. 31 mai 1947;134(5):441.
17. Fushimi K, Shichiri M, Marumo F. Decreased Fractional Excretion of Urate as an Indicator of Prerenal Azotemia. *Am J Nephrol*. 1990;10(6):489-94.
18. Finco DR, Duncan JR. Evaluation of blood urea nitrogen and serum creatinine concentrations as indicators of renal dysfunction: a study of 111 cases and a review of related literature. *J Am Vet Med Assoc*. 1 avr 1976;168(7):593-601.
19. Challiner R, Ritchie JP, Fullwood C, Loughnan P, Hutchison AJ. Incidence and consequence of acute kidney injury in unselected emergency admissions to a large acute UK hospital trust. *BMC Nephrol*. 2014;15(1):84.
20. Pickering JW, Endre ZH. Back-Calculating Baseline Creatinine with MDRD Misclassifies Acute Kidney Injury in the Intensive Care Unit. *Clin J Am Soc Nephrol*. 1 juill 2010;5(7):1165-73.
21. Nejat M, Pickering JW, Devarajan P, Bonventre JV, Edelstein CL, Walker RJ, et al. Some biomarkers of acute kidney injury are increased in pre-renal acute injury. *Kidney Int*. juin 2012;81(12):1254-62.
22. Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie. Item 343 : Insuffisance Rénale Aiguë. In: *Néphrologie*. 6<sup>e</sup> éd. Paris: Ellipses; 2015.

Vu, le Président du Jury,

Vu, le Directeur de Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté,

NOM : MANŒUVRIER

PRÉNOM : Guillaume

**Titre de Thèse : INTÉRÊT DIAGNOSTIC DU RAPPORT URÉE / CRÉATININE PLASMATIQUE DANS L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË CHEZ LES PATIENTS ADMIS AUX URGENCES MÉDICALES ADULTES.**

---

**RÉSUMÉ**

Le Rapport Urée / Créatinine Plasmatique (RUCP) est enseigné et utilisé depuis la première moitié du 20<sup>ème</sup> siècle afin de différencier une Insuffisance Rénale Aiguë (IRA) fonctionnelle d'une IRA organique. Bien que les bases physiologiques et physiopathologiques de ce rapport soient bien établies, la validité clinique du RUCP n'est pas démontrée.

L'objectif principal de notre étude rétrospective, mono-centrique, est de déterminer si le RUCP permet de distinguer les IRA fonctionnelles et organiques, dans une population de patients admis aux urgences médicales du CHU de Nantes.

60 160 patients ont été admis aux urgences médicales du CHU sur la période du 01/11/2013 au 30/11/2014. 2756 patients ayant une créatininémie à l'admission strictement supérieure à 133  $\mu\text{mol/L}$ , sont éligibles pour notre étude. 1439 patients ont été exclus. 1317 patients ont été inclus. Les comparaisons de distribution du RUCP et des proportions ne retrouvent pas de différence significative entre les IRA fonctionnelles et organiques, et ce, quel que soit le seuil de RUCP testé ou le type de classification d'IRA utilisée (RIFLE ou KDIGO).

Le Rapport Urée / Créatinine Plasmatique, utilisé chez les patients des urgences médicales ayant une IRA avec une créatininémie strictement supérieure à 133  $\mu\text{mol/L}$  à l'admission, ne permet pas d'orienter vers une cause fonctionnelle ou organique. Le diagnostic étiologique doit avant tout reposer sur un interrogatoire précis (traitements, présence de troubles digestifs), un examen clinique et au besoin une épreuve de remplissage, plutôt que sur les résultats du RUCP.

---

**MOTS-CLEFS**

Rapport Urée / Créatinine Plasmatique ; Insuffisance Rénale Aiguë fonctionnelle ;  
Insuffisance Rénale Aiguë organique.