

Master en Pharmacie

Travail Personnel de Recherche

Évaluation de différents estimateurs de la fonction rénale chez les patients hospitalisés aux soins intensifs de pédiatrie et de leur influence sur l'adaptation posologique des médicaments

présenté à la

Faculté des sciences de
L'Université de Genève

par

Carla Chegade

**Centre de recherche et d'innovation en
sciences pharmaceutiques cliniques (CRISP)**

**Directeur de l'unité
Prof. Chantal Csajka**

Superviseur

Dr. Ermino R. Di Paolo
Service de Pharmacie du CHUV, Unité de pharmacie clinique

Autre responsable

Dre. Marie-Hélène Perez
Service de pédiatrie du CHUV, Unité de soins intensifs et intermédiaires de pédiatrie

Genève
Année académique 2021-2022

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier la Professeure Chantal Csajka, directrice du Centre de recherche et d'innovation en sciences pharmaceutiques cliniques (CRISP), de m'avoir donné l'opportunité de réaliser ce travail de recherche et de m'avoir offert la possibilité d'entrevoir le monde de la pharmacie clinique. Merci pour sa confiance et ses précieux conseils tout au long de ces 25 semaines.

J'adresse un grand merci au Dr. Ermino R. Di Paolo, pharmacien hospitalier et clinicien, pour ses encouragements, son investissement et sa disponibilité tout au long de ce projet. Ses remarques pertinentes, son aide et son implication ont été essentiels à l'aboutissement de ce travail. Ce fut un véritable plaisir de travailler à ses côtés.

Je souhaite remercier M. Nicolas Widmer, pharmacien-chef de la Pharmacie des Hôpitaux de l'Est Lémanique, d'avoir gentiment accepté d'expertiser mon travail de recherche.

Je remercie la Dre. Marie-Hélène Perez, médecin-chef de l'Unité de soins intensifs et intermédiaires de pédiatrie, ainsi que le Dr. Hassib Chehade, médecin-chef de l'Unité de néphrologie pédiatrique, pour leurs réponses à mes questions, leurs explications et leurs suggestions avisées.

Je remercie le Dr. Julien Boccard et la Dre. Monia Guidi pour leur disponibilité et l'aide qu'ils m'ont apporté au cours de ce travail.

Je remercie également l'ensemble des collaborateurs de l'Unité de pharmacie clinique pour leur accueil chaleureux, leur bienveillance et leur soutien.

Enfin, je tiens particulièrement à remercier ma famille et mes amis pour leur amour et leurs encouragements qui n'ont jamais cessé de me porter.

Résumé

Contexte : L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est un syndrome clinique dynamique fréquemment observé dans la population pédiatrique et associé à une augmentation des taux de mortalité et de morbidité. Le rein est la principale voie d'élimination de beaucoup de médicaments et l'IRA affecte leur élimination, augmentant le risque de toxicité médicamenteuse. De ce fait, le diagnostic rapide et l'évaluation de la sévérité de l'IRA est un enjeu majeur afin de garantir une prise en charge optimale et une adaptation posologique appropriée. Pour ce faire, la détermination du débit de filtration glomérulaire (DFG) est cruciale en pratique clinique. En effet, elle permet d'une part d'adapter la posologie des médicaments prescrits, d'autre part, de suivre l'évolution de la fonction rénale chez les patients souffrant de maladie rénale ou à risque de développer une insuffisance rénale. La manière la plus précise de déterminer le DFG est de le mesurer à l'aide de marqueurs exogènes (comme l'inuline, l'iothalamate, l'iohexol, ou encore les radio-isotopes tels que le ^{51}Cr -EDTA). Cependant, ces méthodes ne sont pas disponibles dans tous les hôpitaux. Elles sont coûteuses, complexes, longues et nécessitent une équipe formée. Pour faire face à ces contraintes, plusieurs formules mathématiques pour estimer le DFG à partir de marqueurs endogènes comme la créatinine et/ou plus récemment la cystatine C ont été développées chez l'enfant. La formule la plus largement utilisée pour estimer le DFG chez les enfants est l'équation de Schwartz. Plus récemment, l'équipe de l'Unité universitaire romande de néphrologie pédiatrique a développé une nouvelle formule dite « quadratique ».

Objectifs : Cette étude a pour but de comparer les DFG obtenus par la clairance de la créatinine mesurée et par les formules de Schwartz et quadratiques et de déterminer si la différence obtenue influence les choix posologiques des médicaments dans une population pédiatrique hospitalisée aux SIP.

Méthode : Les DFG estimés à partir de la formule de Schwartz et de la formule quadratique ont été comparés à la clairance de la créatinine mesurée par récolte urinaire sur 6 à 24 heures. La performance des équations a été évaluée par la mesure du biais, de la précision et l'exactitude. Une régression linéaire simple classique, une régression linéaire de Passing-Bablok, un test non-paramétrique des rangs signés de Wilcoxon ($\alpha = 5\%$) et un coefficient de corrélation de concordance de Lin ont été réalisés sur notre population d'étude générale mais également en stratifiant les patients en fonction de l'âge (nouveaux-nés/nourrissons, enfants, adolescents), et en fonction du niveau du DFG mesuré par la clairance de la créatinine ($>75 \text{ mL/min/1.73m}^2$, $15\text{--}75 \text{ mL/min/1.73m}^2$ et $<15 \text{ mL/min/1.73m}^2$). Dans un deuxième temps, l'analyse de l'influence de la méthode d'estimation de la fonction rénale a été effectuée sur un échantillon de 4 médicaments (vancomycine, morphine, pipéracilline/tazobactam et midazolam). Pour chaque patient ayant reçu le médicament d'étude, une posologie a été proposée pour chaque valeur de clairance de la créatinine urinaire et de DFG estimé selon les formules de Schwartz et quadratique en fonction des paliers d'ajustement posologique du médicament issus de la littérature. La concordance entre les choix posologiques recommandés en se basant sur la clairance de la créatinine urinaire et les formules d'estimation a été évaluée.

Résultats : Les DFG estimés à partir de la formule de Schwarz (p -valeur = $1.22\text{e-}65$) et de la formule quadratique (p -valeur = $2.87\text{e-}32$) sont significativement différents de la clairance de la créatinine urinaire mesurée. Un biais significatif entre la méthode de référence et les formules de Schwartz (-18.45% [IC95% : -19.85 à -17.02]) et quadratique (-9.94% [IC95% : -12.11 à -7.71]) indique une surestimation du DFG par la formule de Schwartz presque deux fois plus importante. La formule de Schwartz offre une estimation plus précise du DFG ($R^2 = 0.78$ pour la formule de Schwartz et $R^2 = 0.69$ pour la formule quadratique), mais la

formule quadratique présente une meilleure exactitude (facteur de correction des biais = 0.826 pour la formule de Schwartz et 0.994 pour la formule quadratique). Quelle que soit la catégorie d'âge des patients et pour tous les niveaux de DFG, la formule de Schwartz présente un biais plus important et surestime d'avantage le DFG. Chez tous les groupes d'âge, l'estimation du DFG à partir de la formule quadratique est plus exacte. Pour des DFG $> 75 \text{ mL/min/1.73m}^2$ et $< 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$, la corrélation et la concordance entre la clairance de la créatinine et les formules d'estimation sont insatisfaisantes.

En fonction de la méthode d'estimation du DFG utilisée, des différences dans l'ajustement posologique ont été observées. L'estimation par la formule quadratique entraîne un choix posologique plus concordant avec celui de la méthode de référence pour la vancomycine et la pipéracilline/tazobactam. Pour la morphine et le midazolam, l'estimation par la formule de Schwartz propose une adaptation posologique plus similaire à celle de la méthode de référence. De façon générale, pour les 4 médicaments évalués, les formules de Schwartz et quadratique entraînent moins d'ajustement posologique que la méthode de référence.

Conclusion : La clairance de la créatinine reste la méthode de référence à utiliser aux SIP, au vu des contraintes de détermination du DFG précis par des méthodes gold-standard. Les deux formules d'estimation au lit du patient évaluées dans notre étude sont des substituts acceptables et valables. Ces formules alternatives sont particulièrement performantes dans un intervalle de DFG de 15 à 75 mL/min/1.73m^2 . La formule quadratique présente dans notre population d'étude une meilleure performance par rapport à la formule de Schwartz. La formule d'estimation utilisée influence le choix posologique des médicaments entraînant un impact clinique dû au sous- ou surdosage des médicaments.

Liste des abréviations

CG	Cockcroft-Gault
CHUV	Centre hospitalier universitaire vaudois
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DFG	Débit de filtration glomérulaire
IRA	Insuffisance rénale aiguë
IRC	Insuffisance rénale chronique
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LRA	Lésion rénale aiguë
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
SI	Soins intensifs
SIP	Soins intensifs de pédiatrie
Vd	Volume de distribution

Table des matières

Résumé.....	2
Liste des abréviations.....	4
1. Introduction.....	6
1.1. Contexte.....	6
1.1.1. Étiologies et classification de l'IRA.....	7
1.1.2. Épidémiologie	9
1.2. Évaluation de la fonction rénale.....	10
1.2.1. Marqueurs de la fonction rénale	10
1.2.2. Calculs et estimateurs de la fonction rénale en pédiatrie	13
1.3. Adaptation posologique des médicaments.....	15
1.4. Objectifs de l'étude.....	17
2. Méthode.....	17
2.1. Design de l'étude et patients.....	17
2.1.1. Données en lien avec les estimateurs de la fonction rénale	18
2.1.2. Données en lien avec les médicaments prescrits aux SIP	18
2.2. Analyses des données.....	18
2.2.1. Estimation de la fonction rénale	18
2.2.2. Médicaments prescrits aux SIP	19
3. Résultats.....	19
3.1. Démographie et caractéristiques des patients.....	19
3.2. Comparaison des différents estimateurs de la fonction rénale.....	21
3.3. Impact du choix de la formule d'estimation de la fonction rénale sur l'adaptation posologique des médicaments	27
4. Discussion	30
5. Conclusion et perspectives.....	35
6. Bibliographie.....	35
7. Annexes	39

1. Introduction

1.1. Contexte

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) ou lésion rénale aiguë (LRA) est fréquente chez les patients hospitalisés dans les unités de soins intensifs de pédiatrie et est associée à une augmentation de la mortalité et de la morbidité chez les enfants gravement malades (1,2). Elle se définit comme étant un syndrome clinique aux manifestations variées et non pas une maladie sensu stricto (3). L'IRA se caractérise par la réduction rapide du débit de filtration glomérulaire (DFG), la rétention d'urée et d'autres produits du métabolisme comme la créatinine, ainsi que la dysrégulation du volume extracellulaire et des électrolytes (3). Les symptômes fréquents, mais pas forcément présents, sont une excrétion d'urine réduite ou absente, des œdèmes, une hypertension artérielle ou une macrohématurie (3). Les modifications biologiques typiques sont l'augmentation de la créatinine et de l'urée plasmatiques, l'hyperkaliémie, l'hypocalcémie, l'acidose métabolique, l'hypo- ou l'hypernatrémie et l'hyperphosphatémie. Elles sont le résultat d'une réduction du DFG et/ou d'une atteinte tubulaire (3).

Quatre définitions essentielles pour l'IRA de l'enfant existent : en 2007, les critères pRIFLE (Paediatric Risk Injury Failure Loss ESRD) et la classification AKIN (Acute Kidney Injury Network) ont été publiés, suivis en 2012 par la définition d'après KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) (3). Enfin, la quatrième définition pROCK (Paediatric Reference change value Optimized for AKI), publiée en 2018 est, contrairement aux trois précédentes, moins sensible mais plus spécifique pour la détection de l'IRA (3). À ce jour, il n'y a pas de consensus sur laquelle de ces définitions s'appuyer, ce qui explique partiellement les données épidémiologiques inégales ou manquantes concernant l'IRA pendant l'enfance (3). De nombreux experts néphrologues pédiatres recommandent d'utiliser la définition KDIGO présentée dans le tableau 1 (3). Applicable autant aux enfants qu'aux adultes, cette définition est donc uniforme pour toute la population et permet de standardiser au niveau international les degrés d'IRA (3). Des réserves existent concernant l'application de la définition pROCK à cause de sa faible sensibilité (3). Une estimation précise et fiable est importante, l'IRA n'étant pas simplement un effet secondaire d'une autre maladie, mais associée en soi à des séjours hospitaliers prolongés, à une durée d'assistance respiratoire plus longue et à une mortalité plus élevée (4,5).

Tableau 1. Définition et répartition de la sévérité d'après KDIGO : enfants > 1 mois (6)

Degré	Créatinine plasmatique	Excrétion urinaire
1	1.5-1.9 x ↑ baseline ou élevée ≥ 26.5 µmol/l	< 0.5 mL/kg/h pendant 6-12 h
2	2-2.9 x ↑ baseline	< 0.5 mL/kg/h pendant 12-24 h
3	≥ 3 x ↑ baseline ou DFG < 35 mL/min/1.73 m ²	< 0.3 mL/kg/h pendant 6-12 h ou anurie pendant 12 h

1.1.1. Étiologies et classification de l'IRA

La classification de l'IRA la plus courante est celle d'après la localisation : pré-rénale, rénale ou intrinsèque et post-rénale ou obstructive (3). Elle s'avère très utile pour la compréhension des altérations physiopathologiques (3).

L'IRA la plus fréquente est la forme pré-rénale (3,7). À l'origine se trouve une diminution de la perfusion rénale associée soit à une « vraie » hypovolémie (par exemple, déplétion du volume intravasculaire à la suite de vomissements ou de diarrhée) ou alors à une perfusion artérielle réduite (par exemple, baisse de la pression artérielle à la suite d'une insuffisance cardiaque ou d'une septicémie), ayant pour conséquence une baisse du DFG (tableau 2) (3,7). Dès que la perfusion rénale se rétablit, le DFG et la diurèse augmentent (3). Lors d'un trouble de courte durée, cette forme d'insuffisance rénale est réversible (3). En revanche, plus la réduction de la perfusion sanguine dure, plus le risque de lésions rénales durables augmente, sous forme d'altérations structurelles du parenchyme, dues à une inflammation cellulaire prolongée avec une réduction irréversible des capillaires péritubulaires et une fibrose tubulo-interstitielle (3). Le diagnostic rapide est essentiel afin d'éviter le passage d'une IRA pré-rénale à une IRA rénale (3). Plusieurs médicaments peuvent provoquer des lésions rénales aiguës pré-rénales (7). Notamment, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine peuvent altérer la perfusion rénale en provoquant une dilatation de l'artériole efférente et en réduisant la pression intraglomérulaire (7). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent également diminuer le taux de filtration glomérulaire en modifiant l'équilibre entre les agents vasodilatateurs/vasoconstricteurs dans la microcirculation rénale (7). Ces médicaments et d'autres limitent les réponses homéostatiques normales à la déplétion volumique et peuvent être associés à un déclin de la fonction rénale (7). Chez les patients souffrant d'IRA pré-rénales, la fonction rénale revient généralement au niveau de base après l'établissement d'un statut volumique adéquat, le traitement de la cause sous-jacente ou l'arrêt du médicament en cause (7).

La forme rénale ou intrinsèque se caractérise par des lésions structurelles du parenchyme rénal (3). Les causes sont une hypoperfusion persistante telle que décrite plus haut, d'autres causes sont les septicémies, les néphrotoxiques et les glomérulonéphrites (tableau 2) (3). Du fait de la destruction de parenchyme rénal, cette forme d'IRA a un mauvais pronostic (3). Les causes rénales intrinsèques peuvent être classées en fonction de la composante du rein qui est principalement affectée (c'est-à-dire tubulaire, glomérulaire, interstitielle ou vasculaire) (7). La nécrose tubulaire aiguë est le type le plus courant d'IRA intrinsèque chez les patients hospitalisés (7). La cause est généralement ischémique (due à une hypotension prolongée) ou néphrotoxique (due à un agent toxique pour les cellules tubulaires). Contrairement à une étiologie pré-rénale, l'IRA causée par une nécrose tubulaire aiguë ne s'améliore pas avec une réplétion adéquate du volume intravasculaire et du flux sanguin vers les reins (7). La nécrose tubulaire aiguë ischémique et néphrotoxique peut se résorber avec le temps, bien qu'une thérapie de remplacement rénal temporaire puisse être nécessaire, selon le degré de l'atteinte rénale et la présence d'une maladie rénale chronique préexistante (7). Les causes glomérulaires des lésions rénales aiguës sont le résultat d'une inflammation aiguë des vaisseaux sanguins et des glomérules (7). La glomérulonéphrite est généralement une manifestation d'une maladie systémique (par exemple, le lupus érythémateux

systémique) ou de syndromes rénaux pulmonaires (par exemple, le syndrome de Goodpasture, la granulomatose de Wegener) (7). Comme la prise en charge implique souvent l'administration de médicaments immunosuppresseurs ou cytotoxiques aux effets indésirables potentiellement graves, une biopsie rénale est souvent nécessaire pour confirmer le diagnostic avant d'initier le traitement (7). La néphrite interstitielle aiguë peut être secondaire à de nombreuses affections, mais la plupart des cas sont liés à la prise de médicaments, ce qui fait de l'histoire du patient la clé du diagnostic (7). Dans environ un tiers des cas, il existe des antécédents d'éruption érythémateuse maculopapuleuse, de fièvre, d'arthralgie ou d'une combinaison de ces symptômes (7). Une éosinophilurie peut être trouvée chez les patients atteints de néphrite interstitielle aiguë, mais elle n'est pas pathognomonique de cette maladie (7). En plus de l'arrêt des agents responsables, les stéroïdes peuvent être bénéfiques s'ils sont administrés tôt dans l'évolution de la maladie (7). Les événements aigus impliquant les artères ou les veines rénales peuvent également entraîner une IRA intrinsèque (7). La maladie athéroembolique rénale est la cause la plus fréquente et est suspectée en cas d'antécédents récents de cathétérisme artériel, de présence d'une affection nécessitant une anticoagulation ou après une chirurgie vasculaire (7). L'examen physique et les antécédents fournissent des indices importants pour le diagnostic (7). Les causes vasculaires de l'IRA nécessitent généralement une imagerie pour confirmer le diagnostic (7).

La forme post-rénale ou obstructive est la conséquence d'un obstacle, congénital ou acquis, entravant l'écoulement de l'urine (tableau 2) (3).

Tableau 2. Répartition de l'IRA selon la localisation de la lésion initiale (3)

Lésion pré-rénale ↓ de la perfusion rénale → ↓ DFG	Lésion rénale (intrinsèque) Lésion structurelle du parenchyme rénal	Lésion post-rénale
Hypovolémie	Tubulaire et tubulo-interstitielle	Obstruction
- Hémorragie - o Opération - o Traumatisme - Pertes intestinales - o Gastroentérite - o Syndrome de l'intestin court - Pertes cutanées - o Brûlure - Urine - o Diabète - o Diabète insipide - o Uropathie polyurique - Apport liquidien insuffisant	- Nécrose tubulaire aiguë - Infections - o Malaria - Médicamenteux - o Aminoglycosides - o Céphalosporines - o Vancomycine - o Immunoglobulines - Produits de contraste (PC) - Hémosidérose rénale - o Hémolyse - o Rhabdomyolyse - Néphrite interstitielle - o PC, AINS, IPP - o Idiopathique	- Congénitale - o Valves urétrales postérieures - o Sténose de la jonction pyélo-urétérale - Calculs rénaux - Caillot sanguin - Tumeur - Vessie neurologique
Perfusion rénale ↓	Glomérulaire	
- Débit cardiaque ↓ - Volume artériel effectif ↓ - o Choc - o Cirrhose hépatique - Vasoconstriction rénale	- Glomérulonéphrite (GN) - o Syndrome hémolytique et urémique - o GN post-infectieuse	

- | | |
|----------------------------------|--------------------------|
| ○ Affection hépatique | ○ Néphrite du purpura de |
| ○ Hypercalcémie | Schönlein Henoch |
| ○ Médicamenteux | ○ Néphropathie à IgA |
| ▪ IECA | |
| ▪ Inhibiteurs de la calcineurine | |

Vasculaire

- Thrombose artérielle
- Thrombose veineuse
- Dissection après intervention vasculaire
- Microangiopathie thrombotique
- Vascularite

IECA : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdiens ; IPP : inhibiteur de la pompe à protons ; IgA : immunoglobulines A.

1.1.2. Épidémiologie

L'absence de consensus sur la définition de l'IRA fait que les données épidémiologiques concernant l'incidence et la prévalence pendant l'enfance sont rares et peu comparables (3). La plupart des études concernent des enfants sévèrement malades, pris en charge dans un service de soins intensifs, et mentionnent une incidence de 4.5 à 82% (8). Le tableau 3 présente les différentes incidences de l'IRA chez les enfants, sur la base d'études épidémiologiques qui utilisent différentes définitions de l'IRA (9). Ce tableau indique l'imprécision de la quantification de l'IRA pédiatrique associée à l'absence de définition consensuelle de l'IRA (9).

Tableau 3. Études épidémiologiques de l'IRA chez l'enfants (9)

Auteurs	Année	Population	Définition de l'IRA	Design de l'étude	Nombre de participants	Incidence de l'IRA
Bailey et al. (10)	2007	SIP	Doublement de la créatinine sérique	Cohorte prospective	985	4.5%
Akcan-Arikan et al. (11)	2007	SIP (avec défaillance ventilatoire)	pRIFLE	Cohorte prospective	150	82%
Plotz et al. (12)	2008	SIP (avec défaillance ventilatoire)	pRIFLE	Cohorte rétrospective	103	58%
Ozcakar et al. (13)	2008	SIP (avec diagnostic d'IRA)	AKIN	Cohorte rétrospective	100	Non rapportée. Distribution de tous les patients présentant déjà une IRA : - Stade I 25% - Stade II 36%

						- Stade III 39%
Zappitelli et al. (14)	2009	Chirurgie cardiaque	pRIFLE	Cohorte rétrospective	390	35.9%
Palmieri et al. (15)	2009	SIP (victimes de brûlures)	pRIFLE	Cohorte rétrospective	123	45.5%
Kaddourah et al. (1)	2017	SIP (patients âgés de 3 mois à 25 ans)	KDIGO	Cohorte prospective	4683	26.9% dont 11.6% présentait une insuffisance rénale sévère (stade II et III)

1.2. Évaluation de la fonction rénale

1.2.1. Marqueurs de la fonction rénale

Un biomarqueur est un paramètre biologique, détecté dans certains tissus ou liquides biologiques, qui permet de diagnostiquer ou de suivre l'évolution d'une maladie (16). Idéalement, il devrait être aisé et rapide à mesurer (16).

Le développement de l'IRA constitue un continuum clinique avec une phase d'initiation des lésions, d'extension, puis de maintien et éventuellement de récupération (17). Un biomarqueur de l'IRA devrait ainsi permettre une détection précoce de la baisse aiguë du taux de filtration glomérulaire, une discrimination entre une cause fonctionnelle (pré-rénale), structurelle (rénale) et obstructive (post-rénale) et avoir une spécificité permettant l'identification du segment rénal lésé (16). Il devrait également aider à stratifier le risque de complications, en déterminer le pronostic et permettre de monitorer la réponse au traitement (16).

Il existe deux types de marqueurs de la fonction rénale : les marqueurs endogènes, comme la créatinine, et les marqueurs exogènes, comme l'inuline par exemple.

Idéalement, un marqueur endogène reflète le DFG s'il est produit à un taux constant et éliminé uniquement par la filtration glomérulaire à un taux équivalent à sa production, de sorte qu'il existe un état d'équilibre (18,19). La créatinine est produite à taux relativement constant et éliminée principalement par filtration glomérulaire (18). En effet, la créatinine est une substance endogène issue de la dégradation de la créatine du muscle squelettique (18). Sa concentration est le reflet indirect du DFG (18). Depuis 20 ans, plusieurs méthodes de laboratoire ont permis la détermination des taux de créatinine, dont les méthodes colorimétriques (Jaffé et Jaffé compensé) et enzymatique (18). La mesure de la créatinine sérique est l'analyse de laboratoire la plus couramment utilisée pour évaluer la fonction rénale dans la pratique clinique (19).

Cependant, la relation entre la créatinine et le DFG est assez complexe car elle est influencée par plusieurs facteurs autres que la que la filtration glomérulaire (tableau 4), parmi lesquels figure la quantité de masse musculaire qui est le facteur cliniquement le plus significatif (19). En effet, la créatinine étant produite à partir de la déshydratation non enzymatique de la créatine musculaire, ceci la rend fortement dépendante de la masse musculaire (18). Donc bien que la production de créatinine soit relativement constante, elle varie d'un individu à l'autre et au sein d'un même individu.

Chez les enfants, la production de créatinine est affectée par la croissance en plus de l'alimentation et de la maladie, comme c'est le cas chez les adultes (19). En effet, la croissance présente

un facteur de confusion dans l'évaluation de la fonction rénale à partir de la créatinine seule (18). La fourchette de référence pour les taux de créatinine sérique représentant un DFG normal varie donc en fonction de l'âge, de la taille et du sexe après la puberté (19). Les changements de la créatinine sérique et du DFG au cours de la maturation ne sont pas parallèles les uns aux autres (19). À la naissance, la créatinine est élevée, reflétant la fonction rénale de la mère et non celle de l'enfant, en raison de l'équilibre fœto-maternel-placentaire (18). Cependant, le DFG est physiologiquement faible (~20 mL/min/1.73m² pour un enfant né à terme) (18). La créatinine diminue progressivement au cours des premières semaines pour devenir le reflet de la fonction rénale du nourrisson, tandis que le DFG augmente progressivement après la naissance jusqu'à atteindre des niveaux adultes vers l'âge de 1.5-2 ans (18). Le niveau de créatinine reste ensuite relativement stable pendant les deux années suivantes, car le nourrisson acquiert de la masse musculaire proportionnellement à l'augmentation du DFG (18). Au-delà de 2 ans, une fois que le DFG par surface corporelle a atteint sa pleine maturité, l'accrétion musculaire continue entraîne une augmentation progressive de la créatinine, en particulier chez les garçons, jusqu'à l'adolescence où les niveaux adultes sont atteints (18,19).

La superposition d'une maladie grave ou chronique associée à la malnutrition et à la fonte musculaire rend l'interprétation du DFG à partir de la créatinine sérique seule encore plus difficile chez le patient pédiatrique (19). Par exemple, le maintien d'une créatinine stable chez un patient aux soins intensifs prolongés peut être rassurant quant à la préservation de la fonction rénale ; cependant, si une atrophie musculaire significative s'est produite, cela suggère en fait une détérioration de la fonction rénale (19).

Tableau 4. Facteurs autres que le DFG influant sur les taux de créatinine chez les enfants (18)

Facteurs	Niveau estimé du DFG	
	Augmentation	Diminution
Affectent la production de créatinine	Âge (de la petite enfance à l'adolescence)	Maladie chronique, anorexie, malnutrition, maladie neuromusculaire, maladie hépatique
	Genre masculin (après la puberté)	Amputation
	Masse musculaire	Régime alimentaire : végétarien
	Régime alimentaire : consommation de viande cuite	
	Suppléments de créatine	
Affectent l'élimination de créatinine	Altération de la sécrétion tubulaire (triméthoprim, cimétidine)	Sécrétion tubulaire
	Trouble de l'élimination extrarénale (stérilisation de la flore gastro-intestinale par les antibiotiques)	Élimination extrarénale (dégradation gastro-intestinale)

De plus, bien qu'elle soit principalement éliminée par filtration glomérulaire, une quantité faible mais variable (~10%) de créatinine est excrétée par sécrétion tubulaire et dégradation gastro-intestinale (18). Si ces deux dernières contributions sont minimes lorsque la fonction rénale est normale, leur impact augmente proportionnellement lorsque la fonction rénale se détériore (18). En effet, la proportion de créatinine sécrétée par rapport à la créatinine filtrée augmente avec la

diminution de la fonction rénale, ce qui entraîne une créatinine sérique plus faible que celle prévue pour le niveau réel du DFG, diminuant ainsi la sensibilité de la créatinine sérique pour détecter de légères diminutions de la fonction rénale (19). Certains médicaments, tels la cimétidine et le triméthoprim, inhibent la sécrétion tubulaire de la créatinine et sont susceptibles de modifier l'estimation de la fonction rénale. Aussi, certains antibiotiques peuvent atténuer la dégradation gastro-intestinale de la créatinine et entraîner une élévation de cette dernière, conduisant de ce fait à une sous-estimation du DFG sans véritable changement de la fonction rénale (19). Ce phénomène peut alors être interprété à tort comme une aggravation de la fonction rénale et conduire à un sous-dosage potentiel des médicaments (19). La créatinine est un marqueur peu sensible aux petits changements de fonction rénale, un défaut qui s'amplifie aux faibles niveaux de créatinine typiques des nourrissons/petits enfants (18).

En ce qui concerne l'état d'équilibre de la créatinine sérique, cette condition semble également problématique (19). En effet, en cas d'IRA, des fluctuations rapides de la fonction rénale se manifestent et entraînent une altération de l'état d'équilibre de la créatinine sérique (19). Dans ce cas, la créatinine sérique ne reflète pas le véritable DFG et une sous- ou surestimation de la fonction rénale est percevable (19). De plus, il est important de reconnaître que la pharmacocinétique et la pharmacodynamique sont différentes chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) et ceux atteints d'IRA (20). Les patients atteints d'IRA peuvent ne pas présenter d'insuffisance rénale par le biais de biomarqueurs endogènes pendant les premiers stades (20). Il est donc important d'évaluer d'autres signes d'IRA (par exemple, le débit urinaire et la perfusion des organes) (20). Les biomarqueurs endogènes, tels que la créatinine sérique, sont de bons biomarqueurs à l'état d'équilibre, comme dans l'IRC (20). Cependant, ils ne sont pas aussi fiables dans l'IRA lorsque la fonction rénale change rapidement (21). Néanmoins, la créatinine sérique est encore généralement utilisée pour estimer la fonction rénale car il n'existe pas actuellement de meilleures alternatives (19).

Enfin, les différentes techniques de dosage de la créatinine entraînent une imprécision dans cette mesure due aux interférences (par exemple, protéines, enzymes hépatiques). De ce fait, depuis 2005, le laboratoire de chimie clinique du CHUV a introduit un ajustement de la calibration de la méthode de Jaffé pour le dosage de la créatinine plasmatique qui devient donc la méthode de Jaffé compensée ou ajustée. Cet ajustement a pour but de corriger un biais provoqué par l'interférence des protéines sur la méthode de dosage. La méthode de Jaffé non-compensée utilisée pour la mesure de la créatinine urinaire n'est pas affectée par ce changement car les urines ne contiennent, normalement, que peu de protéines puisque les reins sont chargés de les filtrer. En 2020, le laboratoire de chimie clinique du CHUV communique un nouveau changement de méthode : la créatinine sanguine des patients pédiatriques ≤ 11 ans est mesurée avec la méthode enzymatique à la place de la méthode de Jaffé compensée. En effet, la méthode enzymatique est préconisée pour la détermination du DFG estimé (22). Elle présente de nombreux avantages : moins d'interférences par l'hémoglobine fœtale (23), une meilleure précision dans les valeurs basses, notamment des jeunes patients pédiatriques et enfin une meilleure sensibilité (limite basse à $5 \mu\text{mol/L}$ au lieu de $15 \mu\text{mol/L}$). Les échantillons sanguins des patients ≥ 11 ans sont toujours mesurés par la méthode de Jaffé compensée, tandis que les urines de tous les patients sont analysées par la méthode de Jaffé non-compensée.

Pour les nombreuses raisons citées ci-dessus, la créatinine semble être un biomarqueur sous-optimal qui fournit une estimation imparfaite du DFG malgré son utilisation très courante dans la pratique clinique (19). Ainsi, les limites bien établies de la créatinine sérique soulignent le besoin critique d'identifier des biomarqueurs alternatifs de la fonction rénale qui ont une meilleure sensibilité et spécificité (19). Plusieurs protéines de faible poids moléculaire ont été envisagées comme des marqueurs candidats potentiels, notamment la cystatine C, qui s'est avérée la plus prometteuse et a été la plus étudiée (19). Plusieurs biomarqueurs exogènes permettent d'explorer le DFG comme par exemple, l'inuline, l'iothalamate, l'iohexol, ou encore les radio-isotopes (l'acide ^{51}Cr -éthylènediamine-tétraacétique ou EDTA, le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA, le ^{125}I -iothalamate) (19). Ces derniers présentent de nombreuses caractéristiques d'un marqueur de filtration idéal et sont, de ce fait, utilisés lors de développement de nouvelles formules d'estimation de la fonction rénale (19). Cependant, les problèmes de disponibilité, les difficultés techniques liés à leur dosage, la nature laborieuse de leur protocole ainsi que les coûts engendrés, les rendent peu pratiques pour une utilisation clinique de routine (19). De plus, elles nécessitent une équipe formée et ne sont donc pas disponibles dans tous les hôpitaux (24,25). Par ailleurs, la population spécifique des soins intensifs requiert souvent des monitorages invasifs (mesure de la pression veineuse centrale, mesure de la tension artérielle sanglante, surveillance respiratoire, etc.), ajoutant une certaine complexité d'un point de vue pratique quant aux déplacements nécessaires lors de l'utilisation de certains gold-standards (par exemple, l'utilisation de technique radiologique).

1.2.2. Calculs et estimateurs de la fonction rénale en pédiatrie

La manière la plus précise de déterminer le DFG est de le mesurer à l'aide de marqueurs exogènes tels que l'inuline, l'iothalamate, l'iohexol, ou les radio-isotopes (26). Cependant, ces méthodes sont complexes, longues et coûteuses (19). En pratique, le DFG peut être estimé en mesurant la clairance urinaire de la créatinine moyennant une collecte urinaire de 6 à 24 heures et une mesure de la créatinine plasmatique (27). L'équation de la clairance de la créatinine urinaire est la suivante (19) :

$$Cl_{\text{créat}} = \frac{\text{créat}_{\text{urine}} \cdot V_{\text{urine}}}{\text{créat}_{\text{plasma}} \cdot \text{durée récolte}} \cdot \frac{1.73}{\text{surface corporelle}} \quad \text{Équation 1}$$

$Cl_{\text{créat}}$: clairance de la créatinine urinaire en mL/min/1.73m² ; $\text{créat}_{\text{urine}}$: concentration de la créatinine urinaire en μmol/L ; V_{urine} : volume de la récolte d'urine en mL ; $\text{créat}_{\text{plasma}}$: concentration de la créatinine plasmatique en μmol/L ; durée récolte : durée de la récolte d'urine en min ; surface corporelle en m² = $\sqrt{\frac{\text{poids (kg)} \cdot \text{taille (cm)}}{3600}}$.

Largement utilisée en pratique clinique, la mesure de la clairance de la créatinine urinaire présente néanmoins des limitations. D'une part, il y a les diverses contraintes inhérentes à la créatinine, telles que sa quantité faible mais variable (~10%) éliminée par sécrétion tubulaire entraînant une surestimation du DFG (18). D'autre part, les problèmes techniques liés à la collecte d'urine représentent une importante source d'erreur (28). En effet, une récolte incomplète due à une perte de miction ou une erreur dans la durée de recueil d'urine peuvent survenir et induire une mauvaise évaluation de la fonction rénale.

Pour faire face à ces difficultés, plusieurs formules mathématiques pour estimer le DFG à partir de marqueurs endogènes comme la créatinine et/ou plus récemment la cystatine C ont été développées chez l'enfant (26).

La formule la plus largement utilisée pour estimer le DFG chez les enfants est la formule de Schwartz présentée ci-dessous (29) :

$$DFG_{\text{estimé}} = 36.5 \cdot \frac{\text{taille}}{\text{créat}_{\text{plasma}}} \quad \text{Équation 2}$$

DFG_{estimé} : débit de filtration glomérulaire estimé en mL/min/1.73m² ; taille en cm ; créat_{plasma} : concentration de la créatinine plasmatique en µmol/L.

La formule de Schwartz est connue en pédiatrie depuis les années 70, mais a été révisée en 2009 en utilisant les données de l'étude sur la maladie rénale chronique chez l'enfant (CKiD Study) et des clairances d'iohexol avec un DFG mesuré compris entre 15 et 75 mL/min/1.73m² (30). La simplicité de cette formule la rend commode et pratique pour une utilisation au chevet du patient (20). Cependant, la précision de l'équation de Schwartz pour prédire les DFG des enfants atteints d'insuffisance rénale légère ou ayant une fonction rénale normale n'est pas claire (31). Dans une cohorte d'enfants dont le DFG mesuré par l'inuline allait de 17 à 150 mL/min/1.73m², Gao A. et *al.* ont constaté que la formule de Schwartz donnait de bons résultats dans la plage de DFG 15 à 103 mL/min/1.73m², mais surestimait la fonction rénale à des niveaux plus élevés de DFG (30). Staples A. et *al.* ont comparé la formule de Schwartz mise à jour avec les DFG mesurés par iothalamate dans une large gamme pédiatrique et ont trouvé une bonne concordance, même à des niveaux de DFG plus élevés (32). D'autres chercheurs ont constaté que la formule de Schwartz actualisée n'est pas aussi performante lorsque la fonction rénale est normale, mais la direction du biais varie selon les études (33–35).

Plus récemment, en se basant sur la méthode de clairance de l'inuline (méthode gold-standard) pour mesurer le DFG, l'équipe de l'Unité universitaire romande de néphrologie pédiatrique a développé deux nouvelles formules pour estimer le DFG chez les patients âgés de 2 à 18 ans : il s'agit des formules quadratiques (combinée ou non à la cystatine C) (26). Les formules quadratiques (non combinée et combinée à la cystatine C, respectivement) sont les suivantes (26) :

$$DFG_{\text{estimé}} = 60 \cdot \left(\frac{\text{taille}}{\text{créat}_{\text{plasma}}} \right) - 6.25 \cdot \left(\frac{\text{taille}}{\text{créat}_{\text{plasma}}} \right)^2 + 0.48 \cdot \text{âge} - (25.68 \text{ si fille ou } 21.53 \text{ si garçon}) \quad \text{Équation 3}$$

$$DFG_{\text{estimé}} = 37 \cdot \left(\frac{\text{taille}}{\text{créat}_{\text{plasma}}} \right) - 3.11 \cdot \left(\frac{\text{taille}}{\text{créat}_{\text{plasma}}} \right)^2 - 14.5 \cdot \text{cystatine C} + 0.69 \cdot \text{âge} + (18.25 \text{ si fille ou } 21.88 \text{ si garçon}) \quad \text{Équation 4}$$

DFG_{estimé} : débit de filtration glomérulaire estimé en mL/min/1.73m² ; taille en cm ; créat_{plasma} : concentration de la créatinine plasmatique en µmol/L ; âge en années ; cystatine C en mg/L.

L'une des formules est uniquement basée sur la créatinine comme marqueur endogène, tandis que la deuxième utilise à la fois la créatinine et la cystatine C afin d'affiner le champ d'application de la formule (26). Ces nouvelles formules présentent plusieurs avantages (26). Dans un premier temps, elles ont été développées sur une large population pédiatrique s'étendant de 2 à 18 ans avec différents degrés d'insuffisance rénale ainsi que sur une population pédiatrique avec un DFG mesuré comme étant normal ou avec un DFG mesuré comme étant augmenté, témoignant de la présence d'une hyperfiltration glomérulaire. Ces formules sont donc applicables à toutes les classes de DFG (26). De plus, bien que plus complexes, ces nouvelles formules sont facilement utilisables grâce aux

technologies informatiques actuelles (26). Elles sont disponibles online avec un software ainsi qu'une calculatrice instantanée sur le lien suivant : www.chuv.ch/quadraticformula (26). Toutefois, d'autres études demeurent encore nécessaires afin d'évaluer l'applicabilité de ces formules quadratiques chez les enfants de moins de 2 ans (26).

1.3. Adaptation posologique des médicaments

Le rein est la principale voie d'élimination d'une importante proportion de médicaments (20). L'élimination rénale se fait par filtration glomérulaire, réabsorption tubulaire et sécrétion tubulaire (36). Pour les médicaments et leurs métabolites principalement éliminés par filtration glomérulaire, comme la gentamicine, le taux d'élimination reflète la fonction rénale (20). Ainsi, lorsque la fonction rénale diminue, l'élimination réduite du médicament entraîne son accumulation dans l'organisme (20). Bien que le DFG soit le marqueur de la fonction rénale le plus couramment utilisé pour le dosage des médicaments, les transporteurs rénaux jouent également un rôle important dans le métabolisme et l'élimination des médicaments. En effet, le transport actif des médicaments éliminés par sécrétion ou réabsorption, comme par exemple le ganciclovir et la famotidine, diminue en cas d'IRA ou d'IRC entraînant une diminution de l'élimination de ces molécules (20). En général, les médicaments de poids moléculaire élevé et les médicaments liés aux protéines plasmatiques, comme par exemple, le furosémide, ne sont pas éliminés efficacement par filtration glomérulaire mais peuvent être éliminés efficacement par le rein par sécrétion tubulaire rénale (20). Il est donc important d'évaluer la posologie des médicaments qui sont éliminés non seulement par filtration mais aussi par sécrétion ou réabsorption chez les patients dont la fonction rénale est altérée (36,37).

La diminution de l'élimination rénale des médicaments et de leurs métabolites est une des conséquences évidentes de l'altération de la fonction rénale (20). Cependant, l'insuffisance rénale et les affections coexistantes associées n'affectent pas seulement l'élimination rénale des médicaments mais peuvent également affecter l'absorption, la distribution et le métabolisme des médicaments (tableau 5) (38,39). Le retard de la vidange gastrique, les changements de la motilité intestinale et les modifications du pH gastrique observés chez les patients atteints d'insuffisance rénale peuvent altérer l'absorption et la biodisponibilité des médicaments (37). Il a été démontré que l'IRC diminue la liaison aux protéines plasmatiques en raison de l'hypoalbuminémie, ce qui entraîne une augmentation de la fraction libre non liée du médicament et, en fin de compte, une augmentation de l'exposition des patients aux médicaments (37). Les médicaments hydrophiles peuvent être affectés chez les patients souffrant d'insuffisance rénale en raison de l'œdème, de l'augmentation de l'eau corporelle totale et de l'augmentation du volume de distribution, ce qui diminue l'exposition au médicament (40). L'insuffisance rénale est également associée à une diminution de l'activité des enzymes et des transporteurs hépatiques et gastro-intestinaux qui métabolisent les médicaments, ce qui entraîne une diminution de la clairance des médicaments non éliminés par voie rénale (36). Étant donné que l'insuffisance rénale peut influencer la distribution des médicaments de multiples façons, il est important de vérifier l'innocuité et l'efficacité de tous les médicaments, y compris ceux qui ne sont pas éliminés par voie rénale, chez les patients pédiatriques souffrant d'insuffisance rénale (20).

Tableau 5. Altérations potentielles de la distribution des médicaments dans l'insuffisance rénale (20)

Paramètre pharmacocinétique	Effet	Mécanisme proposé
Absorption	↓	Œdème du tube digestif, nausées/vomissements urémiques, vidange gastrique retardée Interaction médicamenteuse : chélateurs de phosphate, antihistaminiques H2 Modification du pH gastro-intestinal
Distribution	↑	Augmentation de la fraction non liée du médicament Hypoalbuminémie (néphrose, malnutrition) Modifications urémiques de la structure de l'albumine
Métabolisme	↓ ↑	Inhibition du métabolisme du cytochrome P-450 (foie, intestin, rein) Interaction médicamenteuse Inhibition directe par le milieu « urémique » Induction du métabolisme du cytochrome P-450
Élimination	↓	Diminution du DFG Diminution de la sécrétion tubulaire Augmentation de la réabsorption tubulaire

La littérature disponible sur la posologie des médicaments dans l'insuffisance rénale pédiatrique est limitée ; ainsi, la majorité des recommandations de dose sont extrapolées à partir de la littérature adulte (20). Les références tertiaires sur la posologie des médicaments, telles que Lexicomp, Micromedex et Drug Prescribing in Renal Failure, peuvent constituer un point de départ pour déterminer la dose optimale pour les patients (20). En raison des modifications de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique des médicaments chez les enfants gravement malades dont la fonction rénale est altérée, ceux-ci courent un risque accru de sous- ou de surdosage des médicaments (21,41).

Lorsque les médicaments sont ajustés pour tenir compte de l'insuffisance rénale, ils doivent toujours être ajustés en fonction de la clairance rénale et non rénale du médicament, du degré d'insuffisance rénale et du risque potentiel de néphrotoxicité du médicament ainsi que de sa marge thérapeutique (41).

Les patients atteints d'IRA présentent généralement une augmentation du volume de distribution (Vd) en raison d'un bilan hydrique positif dans les premiers stades (20). Il est important de savoir si le médicament est hydrophile ou lipophile et de connaître le Vd spécifique du médicament pour comprendre si une dose de charge peut être nécessaire (41). Les médicaments hydrophiles ont un Vd plus élevé chez les patients dont le bilan liquidien est positif dans les premiers stades de l'IRA et peuvent donc nécessiter une dose initiale plus élevée, mais leur clairance sera plus lente (20). La liaison aux protéines peut également être variable chez les patients atteints de dysfonctionnement rénal ; il est donc important de savoir si un médicament est fortement lié aux protéines (20). Dans le cas des médicaments qui se lient fortement aux protéines, les patients verront une augmentation du médicament non lié ou libre en raison de la diminution de la liaison à l'albumine, ce qui entraînera une exposition globale plus élevée au médicament (41). Les patients pédiatriques souffrant d'IRA sont exposés à un risque accru d'échec thérapeutique ou de toxicité des médicaments (20). De ce fait, il est donc essentiel de porter une attention particulière à l'état clinique du patient et à la

pharmacocinétique des médicaments lors de leur administration afin de déterminer la posologie appropriée (20).

De par leur état critique, la population pédiatrique hospitalisée aux SI requiert une mesure particulièrement fiable de la fonction rénale afin de garantir une prise en charge optimale et une adaptation posologique appropriée. Pour faire face aux difficultés liées à l'évaluation précise de la fonction rénale par des marqueurs exogènes, la formule de Schwartz et la formule quadratique ont été développées afin d'estimer le DFG à partir de marqueurs endogènes comme la créatinine chez les enfants. Lors de l'ajustement posologique des médicaments en cas d'IRA, les cliniciens doivent garder à l'esprit la clairance rénale et non rénale du médicament, la marge thérapeutique et le potentiel risque de néphrotoxicité du médicament. De plus, dans l'évaluation de la posologie médicamenteuse, l'élimination par filtration mais aussi par sécrétion ou réabsorption doivent être considérées. Finalement, la prudence est de mise même avec des médicaments qui ne sont pas éliminés par voie rénale car l'IRA peut influencer la pharmacocinétique de ces derniers.

1.4. Objectifs de l'étude

L'objectif primaire de cette étude rétrospective est de comparer les DFG obtenus par la mesure de la clairance de la créatinine urinaire avec les formules de Schwartz et quadratiques, afin de déterminer si et dans quelles conditions ces estimateurs de la fonction rénale pourraient remplacer la méthode standard urinaire pour une mesure plus rapide et plus simple de la fonction rénale.

L'objectif secondaire est de répertorier des médicaments fréquemment administrés chez les patients avec IRA aux SIP nécessitant une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale. Une exploration pilote est effectuée pour identifier de potentielles différences d'ajustement posologique en fonction des différents estimateurs de la fonction rénale pour certains médicaments.

2. Méthode

2.1. Design de l'étude et patients

Nous avons conduit une étude pilote rétrospective exploratoire et monocentrique sur les bases de données récoltées entre le 1er juillet 2018 et le 30 juin 2021 dans le service des SIP du CHUV. Les critères d'inclusion sont des patients hospitalisés aux SIP et présentant une IRA selon KDIGO, âgés de 10 jours à 18 ans, ayant au moins une mesure de la clairance de la créatinine urinaire disponible dans leur dossier électronique. Les critères d'exclusion sont : absence de mesure de la clairance de la créatinine urinaire, patients sous dialyse ainsi que ceux qui disposent d'un document attestant un refus du patient et/ou du (des) parent(s) de participation à une étude.

Cette étude a reçu l'approbation de la Commission cantonale (VD) d'éthique de la recherche sur l'être humain (CER-VD), n° de référence 2021-0127 (annexe 1 et 2).

2.1.1. Données en lien avec les estimateurs de la fonction rénale

Les données non codées des patients admis aux SIP ont été extraites rétrospectivement à partir des dossiers électroniques du patient du CHUV (Soarian et/ou lettres de sortie, Archimède et Metavision) sur une période de 3 ans. Différents types de données ont été collectés : les données démographiques et cliniques (âge, sexe, poids de naissance (pour les nourrissons), poids du jour, âge gestationnel (pour les nourrissons), taille, surface corporelle, indice de masse corporelle, motif d'hospitalisation, durée d'hospitalisation aux SIP) et les valeurs de laboratoire en lien avec l'IRA (clairance de la créatinine calculée aux SIP, créatinine urinaire, volume de récolte urinaire, débit urinaire, durée de récolte urinaire, créatinine sanguine, cystatine C sanguine, urée sanguine, potassium sanguin, protéines totales sanguines).

2.1.2. Données en lien avec les médicaments prescrits aux SIP

À partir des dossiers électroniques du patient du CHUV (Soarian et/ou lettres de sortie, Archimède et Metavision), l'ensemble des médicaments administrés aux patients hospitalisés aux SIP sur une période de 3 ans ont été extraits. Les données relatives à ces médicaments ont également été collectées : spécialités, principes actifs, dose, fréquence et indication.

2.2. Analyses des données

2.2.1. Estimation de la fonction rénale

La méthode d'estimation du DFG par la clairance de la créatinine mesurée par récolte urinaire a été choisie comme comparateur de référence (gold-standard, équation 1). Ce choix s'explique d'une part par le fait qu'il s'agisse d'une méthode mesurée qui repose sur la récolte des urines sur 6 à 24 heures ; donc à la différence des méthodes d'estimation, elle reflète de manière plus exacte le DFG du patient. D'autre part, la mesure de la clairance de la créatinine urinaire est la méthode de choix aux SIP du CHUV afin d'évaluer la fonction rénale.

Les estimations du DFG ont été calculées pour chaque valeur de créatinine sanguine mesurée à partir de l'équation de Schwartz (équation 2) et de la formule quadratique (équation 3). Les calculs de DFG estimé à partir de l'équation de Schwartz et de la formule quadratique, ainsi que les calculs de clairance de la créatinine urinaire ont été effectués manuellement à partir des données recueillies. Des statistiques descriptives ont été utilisées pour toutes les informations démographiques et les caractéristiques des patients et le test de Shapiro-Wilk a été réalisé afin d'évaluer la normalité des données (seuil de signification α fixé à 5%). Les valeurs d'estimation de la fonction rénale sont résumées par leur médiane, l'écart absolu médian (MAD), le premier et troisième quartile (Q1 et Q3), et l'écart interquartile (EI). Le biais et son intervalle de confiance à 95% entre la méthode de référence et les méthodes estimées ont également été déterminés (équation 5).

$$\text{Biais} = \text{EXP}(\bar{x}_{\log(\text{Cl}_{\text{créat}}) - \log(\text{DFG}_{\text{estimé}})}) - 1 \quad \text{Équation 5}$$

Biais en % ; EXP : exponentielle ; $\bar{x}_{\log(\text{Cl}_{\text{créat}}) - \log(\text{DFG}_{\text{estimé}})}$: moyenne des différences entre le logarithme de la méthode de référence et le logarithme de la méthode estimée.

La comparaison de chaque estimateur avec la mesure de la clairance de la créatinine urinaire a été effectuée par régression linéaire simple classique. Une régression linéaire de Passing-Bablok a également été réalisée pour déterminer l'existence ou non de biais systématique et/ou proportionnel entre les deux méthodes. Un test non-paramétrique des rangs signés de Wilcoxon (seuil de signification α fixé à 5%) a été utilisé pour la comparaison des deux méthodes. Enfin, le coefficient de corrélation de concordance de Lin combinant les mesures de précision (coefficient de Pearson) et d'exactitude (facteur de correction des biais ou coefficient Cb) a permis de quantifier la concordance entre les estimateurs étudiées et la méthode de référence. L'ensemble de ces tests a été réalisé sur notre population d'étude générale et aussi en stratifiant les patients en fonction de l'âge (nouveaux-nés/nourrissons : de 10 jours à 2 ans ; enfants : de 2 ans à 12 ans ; adolescents : de 12 ans à 18 ans), puis, en fonction du niveau du DFG mesuré par la clairance de la créatinine (>75 mL/min/1.73m², 15-75 mL/min/1.73m² et <15 mL/min/1.73m²).

L'analyse des données et les tests statistiques ont été effectués à l'aide du logiciel Microsoft® Excel 2021 (version 16.56), du logiciel XLSTAT (2021.4.1) sur Microsoft® Excel 2021, ainsi que de la plateforme en ligne EasyMedStat.

2.2.2. Médicaments prescrits aux SIP

L'analyse de l'influence de l'estimation de la fonction rénale a été effectuée sur un échantillon de 4 médicaments issu de la liste de tous les médicaments administrés à nos patients lors de leur séjour aux SIP (vancomycine, morphine, pipéracilline/tazobactam et midazolam). Ces médicaments ont été sélectionnés sur la base de leur fréquence d'administration aux SIP et leur élimination (et/ou celle de leur(s) métabolite(s) actif(s)) par voie rénale. Pour chaque médicament, les paliers d'ajustement posologique en fonction du DFG et les recommandations de dosage ont été extraits de la littérature tertiaire, telle que Lexicomp, Micromedex et Drug Prescribing in Renal Failure (42–44). Pour chaque patient ayant reçu le médicament d'étude, une posologie a été proposée pour chaque valeur de clairance de la créatinine urinaire et de DFG estimé selon les formules de Schwartz et quadratique en fonction des paliers d'ajustement posologique du médicament issus de la littérature. La concordance entre les ajustements posologiques recommandés en se basant sur la clairance de la créatinine urinaire et les DFG estimés selon la formule de Schwartz et la formule quadratique a été évaluée.

3. Résultats

3.1. Démographie et caractéristiques des patients

Les tableaux 6 et 7 ci-dessous présentent, respectivement, la démographie et les caractéristiques des patients par groupe d'âge.

Tableau 6. Démographie des patients par groupe d'âge

Variable	Nouveau-nés et nourrissons ($n_{\text{patient}} = 27$)	Enfants ($n_{\text{patient}} = 12$)	Adolescents ($n_{\text{patient}} = 8$)
Âge moyen (ans) $\pm$ écart-type	0.11 $\pm$ 0.09	5.74 $\pm$ 2.55	15.09 $\pm$ 2.10
Ratio garçons / filles	14 / 13	6 / 6	5 / 3
Diagnostic primaire			
Nombre (pourcentage) de patients admis avec un motif d'hospitalisation cardiovasculaire	25 (93 %)	8 (67 %)	4 (50 %)
Nombre (pourcentage) de patients admis avec un autre* motif d'hospitalisation	2 (7 %)	4 (33 %)	4 (50 %)

* Autres motifs : néphropathie ; hépatopathie ; troubles respiratoire et pulmonaire ; greffe ; choc septique et bactériémie ; surdosage médicamenteux.

Tableau 7. Caractéristiques des patients par groupe d'âge

Variable	Nouveau-nés et nourrissons ($n_{\text{patient}} = 27$)	Enfants ($n_{\text{patient}} = 12$)	Adolescents ($n_{\text{patient}} = 8$)
	Moyenne $\pm$ écart-type		
Taille (cm)	51.56 $\pm$ 3.20	111.50 $\pm$ 18.32	163.81 $\pm$ 9.86
Poids (kg)	3.21 $\pm$ 0.53	20.31 $\pm$ 9.17	51.06 $\pm$ 12.39
Surface corporelle (m ²)	0.21 $\pm$ 0.02	0.79 $\pm$ 0.24	1.52 $\pm$ 0.19
Concentration plasmatique de créatinine ($\mu\text{mol/L}$)	50.83 $\pm$ 25.63	85.25 $\pm$ 73.28	103.50 $\pm$ 70.72
Concentration urinaire de créatinine ($\mu\text{mol/L}$)	687.29 $\pm$ 332.01	1886.00 $\pm$ 1279.34	3018.82 $\pm$ 1876.15
Volume de récolte urinaire (mL)	384.74 $\pm$ 160.24	1047.96 $\pm$ 553.20	2178.82 $\pm$ 893.89
Volume de récolte urinaire par poids (mL/kg)	120.74 $\pm$ 49.90	57.56 $\pm$ 33.22	38.72 $\pm$ 19.62

Au total, 1002 patients ont été hospitalisés aux SIP du CHUV sur une période de 3 ans (420 filles, 579 garçons et 3 patients dont le sexe est inconnu). Dans la présente étude, 47 patients pédiatriques ont été inclus (317 valeurs de créatinine mesurées). La majorité des patients de l'étude sont des nouveau-nés et nourrissons ($n_{\text{patient}} = 27$) et peu d'adolescent ($n_{\text{patient}} = 8$) ont été inclus. Les pathologies cardiovasculaires sont le diagnostic primaire le plus courant dans les groupes nouveau-nés/nourrissons et enfants. En ce qui concerne le groupe des adolescents, il y a autant de patients avec un motif d'hospitalisation de type cardiovasculaire qu'autres motifs.

Les données sur la taille, le poids, la surface corporelle, les concentrations plasmatique et urinaire de créatinine, ainsi que le volume de récolte urinaire utiles pour le calcul de DFG sont présentées dans le tableau 7 par groupe d'âge.

3.2. Comparaison des différents estimateurs de la fonction rénale

Les résultats obtenus pour chacune des méthodes utilisées et leur comparaison sont résumés dans le tableau 8.

Tableau 8. Résultats obtenus à partir des différents estimateurs de la fonction rénale tous groupes d'âge confondus ($n_{\text{patient}} = 47$ et $n_{\text{clairance}} = 317$)

Estimateurs de la fonction rénale	Médiane $\pm$ MAD	Q1 ; Q3 (EI)	Biais (%) [IC à 95%]	Coefficient de corrélation avec la clairance de la créatinine mesurée (R^2)	Coefficient de corrélation de concordance de Lin (r ; C_b)	Coefficients de régression linéaire de Passing-Bablok	
						Ordonnée à l'origine [IC à 95%]	Coefficient de pente [IC à 95%]
Clairance de la créatinine mesurée (mL/min/1.73m ²)	30.07 $\pm$ 13.58	19.62 ; 52.80 (33.18)	Pas applicable	1.00	Pas applicable	Pas applicable	
DFG estimé selon la formule de Schwartz (mL/min/1.73m ²)	48.99 $\pm$ 19.37	32.62 ; 74.40 (41.78)	-18.45 [-19.85 à -17.02]	0.78	0.728 (0.881 ; 0.826)	-1.302 [-3.049 à 0.153]	0.690 [0.656 à 0.725]
DFG estimé selon la formule quadratique (mL/min/1.73m ²)	47.48 $\pm$ 24.03	26.25 ; 74.87 (48.62)	-9.94 [-12.11 à -7.71]	0.69	0.783 (0.830 ; 0.944)	1.613 [-0.469 à 3.835]	0.725 [0.679 à 0.771]

MAD = écart absolu médian ; IC = intervalle de confiance ; DFG = débit de filtration glomérulaire ; EI = écart interquartile ; r = coefficient de corrélation de Pearson ; C_b = facteur de correction des biais.

Les figures 1 et 2 ci-dessous illustrent, respectivement, la courbe de régression linéaire simple classique de la formule de Schwartz en fonction de la clairance de la créatinine urinaire mesurée, et la courbe de régression linéaire de Passing-Bablok de la formule de Schwartz en fonction de la clairance de la créatinine urinaire mesurée.

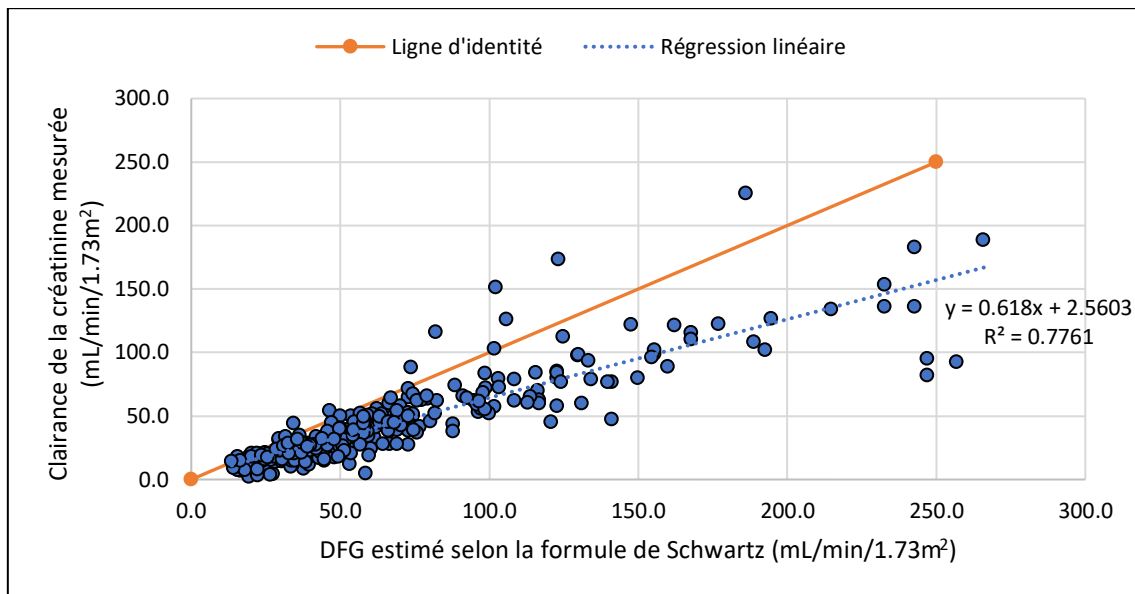


Figure 1. Courbe de régression linéaire de la clairance de la créatinine mesurée en fonction de la formule de Schwartz. Les points représentent les DFG estimés ou mesurés, le trait orange la ligne d'identité et le traitillé bleu la droite de régression linéaire.

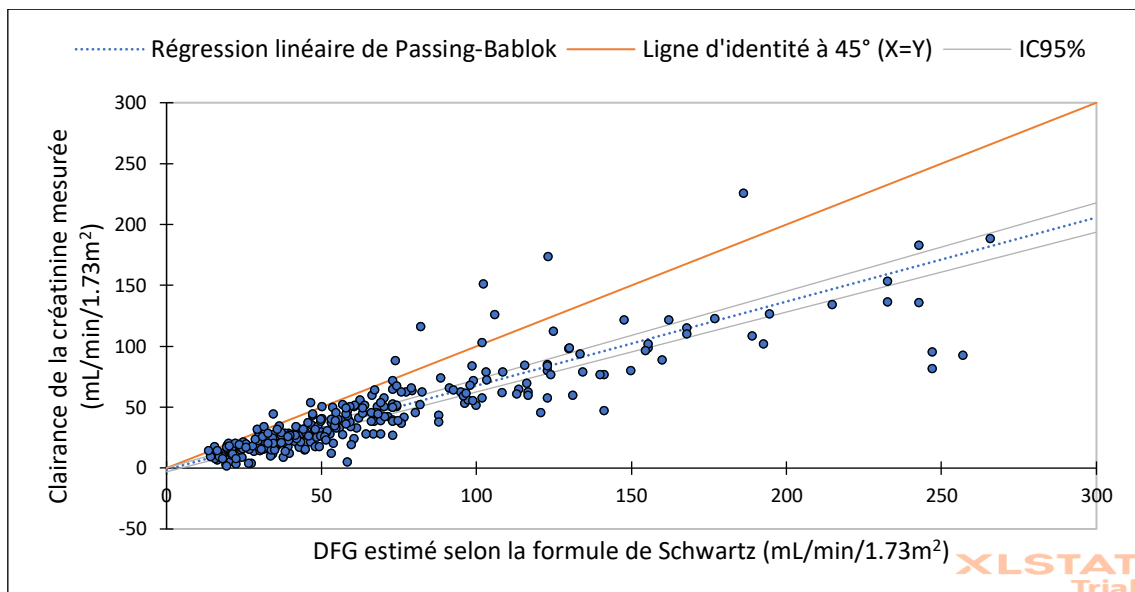


Figure 2. Régression linéaire de Passing-Bablok de la clairance de la créatinine mesurée en fonction de la formule de Schwartz. Les points représentent les DFG estimés ou mesurés, le trait orange la ligne

d'identité, le traitillé bleu la droite de régression de Passing-Bablok et les droites grises l'intervalle de confiance à 95% de la droite de régression.

Les figures 3 et 4 ci-dessous présentent, respectivement, la courbe de régression linéaire simple classique de la formule quadratique en fonction de la clairance de la créatinine urinaire mesurée, et la courbe de régression linéaire de Passing-Bablok de la formule quadratique en fonction de la clairance de la créatinine urinaire mesurée.

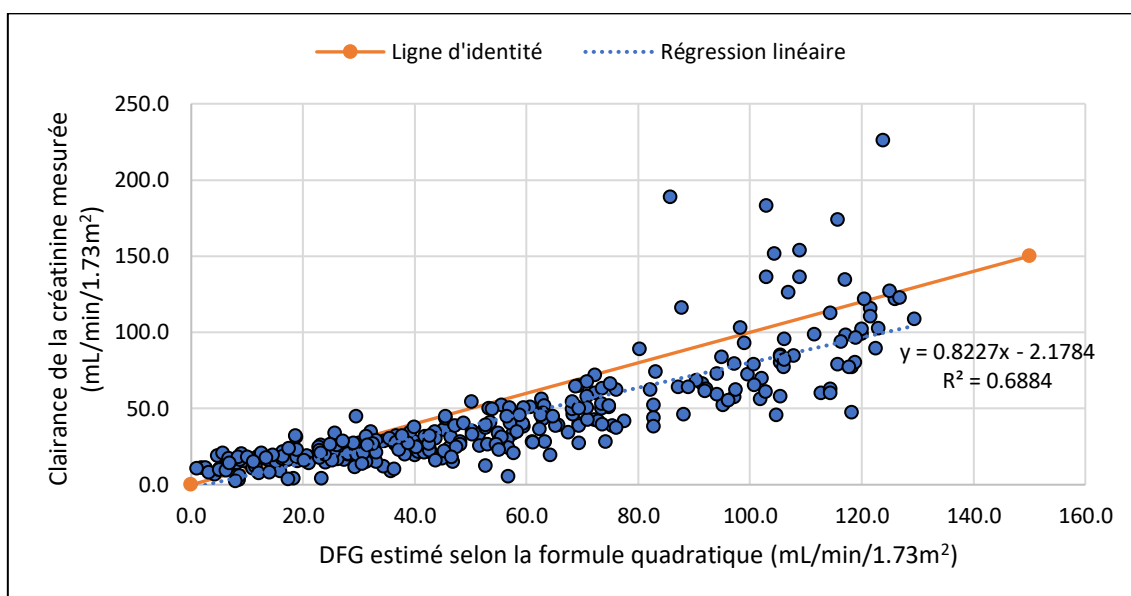


Figure 3. Régression linéaire de Passing-Bablok de la clairance de la créatinine mesurée en fonction de la formule de quadratique. Les points représentent les DFG estimés ou mesurés, le trait orange la ligne d'identité et le traitillé bleu la droite de régression linéaire.

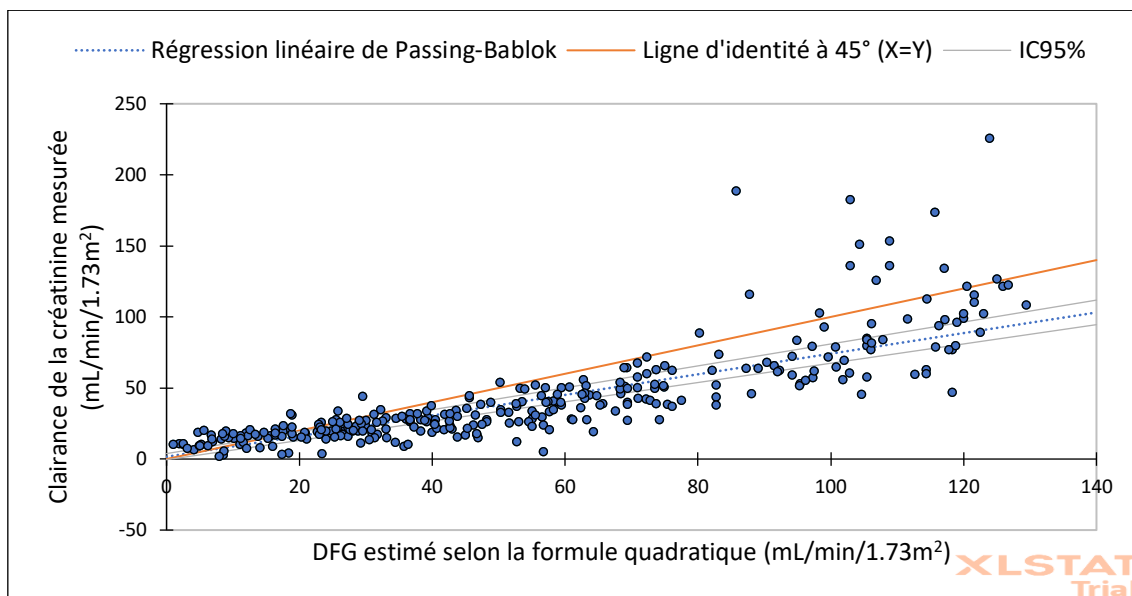


Figure 4. Régression linéaire de Passing-Bablok de la clairance de la créatinine mesurée en fonction de la formule quadratique. Les points représentent les DFG estimés ou mesurés, le trait orange la ligne d'identité, le traitillé bleu la droite de régression de Passing-Bablok et les droites grises l'intervalle de confiance à 95% de la droite de régression.

Les DFG estimés à partir de la formule de Schwarz (p -valeur = $1.22e-65$) et de la formule quadratique (p -valeur = $2.87e-32$) sont significativement différents de la clairance de la créatinine urinaire mesurée (voir annexe 4). Il existe un biais significatif entre la méthode de référence et les formules de Schwartz (-18.45% [IC95% : -19.85 à -17.02]) et quadratique (-9.94% [IC95% : -12.11 à -7.71]). En comparaison à la clairance de la créatinine mesurée, la formule de Schwartz surestime environ deux fois plus le DFG que la formule quadratique. En revanche, la corrélation entre les deux estimateurs et la méthode de référence est légèrement meilleure pour la formule de Schwartz ($R^2 = 0.78$) que pour la formule quadratique ($R^2 = 0.69$) indiquant une légère meilleure précision de l'estimation avec la formule de Schwartz. La formule quadratique présente un coefficient de corrélation de concordance de Lin plus grand (0.783) que celui de la formule de Schwartz (0.728), traduisant une meilleure concordance entre la formule quadratique et la méthode de référence. Le coefficient de corrélation de Pearson confirme une meilleure précision de l'estimation avec la formule de Schwartz (0.881) qu'avec la formule quadratique (0.830). Le facteur de correction des biais indique une meilleure exactitude de l'estimation avec la formule quadratique (0.994) qu'avec la formule de Schwartz (0.826).

Les résultats des statistiques descriptives et les analyses statistiques comparatives obtenus en fonction de l'âge et en fonction du taux de filtration glomérulaire sont présentés, respectivement, dans les tableaux 9 et 10.

Tableau 9. Résultats obtenus à partir des différents estimateurs de la fonction rénale en fonction des différents groupes d'âge de patients

Groupes d'âge	Estimateurs de la fonction rénale	Médiane $\pm$ MAD	Q1 ; Q3 (EI)	Biais (%) [IC à 95%]	Corrélation avec la clairance de la créatinine mesurée (R^2)	Coefficient de corrélation de concordance de Lin (r ; Cb)	Coefficients de régression linéaire de Passing-Bablok	
							Ordonnée à l'origine [IC à 95%]	Coefficient de pente [IC à 95%]
Nouveau-nés et nourrissons ($n_{\text{patient}} = 27$ et $n_{\text{clairance}} = 180$)	$Cl_{\text{créat}}$ (mL/min/1.73m ²)	27.22 $\pm$ 9.79	19.00 ; 41.20 (22.20)	Pas applicable	1.00	Pas applicable	Pas applicable	
	DFG_{Schwartz} (mL/min/1.73m ²)	39.67 $\pm$ 14.47	30.55 ; 62.62 (32.07)	-16.80 [-18.23 à -15.36]	0.80	0.658 (0.895 ; 0.734)	-0.308 [-2.484 à 1.271]	0.688 [0.643 à 0.738]
	$DFG_{\text{quadratique}}$ (mL/min/1.73m ²)	35.08 $\pm$ 17.95	22.87 ; 61.44 (38.58)	-6.06 [-8.97 à -3.06]	0.80	0.749 (0.896 ; 0.835)	6.721 [4.947 à 8.490]	0.603 [0.562 à 0.655]
Enfants ($n_{\text{patient}} = 12$ et $n_{\text{clairance}} = 69$)	$Cl_{\text{créat}}$ (mL/min/1.73m ²)	51.87 $\pm$ 29.27	17.90 ; 76.96 (59.06)	Pas applicable	1.00	Pas applicable	Pas applicable	
	DFG_{Schwartz} (mL/min/1.73m ²)	66.22 $\pm$ 35.54	35.11 ; 113.06 (77.95)	-21.29 [-25.00 à -17.39]	0.83	0.703 (0.911 ; 0.771)	-3.294 [-7.844 à 0.467]	0.693 [0.632 à 0.771]
	$DFG_{\text{quadratique}}$ (mL/min/1.73m ²)	65.28 $\pm$ 35.47	30.92 ; 102.88 (71.97)	-14.14 [-18.35 à -9.72]	0.83	0.805 (0.911 ; 0.883)	-2.131 [-7.628 à 1.133]	0.804 [0.722 à 0.889]
Adolescents ($n_{\text{patient}} = 8$ et $n_{\text{clairance}} = 68$)	$Cl_{\text{créat}}$ (mL/min/1.73m ²)	41.15 $\pm$ 21.02	24.73 ; 95.97 (71.24)	Pas applicable	1.00	Pas applicable	Pas applicable	
	DFG_{Schwartz} (mL/min/1.73m ²)	58.98 $\pm$ 20.42	49.47 ; 118.40 (68.93)	-19.81 [-23.26 à -16.20]	0.69	0.697 (0.828 ; 0.841)	-7.891 [-14.682 à -3.386]	0.735 [0.657 à 0.839]
	$DFG_{\text{quadratique}}$ (mL/min/1.73m ²)	63.63 $\pm$ 22.01	52.76 ; 103.35 (50.59)	-15.45 [-19.90 à -10.75]	0.66	0.701 (0.813 ; 0.862)	-38.542 [-59.158 à -26.698]	1.312 [1.119 à 1.628]

$Cl_{\text{créat}}$ = Clairance de la créatinine mesurée ; DFG_{Schwartz} = DFG estimé selon la formule de Schwartz ; $DFG_{\text{quadratique}}$ = DFG estimé selon la formule quadratique ; MAD = écart absolu médian ; IC = intervalle de confiance ; DFG = débit de filtration glomérulaire ; EI = écart interquartile ; r = coefficient de corrélation de Pearson ; Cb = facteur de correction des biais.

Tableau 10. Résultats obtenus à partir des différents estimateurs de la fonction rénale en fonction des DFG

Rangs de DFG	Estimateurs de la fonction rénale	Médiane ± MAD	Q1 ; Q3 (EI)	Biais (%) [IC à 95%]	Corrélation avec la clairance de la créatinine mesurée (R ²)	Coefficient de corrélation de concordance de Lin (r ; Cb)	Coefficients de régression linéaire de Passing-Bablok	
							Ordonnée à l'origine [IC à 95%]	Coefficient de pente [IC à 95%]
> 75 mL/min/1.73m ² (n _{clairance} = 44)	Cl _{créat} (mL/min/1.73m ²)	100.57 ± 19.66	84.25 ; 123.49 (39.24)	Pas applicable	1.00	Pas applicable	Pas applicable	
	DFG _{Schwartz} (mL/min/1.73m ²)	148.75 ± 30.69	122.88 ; 189.85 (66.96)	-14.05 [-17.59 à -10.36]	0.17	0.237 (0.414 ; 0.571)	27.311 [-0.223 à 53.899]	0.496 [0.324 à 0.687]
	DFG _{quadratique} (mL/min/1.73m ²)	113.03 ± 7.49	105.25 ; 120.01 (14.76)	-1.56 [-5.11 à 2.13]	0.00	0.025 (0.041 ; 0.608)	-437.681 [-1439.832 à -155.492]	4.868 [2.273 à 13.864]
15-75 mL/min/1.73m ² (n _{clairance} = 236)	Cl _{créat} (mL/min/1.73m ²)	29.24 ± 9.97	21.03 ; 45.40 (24.36)	Pas applicable	1.00	Pas applicable	Pas applicable	
	DFG _{Schwartz} (mL/min/1.73m ²)	47.18 ± 14.59	33.71 ; 66.98 (33.26)	-16.68 [-17.80 à -15.55]	0.70	0.541 (0.835 ; 0.648)	1.023 [-1.157 à 3.081]	0.641 [0.586 à 0.697]
	DFG _{quadratique} (mL/min/1.73m ²)	45.94 ± 18.98	27.65 ; 68.30 (40.65)	-11.61 [-13.46 à -9.73]	0.71	0.601 (0.842 ; 0.713)	8.011 [5.977 à 9.805]	0.554 [0.509 à 0.598]
< 15 mL/min/1.73m ² (n _{clairance} = 37)	Cl _{créat} (mL/min/1.73m ²)	10.50 ± 2.81	7.69 ; 12.26 (4.57)	Pas applicable	1.00	Pas applicable	Pas applicable	
	DFG _{Schwartz} (mL/min/1.73m ²)	20.71 ± 5.00	16.99 ; 28.18 (11.19)	-33.18 [-38.75 à -27.10]	0.00	0.015 (0.064 ; 0.232)	5.343 [-0.329 à 8.962]	0.217 [0.073 à 0.482]
	DFG _{quadratique} (mL/min/1.73m ²)	11.22 ± 6.23	6.35 ; 23.40 (17.05)	-8.68 [-21.60 à 6.37]	0.01	0.032 (0.081 ; 0.399)	8.988 [6.856 à 10.365]	0.116 [0.028 à 0.262]

Cl_{créat} = Clairance de la créatinine mesurée ; DFG_{Schwartz} = DFG estimé selon la formule de Schwartz ; DFG_{quadratique} = DFG estimé selon la formule quadratique ; MAD = écart absolu médian ; IC = intervalle de confiance ; DFG = débit de filtration glomérulaire ; EI = écart interquartile ; r = coefficient de corrélation de Pearson ; Cb = facteur de correction des biais.

Ces résultats indiquent que quelle que soit la catégorie d'âge de nos patients, le biais entre la méthode de référence et l'équation de Schwartz est toujours plus important que celui entre la méthode de référence et la formule quadratique. La formule de Schwartz surestime donc d'avantage le DFG que la formule quadratique indépendamment de l'âge. Des résultats similaires sont obtenus pour les deux formules d'estimation en ce qui concerne la précision chez les nouveau-nés/nourrissons et les enfants. En revanche, une meilleure corrélation est observée entre la formule de Schwartz et la méthode de référence chez les adolescents. Le coefficient de corrélation de concordance de Lin indique une meilleure concordance entre la formule quadratique et la clairance de créatinine mesurée chez tous les groupes d'âge.

Pour tous les niveaux de DFG, le biais présent entre la méthode de référence et la formule de Schwartz est toujours plus important que celui entre la méthode de référence et la formule quadratique, traduisant une plus grande surestimation du DFG par l'équation de Schwartz par rapport à la formule quadratique. Pour des DFG $> 75 \text{ mL/min/1.73m}^2$ et $< 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$, la corrélation et la concordance entre la clairance de la créatinine et les formules de Schwartz et quadratique sont insatisfaisantes. Entre 15 et $75 \text{ mL/min/1.73m}^2$, les deux estimateurs présentent une meilleure précision et exactitude de l'estimation du DFG. Ces résultats mettent en évidence le domaine d'applicabilité des formules de Schwartz et quadratique.

3.3. Impact du choix de la formule d'estimation de la fonction rénale sur l'adaptation posologique des médicaments

Le tableau 11 ci-dessous, indique le pourcentage de correspondance quant au choix posologique des médicaments entre les différentes méthodes d'estimation de la fonction rénale pour les 4 médicaments d'étude.

Tableau 11. Comparaison des choix posologiques de 4 médicaments en fonction de la formule d'estimation de la fonction rénale

Méthodes comparées	Clairance de la créatinine / Formule de Schwartz	Clairance de la créatinine / Formule quadratique	Formule de Schwartz / Formule quadratique
Médicaments	Pourcentage de concordance de choix posologique		
Vancomycine ($n_{\text{patient}} = 30$ et $n_{\text{clairance}} = 261$)	50%	57%	85%
Morphine ($n_{\text{patient}} = 47$ et $n_{\text{clairance}} = 317$)	76%	74%	91%
Pipéracilline/Tazobactam ($n_{\text{patient}} = 32$ et $n_{\text{clairance}} = 261$)	49%	59%	87%
Midazolam ($n_{\text{patient}} = 43$ et $n_{\text{clairance}} = 306$)	75%	73%	91%

Les résultats indiquent de grandes différences dans l'ajustement posologique en fonction de l'estimateur de la fonction rénale. La morphine paraît être le médicament le moins impacté par ces

différences. En revanche, pour l'ensemble des médicaments, la concordance entre les formules de Schwarz et quadratique paraît assez bonne.

Les figures 5 à 8 ci-dessous, illustrent les différents ajustements posologiques envisagés pour les 4 médicaments d'étude en fonction de la méthode d'estimation du DFG.

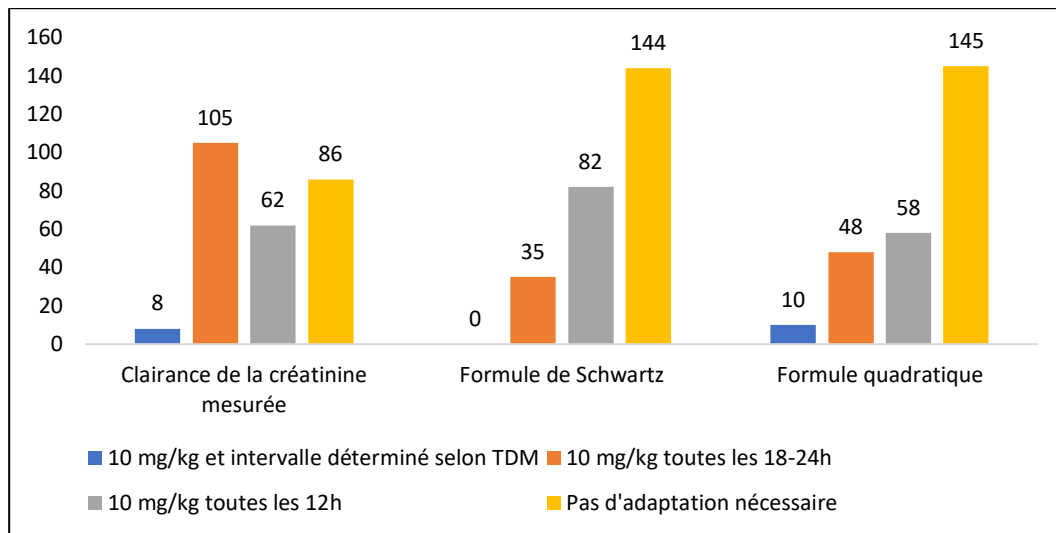


Figure 5. Histogramme indiquant les choix posologiques envisagés pour la **vancomycine** en fonction de la formule d'évaluation de la fonction rénale utilisée. Les paliers d'ajustement posologique sont les suivants : $> 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (pas d'adaptation nécessaire) ; $30\text{-}50 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (10 mg/kg toutes les 12h) ; $10\text{-}30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (10 mg/kg toutes les 18-24h) ; $< 10 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (10 mg/kg et intervalle déterminé selon le suivi thérapeutique des médicaments (TDM)) (42).

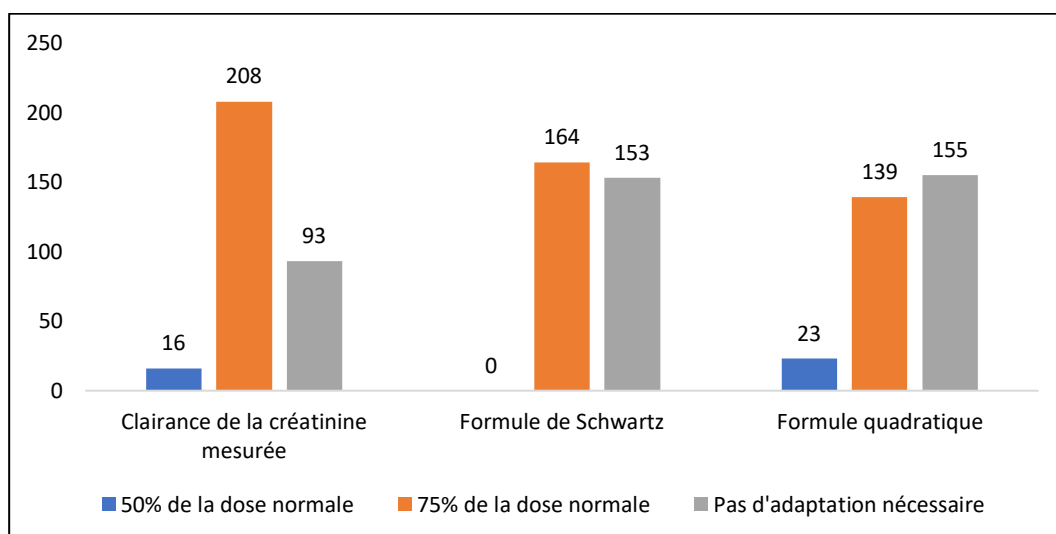


Figure 6. Histogramme indiquant les choix posologiques envisagés pour la **morphine** en fonction de la formule d'évaluation de la fonction rénale utilisée. Les paliers d'ajustement posologique sont les

suivants : $> 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (pas d'adaptation nécessaire) ; $10\text{-}50 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (75% de la dose normale) ; $< 10 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (50% de la dose normale) (42).

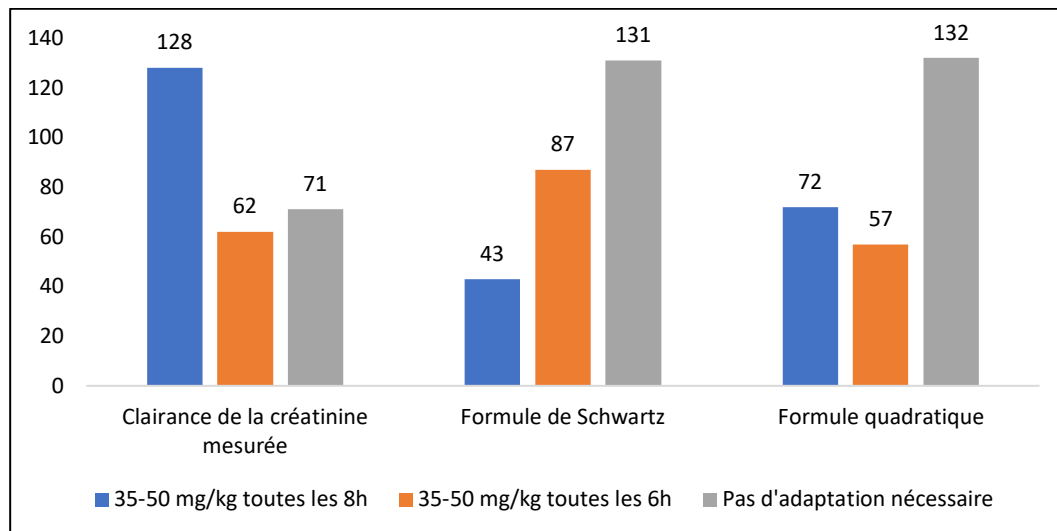


Figure 7. Histogramme indiquant les choix posologiques envisagés pour la **pipéracilline/tazobactam** en fonction de la formule d'évaluation de la fonction rénale utilisée. Les paliers d'ajustement posologique sont les suivants : $> 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (pas d'adaptation nécessaire) ; $30\text{-}50 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (35-50 mg/kg toutes les 6h) ; $< 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (35-50 mg/kg toutes les 8h) (42).

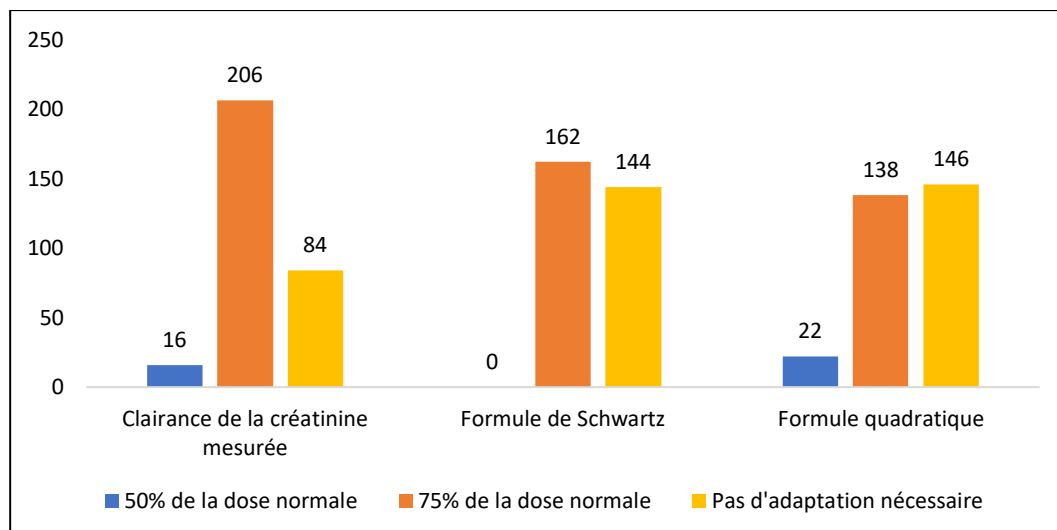


Figure 8. Histogramme indiquant les choix posologiques envisagés pour le **midazolam** en fonction de la formule d'évaluation de la fonction rénale utilisée. Les paliers d'ajustement posologique sont les suivants : $> 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (pas d'adaptation nécessaire) ; $10\text{-}50 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (75% de la dose normale) ; $< 10 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (50% de la dose normale) (42).

Pour l'ensemble des médicaments, la principale différence entre les formules d'estimation et la clairance de la créatinine mesurée réside dans l'absence d'adaptation posologique alors qu'elle paraît nécessaire. En effet, pour tous les médicaments, la proportion de « pas d'adaptation nécessaire » est toujours plus importante avec les deux estimateurs qu'avec la clairance de la créatinine urinaire. Pour la vancomycine, la morphine et le midazolam, aucune valeur de DFG estimé selon la formule de Schwartz n'entre dans le palier d'ajustement $< 10 \text{ mL/min/1.73m}^2$ mettant en avant une surestimation du DFG par cette formule en comparaison à la méthode de référence. Ainsi, en cas d'insuffisance rénale sévère, la formule de Schwartz entraîne une mauvaise adaptation posologique, notamment un surdosage de ces médicaments.

Ces résultats sont en adéquation avec la surestimation de la fonction rénale par rapport à la méthode de référence, qui semble donc avoir un impact clinique (27). Ce phénomène augmente le risque d'un dosage plus élevé et inapproprié des médicaments.

4. Discussion

À notre connaissance, notre étude est la première en pédiatrie à avoir comparé la formule d'estimation la plus connue et la plus utilisée au niveau international, la formule de Schwartz révisée, et la formule qui a été développée sur une population d'enfants suivis en Suisse avec une maladie rénale chronique, la formule quadratique. Les résultats de notre étude sont importants sur le plan d'application clinique pour des intensivistes présents au lit du patient. Notre étude a montré que les DFG estimés en utilisant la formule révisée de Schwartz et la formule quadratique sont significativement différents des valeurs de la clairance de la créatinine mesurée à partir d'une récolte d'urine faite sur une période de 6 à 24 heures dans une population pédiatrique hospitalisée aux SI. En effet, une surestimation du DFG avec les deux formules d'estimation par rapport à la clairance de la créatinine urinaire mesurée a été rapportée. La formule quadratique révèle une meilleure concordance avec un biais presque deux fois moins important que la formule de Schwartz. La formule de Schwartz offre une estimation plus précise, mais la formule quadratique donne une meilleure exactitude de l'estimation. Ces résultats corroborent les observations réalisées dans l'étude rétrospective de Padgett D. et *al.* chez un groupe de patients pédiatriques hospitalisés dans un service de pédiatrie générale (45). Padgett D. et *al.* ont comparé la clairance de la créatinine urinaire au DFG estimé à partir de la formule originale de Schwartz, de la formule révisée de Schwartz et de la formule de Counahan-Barratt (45). Les auteurs de cette étude ont conclu que les formules d'estimation sont statistiquement différentes de la méthode de référence (45). En effet, la comparaison des valeurs de clairance de la créatinine dérivées de la collecte d'urine avec les valeurs de DFG obtenues à partir des trois formules d'estimation a indiqué des niveaux significatifs de biais reflétant une mauvaise concordance (45). La différence entre notre étude et celle réalisée par Padgett D. et *al.* réside dans le type de population étudiée. En effet, notre étude a ciblé des enfants en état critique qui présentent plusieurs comorbidités. Il est très important de mentionner ce dernier point, car malgré la concordance des résultats obtenus dans ces deux études, les enfants hospitalisés aux SI représentent une population à risque, très souvent polymédiquée (46), chez qui l'évaluation fiable du DFG est particulièrement indispensable pour une prise en charge optimale et une adaptation posologique appropriée.

Notre étude a montré qu'indépendamment de l'âge du patient (nouveau-nés/nourrissons : de 10 jours à 2 ans ; enfants : de 2 ans à 12 ans ; adolescents : de 12 ans à 18 ans), le biais entre la clairance de la créatinine urinaire et la formule de Schwartz est plus important que le biais observé avec la formule quadratique. La formule de Schwartz surestime d'avantage le DFG quelle que soit la catégorie d'âge. Pour tous les groupes d'âge, une meilleure concordance entre la clairance de la créatinine mesurée et la formule quadratique est observée. Ces deux formules d'estimation présentent une précision semblable ; cependant, la formule quadratique se distingue par une meilleure exactitude peu importe l'âge des patients. Ainsi, la formule quadratique présente une meilleure performance que la formule de Schwartz dans notre population pédiatrique âgée de 10 jours à 18 ans. Ce résultat peut être expliqué par l'incorporation de la variable clinique « âge » dans l'équation de la formule quadratique qui permet donc une meilleure évaluation de la fonction rénale chez les enfants. Néanmoins, il est à noter que l'équipe de l'Unité universitaire romande de néphrologie pédiatrique affirme qu'une validation quant à l'applicabilité de la formule quadratique pour les patients âgés de moins de 2 ans reste nécessaire (26). La formule de Schwartz n'est également pas encore validée chez les enfants de moins de 1 an mais la grande majorité des cliniciens l'utilisent (47). L'explication à son utilisation à large échelle est en lien avec sa renommée comme étant la première formule pédiatrique mise en place pour estimer le DFG, mais également sa simplicité d'application.

En ce qui concerne l'applicabilité de ces deux formules d'estimation en fonction du niveau de DFG mesuré par la clairance de la créatinine (>75 mL/min/1.73m², 15-75 mL/min/1.73m² et <15 mL/min/1.73m²), nous avons observé que pour les trois niveaux de DFG, la formule de Schwartz se caractérise par un biais plus important que la formule quadratique, traduisant une plus grande surestimation de la fonction rénale. Pour des DFG compris entre 15 et 75 mL/min/1.73m², la corrélation et la concordance sont quasi identiques et relativement convenables entre la méthode de référence et les deux méthodes alternatives. En dehors de cet intervalle de DFG, la corrélation et la concordance entre la clairance de la créatinine mesurée et les formules de Schwartz et quadratique sont insatisfaisantes. En effet, la formule de Schwartz a été développée sur une population d'enfants avec une clairance mesurée entre 15 et 75 mL/min/1.73m² (30). Notre étude confirme donc le domaine d'applicabilité de la formule de Schwartz. En ce qui concerne la formule quadratique qui a été développée sur un groupe d'enfants présentant les trois niveaux de clairance que ceux de notre étude, les résultats sont satisfaisants chez les patients ayant un DFG compris entre 15 et 75 mL/min/1.73m² et médiocres chez les deux autres groupes avec une clairance de la créatinine inférieure à 15 mL/min/1.73m² et supérieure à 75 mL/min/1.73m². Nous n'avons pas d'explications sur cette dernière découverte hormis le faible nombre de patients inclus dans l'étude originale de la formule quadratique et/ou dû au fait qu'il s'agisse d'une population différente de la nôtre avec des enfants ayant une maladie rénale chronique et non aiguë (26,30).

Gao A. et *al.* ont évalué la précision et l'exactitude de la formule révisée de Schwartz par rapport à la clairance de l'inuline dans une cohorte d'enfants souffrant d'insuffisance rénale, mais aussi chez des enfants ayant une fonction rénale normale et ceux présentant une hyperfiltration (30). Les auteurs ont également comparé l'estimation du DFG par la formule de Schwartz et par la formule quadratique (30). Cette étude a montré que la formule de Schwartz est précise jusqu'à une valeur de DFG de 103 mL/min/1.73m², mais qu'elle est significativement peu fiable pour des valeurs de DFG supérieures (30). De plus, les résultats de cette étude montrent que la formule quadratique est significativement

meilleure que la formule de Schwartz chez les patients ayant une valeur de DFG ≥ 103 mL/min/1.73m² (30). Les auteurs concluent que la nouvelle formule quadratique pourrait remplacer la formule de Schwartz révisée, qui est précise pour les enfants souffrant d'insuffisance rénale modérée mais pas pour ceux dont l'insuffisance rénale est moindre ou ceux présentant une hyperfiltration (30). Ces résultats s'opposent aux observations réalisées dans notre étude, puisque les formules de Schwartz et quadratique ne se sont pas montrées performantes pour des DFG > 75 mL/min/1.73m².

Différentes études en médecine adulte ont analysé l'applicabilité des formules adultes d'estimation de DFG chez des patients hospitalisés aux SI. Bragadottir G. et *al.* se sont intéressés à des patients présentant une IRA dans l'unité de SI adultes suite à une chirurgie cardiaque compliquée et ont comparé la clairance de la créatinine et le DFG estimé à partir de trois formules (Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) et Cockcroft-Gault (CG)), avec la clairance du ⁵¹Cr-EDTA (48). Cette étude a démontré la faible précision de la méthode de la clairance de la créatinine urinaire couramment utilisée pour évaluer le DFG (48). Les auteurs concluent que cette méthode ne devrait pas être utilisée comme méthode de référence lors de la validation de nouvelles formules d'évaluation de la fonction rénale (48). Les trois formules d'estimation du DFG utilisées dans cette étude donnent également de mauvais résultats avec des biais élevés et des erreurs inacceptables par rapport au DFG déterminé à partir du ⁵¹Cr-EDTA (48). Dans ce même contexte, Carlier M. et *al.* ont évalué des équations d'estimation du DFG et la clairance de la créatinine urinaire, par rapport au DFG mesuré en utilisant la clairance de l'inuline chez des patients aux SI (49). Le DFG a été estimé en utilisant les équations d'estimation suivantes : quatre équations couramment utilisées basées sur la créatinine (CG, MDRD (formules courte et longue) et CKD-EPI), cinq équations d'estimation basées sur la cystatine C (Hoek, Larsson, Filler, Le Bricon, CKD-EPIcys), et une équation combinant la cystatine C et la créatinine sérique (CKD-EPIcr-cys) (49). Dans cette cohorte de patients, les estimations du DFG avaient une faible exactitude et précision (49). Les formules basées sur la cystatine C présentaient un biais limité ; cependant, l'exactitude et la précision de ces estimations étaient encore insuffisantes (49). La clairance de la créatinine mesurée surestime le DFG, mais peut constituer une alternative chez ce groupe de patient (49).

Nous pouvons retenir de tout ce qui précède, qu'au vu des difficultés de mesurer le DFG avec des méthodes gold-standard (comme l'inuline, l'iohexol, le ⁵¹Cr-EDTA ou l'iothalamate), la clairance de la créatinine reste une méthode convenable à pratiquer chez une population pédiatrique hospitalisée dans une unité de SI. Les deux formules d'estimation au lit du patient peuvent être utilisées mais présentent un biais. Ce dernier est d'autant plus important lors de l'application de la formule de Schwartz. Notre étude présente plusieurs limitations. En effet, cette étude inclut les faiblesses inhérentes à un examen rétrospectif des dossiers avec un échantillon de taille relativement petite (47 patients inclus avec au total 317 valeurs de clairance de la créatinine). De plus, l'utilisation de la clairance de la créatinine mesurée comme méthode de référence est un choix discutable. En effet, malgré son utilisation très courante dans la pratique clinique expliquée en partie par la simplicité de son dosage, la créatinine est un biomarqueur qui présente diverses contraintes, comme la présence d'une fraction urinaire excrétée par sécrétion tubulaire ou encore l'influence de multiples facteurs sur sa production (masse musculaire, croissance, alimentation, maladie, etc.). En outre, la collecte d'urine sur 6 à 24 heures peut être une source d'erreur notamment lorsque la période de recueil urinaire indiquée dans le dossier électronique du patient (Metavision) n'est pas strictement respectée ou

lorsque des pertes d'urine ont lieu. Par ailleurs, une disproportion de la taille des groupes est observée lorsque les patients ont été stratifiés par âge, avec seulement 8 patients dans le groupe des adolescents. Enfin, il est important de mentionner que toutes les formules pédiatriques d'estimation du DFG (y compris la formule de Schwartz révisée et la formule quadratique) ont été développées sur une population d'enfants présentant une maladie rénale chronique. Ces formules n'ont pas été adaptées pour les enfants ayant une maladie rénale aiguë et surtout pour le groupe d'enfants hospitalisés aux SI qui présentent plusieurs comorbidités et plusieurs facteurs hémodynamiques pouvant influencer la détermination du DFG. Il est peut-être utile de développer une nouvelle formule pour ce type de patient ou de modifier les formules pédiatriques reconnues en ajustant les constantes pour ce type de population puisque la variable rapport taille/créatinine a bien été démontrée comme ayant la meilleure corrélation avec le DFG en âge pédiatrique. Notre étude ne présente pas la puissance statistique pour développer une telle formule qui nécessite une population plus large et une manière d'approche prospective avec également le besoin d'un groupe de validation de la nouvelle formule.

L'objectif secondaire de notre étude était d'examiner la concordance des ajustements posologiques, en fonction de la méthode utilisée pour déterminer le DFG. Afin d'atteindre cet objectif, nous avons analysés 4 médicaments les plus fréquemment administrés aux SIP et dont l'élimination (et/ou celle de leur(s) métabolite(s) actif(s)) est effectuée par voie rénale (vancomycine, morphine, pipéracilline/tazobactam, et midazolam). Les résultats de notre étude montrent qu'il n'existe malheureusement pas de formule d'estimation « parfaite » dans toutes les situations. En effet, en fonction du médicament évalué, la formule de Schwartz ou la formule quadratique peut présenter une meilleure concordance avec la méthode de référence quant au choix posologique et donc être l'estimateur le mieux adapté. La formule d'estimation utilisée impact le choix posologique des médicaments entraînant d'importantes implications cliniques. En effet, en supposant que la formule d'estimation sous- ou surestime le DFG réel du patient, le choix thérapeutique sera inapproprié et pourra entraîner un sous- ou surdosage médicamenteux responsable d'un échec thérapeutique ou d'une toxicité. D'une manière générale, pour les 4 médicaments évalués dans notre étude, les formules de Schwartz et quadratique entraînent moins d'ajustement posologique que la méthode de référence. Ce phénomène s'explique par la surestimation du DFG observée lors de l'utilisation de ces formules alternatives par rapport à la clairance de la créatinine mesurée. Les DFG estimés étant plus importants, ils reflètent à tort une fonction rénale plus « normale » ne nécessitant pas ou peu d'adaptation posologique, augmentant ainsi le risque de surdosage des médicaments.

À notre connaissance, notre étude est la seule étude actuellement disponible évaluant l'impact du choix de la formule d'estimation sur l'ajustement posologique de la vancomycine, de la morphine, de la pipéracilline/tazobactam et du midazolam dans une population d'enfants hospitalisés aux SI. Les résultats de notre analyse indiquent une concordance dans le choix posologique légèrement plus grande entre la clairance de la créatinine urinaire et la formule de Schwartz que celle entre la clairance de la créatinine urinaire et la formule quadratique pour la morphine et le midazolam. L'évaluation de la fonction rénale effectué par la formule de Schwartz entraîne une adaptation de la posologie de ces deux molécules plus proches de l'adaptation proposée suite à la mesure de la clairance de la créatinine urinaire. Pour les deux autres médicaments, à savoir la vancomycine et la pipéracilline/tazobactam, la formule quadratique suggère un choix posologique plus semblable à celui de la méthode de référence. L'adaptation posologique de ces deux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines selon

l'estimation du DFG par la formule quadratique est alors plus appropriée. Cette différence objectivée au niveau de l'adaptation posologique suite à l'utilisation de ces deux formules d'estimation et la clairance de la créatinine nous amène à proposer aux cliniciens d'effectuer autant que possible des dosages sériques des médicaments à risque. Les cliniciens doivent également considérer dans leur réflexion de prise en charge du patient, la possibilité de sous-dosage ou surdosage de ce type de médicaments en l'absence d'une adaptation basée sur une méthode précise (méthode gold-standard).

Plusieurs auteurs ont comparé différentes formules d'estimation du DFG chez des patients adultes présentant une IRA ou IRC dans un but d'ajustement posologique et ont montré des résultats divergents quant au choix de la posologie médicamenteuse (27,50–56). Dans une revue de la littérature, Nabiee M. et *al.* s'intéressent à l'ajustement de la dose des anticoagulants oraux directs chez des patients adultes atteints d'une fibrillation auriculaire et d'une insuffisance rénale en fonction de différentes formules d'estimation du DFG (MDRD, CKD-EPI et CG) (50). Une discordance des doses d'anticoagulants oraux directs selon la formule d'estimation du DFG utilisée a été observée (50). Ces résultats corroborent ainsi les observations réalisées dans notre étude, indiquant que le choix de la formule d'estimation du DFG affecte directement l'ajustement posologique des médicaments. Cependant, dans notre travail de recherche, les effets cliniques n'étaient malheureusement pas évalués. Sans corrélation avec des critères d'efficacité et de sécurité, il est difficile d'évaluer si les discordances de posologie notées sont cliniquement significatives.

Une observation intéressante indique que plus le nombre de paliers d'ajustement posologique des médicaments est grand, plus la concordance de dosage entre les formules d'estimation et la méthode de référence tend à être faible. L'étude de Stevens L. et *al.* a comparé le DFG estimée selon les formules MDRD et CG avec le DFG mesurée par radio-isotope et a analysé les différences dans les recommandations hypothétiques d'ajustement posologique de 15 médicaments couramment utilisés et éliminés par voie rénale (57). Cette étude a montré une correspondance de dosage entre les DFG estimés et mesurés inférieure lorsque les médicaments avaient plusieurs paliers d'ajustement posologique confirmant ainsi les résultats de notre étude (57).

Il est vrai qu'il est essentiel d'obtenir une estimation de la fonction rénale qui soit aussi proche que possible de la fonction rénale réelle du patient pour l'ajustement posologique afin d'éviter soit un surdosage et une toxicité, soit un échec thérapeutique (27). Néanmoins, puisque les recommandations sont divisées en paliers (par exemple, $< 10 \text{ mL/min/1.73m}^2$, $10\text{-}30 \text{ mL/min/1.73m}^2$, $30\text{-}50 \text{ mL/min/1.73m}^2$, $> 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$), une valeur exacte n'est pas absolument nécessaire, mais les formules doivent fournir des valeurs de DFG estimé assez précises avec une faible marge d'erreur. L'évaluation clinique du patient et du choix de traitement demeure un enjeu majeur dans le cadre de l'IRA, surtout pour les médicaments à index thérapeutique étroit et pour les populations à risque, telles que les enfants. De plus, il ne faut pas négliger le suivi de l'efficacité clinique et des dosages sériques, lorsqu'ils sont disponibles, qui font partie intégrante du processus de prise en charge. En ce qui concerne les limitations, uniquement 4 médicaments fréquemment utilisés dans notre population pédiatrique hospitalisée aux SI ont été sélectionnés. Afin d'être plus représentatif de l'impact de la formule d'évaluation de la fonction rénale sur le choix posologique, un plus grand échantillonnage de médicaments devrait être effectué. Les médicaments analysés ont également une partie d'élimination extra-rénale qui n'a pas été évaluée dans notre analyse.

5. Conclusion et perspectives

La clairance de la créatinine reste la méthode de référence à utiliser aux SIP, au vu des contraintes de détermination du DFG par des méthodes gold-standard (comme l'inuline, l'iothalamate, l'iohexol, ou encore les radio-isotopes tels que le ^{51}Cr -EDTA). La mesure de cette clairance de la créatinine urinaire fait particulièrement sens lors de l'utilisation de médicaments dont la pharmacocinétique est affectée par une atteinte rénale nécessitant ainsi une adaptation posologique médicamenteuse. Les deux formules d'estimation au lit du patient évaluées dans notre étude (la formule de Schwartz et la formule quadratique) sont des substituts tout-à-fait acceptables et valables en cas de problèmes (par exemple, dans l'urgence d'ajustement thérapeutique, suite à une perte de miction ou à un oubli de l'infirmier(ère) qui ne commence pas la collecte d'urine à l'heure exacte, etc.). Ces formules alternatives peuvent donc être utilisées et sont particulièrement performantes dans un intervalle de DFG de 15 à 75 mL/min/1.73m². La formule quadratique présente dans notre population d'étude une meilleure performance par rapport à la formule de Schwartz.

Une perspective innovante serait d'automatiser informatiquement par du codage ces formules dans le dossier électronique du patient. Suite à cela, le programme informatique calculerait automatiquement le DFG estimé à partir des données de laboratoire des patients et évitera ainsi les calculs manuels avec un risque d'erreur et une perte de temps pour le clinicien. En outre, les formules d'estimation combinées, c'est-à-dire celles qui prennent en compte à la fois la créatinine et la cystatine C sérique, peuvent présenter une évolution pour les patients hospitalisés aux SI car elles apportent une importante précision à l'estimation du DFG (19,49,58,59). De plus, l'analyse de la cystatine C s'effectue désormais dans le laboratoire du CHUV entraînant une importante baisse du coût de ce dosage.

6. Bibliographie

1. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults. *N Engl J Med*. 5 janv 2017;376(1):11-20.
2. Celebi N, Arikan AA. Acute Kidney Injury: Definitions and Epidemiology. In: Sethi SK et al Critical Care Pediatric Nephrology and Dialysis: A Practical Handbook. Singapore: Springer; 2019. p. 3-10.
3. Tschumi S, Caccia J, Wagner S. Insuffisance rénale aiguë de l'enfant. *Paediatrica*. 2020;31(4):30-5.
4. Schneider J, Khemani R, Grushkin C, Bart R. Serum creatinine as stratified in the RIFLE score for acute kidney injury is associated with mortality and length of stay for children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*. mars 2010;38(3):933-9.
5. Fitzgerald JC, Basu RK, Akcan-Arikan A, Izquierdo LM, Piñeres Olave BE, Hassinger AB, et al. Acute Kidney Injury in Pediatric Severe Sepsis: An Independent Risk Factor for Death and New Disability. *Critical Care Medicine*. déc 2016;44(12):2241-50.
6. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements*. mars 2012;2(1):1-138.

7. Rahman M, Shad F, Smith MC. Acute Kidney Injury: A Guide to Diagnosis and Management. *AFP*. 1 oct 2012;86(7):631-9.
8. Zappitelli M. Epidemiology and Diagnosis of Acute Kidney Injury. *Seminars in Nephrology*. 1 sept 2008;28(5):436-46.
9. Hsu CW, Symons JM. Acute kidney injury: can we improve prognosis? *Pediatr Nephrol*. 1 déc 2010;25(12):2401-12.
10. Bailey D, Phan V, Litalien C, Ducruet T, Mérouani A, Lacroix J, et al. Risk factors of acute renal failure in critically ill children: A prospective descriptive epidemiological study. *Pediatr Crit Care Med*. janv 2007;8(1):29-35.
11. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int*. mai 2007;71(10):1028-35.
12. Plötz FB, Bouma AB, van Wijk JAE, Kneyber MCJ, Bökenkamp A. Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria. *Intensive Care Med*. sept 2008;34(9):1713-7.
13. Ozçakar ZB, Yalçinkaya F, Altas B, Ergün H, Kendirli T, Ateş C, et al. Application of the new classification criteria of the Acute Kidney Injury Network: a pilot study in a pediatric population. *Pediatr Nephrol*. juill 2009;24(7):1379-84.
14. Zappitelli M, Bernier P-L, Saczkowski RS, Tchervenkov CI, Gottesman R, Dancea A, et al. A small post-operative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. *Kidney Int*. oct 2009;76(8):885-92.
15. Palmieri T, Lavrentieva A, Greenhalgh D. An assessment of acute kidney injury with modified RIFLE criteria in pediatric patients with severe burns. *Intensive Care Med*. déc 2009;35(12):2125-9.
16. Biomarqueurs dans l'insuffisance rénale aiguë [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 5 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-284/biomarqueurs-dans-l-insuffisance-renale-aigue>
17. Molitoris BA. Transitioning to Therapy in Ischemic Acute Renal Failure. *JASN*. 1 janv 2003;14(1):265-7.
18. Mian AN, Schwartz GJ. Measurement and Estimation of Glomerular Filtration Rate in Children. *Adv Chronic Kidney Dis*. nov 2017;24(6):348-56.
19. Mian AN, Schwartz GJ. Tests of Kidney Function in Children. In: Fuhrman BP, Zimmerman JJ, et al Fuhrman & Zimmerman's Pediatric Critical Care. Fifth Edition. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 1026-39.
20. Nickless JR, Chadwick V, Yu H. Renal pharmacology. In: Fuhrman and Zimmerman's Pediatric Critical Care. Sixth Edition. Philadelphia: Elsevier; 2021.
21. Ostermann M, Chawla LS, Forni LG, Kane-Gill SL, Kellum JA, Koyner J, et al. Drug management in acute kidney disease - Report of the Acute Disease Quality Initiative XVI meeting. *Br J Clin Pharmacol*. févr 2018;84(2):396-403.

22. Coresh J, Hu J-R, Bello AK, Feldman HI, Fogo AB, Ganji MR, et al. Action plan for determining and monitoring the prevalence of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011). oct 2017;7(2):63-70.
23. Cobbaert CM, Baadenhuijsen H, Weykamp CW. Prime time for enzymatic creatinine methods in pediatrics. *Clin Chem*. mars 2009;55(3):549-58.
24. Chantler C, Barratt TM. Estimation of Glomerular Filtration Rate from Plasma Clearance of 51-Chromium Edetic Acid. *Arch Dis Child*. août 1972;47(254):613-7.
25. Picciotto G, Cacace G, Cesana P, Mosso R, Ropolo R, De Filippi PG. Estimation of chromium-51 ethylene diamine tetra-acetic acid plasma clearance: a comparative assessment of simplified techniques. *Eur J Nucl Med*. 1 janv 1992;19(1):30-5.
26. Chehade H, Cachat F, Parvex P, Girardin E. Pédiatrie - 1. Formule Quadratique: une nouveauté pédiatrique et pratique pour estimer le taux de filtration glomérulaire. *Rev Med Suisse*. 2014;0(41213):108-9.
27. Legris M-È, Desforges K. Ajustement posologique : pour un choix éclairé de la formule d'estimation de la fonction rénale. *Pharmactuel*. 31 mars 2017;50(1):34-44.
28. Delanaye P, Cavalier E, Maillard N, Krzesinski J-M, Mariat C, Cristol J-P, et al. La créatinine : d'hier à aujourd'hui. *Annales de Biologie Clinique*. 1 sept 2010;68(5):531-43.
29. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. mars 2009;20(3):629-37.
30. Gao A, Cachat F, Faouzi M, Bardy D, Mosig D, Meyrat B-J, et al. Comparison of the glomerular filtration rate in children by the new revised Schwartz formula and a new generalized formula. *Kidney International*. 1 mars 2013;83(3):524-30.
31. Schwartz GJ. Height: the missing link in estimating glomerular filtration rate in children and adolescents. *Nephrol Dial Transplant*. mai 2014;29(5):944-7.
32. Staples A, LeBlond R, Watkins S, Wong C, Brandt J. Validation of the revised Schwartz estimating equation in a predominantly non-CKD population. *Pediatr Nephrol*. nov 2010;25(11):2321-6.
33. Selistre L, De Souza V, Cochat P, Antonello ICF, Hadj-Aissa A, Ranchin B, et al. GFR estimation in adolescents and young adults. *J Am Soc Nephrol*. juin 2012;23(6):989-96.
34. Staples A, LeBlond R, Watkins S, Wong C, Brandt J. Validation of the revised Schwartz estimating equation in a predominantly non-CKD population. *Pediatr Nephrol*. nov 2010;25(11):2321-6.
35. Bacchetta J, Cochat P, Rognant N, Ranchin B, Hadj-Aissa A, Dubourg L. Which creatinine and cystatin C equations can be reliably used in children? *Clin J Am Soc Nephrol*. mars 2011;6(3):552-60.
36. Miners JO, Yang X, Knights KM, Zhang L. The Role of the Kidney in Drug Elimination: Transport, Metabolism, and the Impact of Kidney Disease on Drug Clearance. *Clin Pharmacol Ther*. sept 2017;102(3):436-49.

37. Lalande L, Charpiat B, Leboucher G, Tod M. Consequences of renal failure on non-renal clearance of drugs. *Clin Pharmacokinet.* juin 2014;53(6):521-32.
38. Dreisbach AW. The influence of chronic renal failure on drug metabolism and transport. *Clin Pharmacol Ther.* nov 2009;86(5):553-6.
39. Rodieux F, Wilboux M, van den Anker JN, Pfister M. Effect of Kidney Function on Drug Kinetics and Dosing in Neonates, Infants, and Children. *Clin Pharmacokinet.* déc 2015;54(12):1183-204.
40. Matalová P, Urbánek K, Anzenbacher P. Specific features of pharmacokinetics in children. *Drug Metab Rev.* 2016;48(1):70-9.
41. Assadi F, Sharbaf FG. Practical considerations to drug dosing in children with acute kidney injury. *J Clin Pharmacol.* avr 2016;56(4):399-407.
42. Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS, Brier ME, Kasbekar N, Mueller BA, et al. *Drug Prescribing in Renal Failure - Dosing Guidelines for Adults and Children.* Fifth Edition. Philadelphia: American College of Physicians; 2007.
43. Lexicomp: Evidence-Based Drug Treatment Information [Internet]. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/lexicomp>
44. Home - MICROMEDEX [Internet]. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>
45. Padgett D, Ostrenga A, Lepard L. Comparison of methods of estimating creatinine clearance in pediatric patients. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 1 juin 2017;74(11):826-30.
46. Dai D, Feinstein JA, Morrison W, Zuppa AF, Feudtner C. Epidemiology of Polypharmacy and Potential Drug-Drug Interactions Among Pediatric Patients in ICUs of U.S. Children's Hospitals. *Pediatr Crit Care Med.* mai 2016;17(5):e218-228.
47. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol.* nov 2009;4(11):1832-43.
48. Bragadottir G, Redfors B, Ricksten S-E. Assessing glomerular filtration rate (GFR) in critically ill patients with acute kidney injury - true GFR versus urinary creatinine clearance and estimating equations. *Critical Care.* 15 juin 2013;17(3):R108.
49. Carlier M, Dumoulin A, Janssen A, Picavet S, Vanthuyne S, Van Eynde R, et al. Comparison of different equations to assess glomerular filtration in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1 mars 2015;41(3):427-35.
50. Nabiee M, Dashti-Khavidaki S, Khajeh B. Dose discordance of direct acting oral anticoagulants using different equations for estimating GFR: a literature review. *Expert Rev Clin Pharmacol.* août 2020;13(8):857-63.
51. Lessard BA, Zaiken K. Comparison of equations for dosing of medications requiring renal adjustment. *J Am Pharm Assoc* (2003). févr 2013;53(1):54-7.

52. Park EJ, Wu K, Mi Z, Dong T, Lawrence JP, Ko C-W, et al. A systematic comparison of cockcroft-gault and modification of diet in renal disease equations for classification of kidney dysfunction and dosage adjustment. *Ann Pharmacother.* sept 2012;46(9):1174-87.
53. Moranville MP, Jennings HR. Implications of using modification of diet in renal disease versus Cockcroft-Gault equations for renal dosing adjustments. *Am J Health Syst Pharm.* 15 janv 2009;66(2):154-61.
54. Hermesen ED, Maiefski M, Florescu MC, Qiu F, Rupp ME. Comparison of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations for dosing antimicrobials. *Pharmacotherapy.* juin 2009;29(6):649-55.
55. Wargo KA, Eiland EH, Hamm W, English TM, Phillippe HM. Comparison of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for antimicrobial dosage adjustments. *Ann Pharmacother.* août 2006;40(7-8):1248-53.
56. Golik MV, Lawrence KR. Comparison of dosing recommendations for antimicrobial drugs based on two methods for assessing kidney function: cockcroft-gault and modification of diet in renal disease. *Pharmacotherapy.* sept 2008;28(9):1125-32.
57. Stevens LA, Nolin TD, Richardson MM, Feldman HI, Lewis JB, Rodby R, et al. Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis.* juill 2009;54(1):33-42.
58. Murty MSN, Sharma UK, Pandey VB, Kankare SB. Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury. *Indian J Nephrol.* mai 2013;23(3):180-3.
59. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *Am J Kidney Dis.* mai 2014;63(5):820-34.

7. Annexes

Annexe 1. Protocole de recherche.....	40
Annexe 2. Décision de la Commission cantonale (VD) d'éthique de la recherche sur l'être humain (CER-VD).....	48
Annexe 3. Test de normalité de Shapiro-Wilk	53
Annexe 4. Test non paramétrique des rangs signés de Wilcoxon	55

Annexe 1. Protocole de recherche



Protocole de recherche conforme à l'ORH : réutilisation de matériel biologique et / ou de données personnelles liées à la santé à des fins de recherche en cas de défaut de consentement ou d'information au sens de l'art. 34 LRH

Titre du projet de recherche

Évaluation de différents estimateurs de la fonction rénale chez les patients hospitalisés aux soins intensifs de pédiatrie et de leur influence sur l'adaptation posologique des médicaments.

Promoteur :

Centre hospitalier universitaire vaudois, CHUV (bpr@chuv.ch)

Nom et adresse de la direction du projet et représentant du promoteur

Dr Sc Ermindo R. Di Paolo, pharmacien hospitalier et clinicien, MERc UNIL, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne, 021 314 49 99, ermindo.di-paolo@chuv.ch.

Confirmation de la direction du projet et représentant du promoteur :

Par ma signature, j'atteste que toutes les indications figurant dans le présent plan de recherche sont exactes et m'engage à me conformer à ces indications ainsi qu'à la législation nationale relative notamment à la protection des données.

Le directeur du projet et représentant du promoteur:

Lausanne, le 9.6.2021
Lieu, date



Signature

Co-investigateurs

Nom : Dr Maria-Helena Perez, médecin-chef, MERc.
CHUV, Service de pédiatrie, Unité de soins intensifs et intermédiaires de pédiatrie, Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne.

Nom : Prof. Chantal Csajka, Directrice.
CHUV, Centre de recherche et d'innovation en sciences pharmaceutiques cliniques, Rue du Bugnon 17, 1011 Lausanne.

Nom : Mme Carla Chehade, étudiante en pharmacie.
CHUV, Centre de recherche et d'innovation en sciences pharmaceutiques cliniques et Service de pharmacie, Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne.

Abréviations

DFG	Débit de filtration glomérulaire
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
IRA	Insuffisance rénale aiguë
LRA	Lésion rénale aiguë
KDIGO	Kidney disease improving global outcome
SIP	Soins intensifs de pédiatrie
TDM	Therapeutic drug monitoring

1. Contexte

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) ou lésion rénale aiguë (LRA) sont fréquentes chez les patients hospitalisés dans des unités de Soins intensifs de pédiatrie (SIP) [1-3]. Ce syndrome se caractérise par la diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG), la rétention d'urée et d'autres produits du métabolisme comme la créatinine. En 2012, la définition KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) a permis de standardiser au niveau international les degrés de LRA chez les adultes et les enfants [4] :

Tableau 1: Définition et répartition de la sévérité de la LRA d'après KDIGO: enfants > 1 mois

Degré	Créatinine plasmatique	Excrétion urinaire
1	1.5- 1.9 x baseline ou élevée $\geq 26.5 \mu\text{mol/l}$	<0,5 ml/kg/h pendant 6-12 h
2	2- 2.9 x baseline	<0,5 ml/kg/h pendant 12-24 h
3	≥ 3 x baseline ou DFG <35 ml/min/1.73 m ²	<0,3 ml/kg/h pendant 6-12 h ou anurie pendant 12 h.

Les symptômes fréquents, mais pas forcément présents, de la LRA sont une excrétion réduite ou absente d'urine, des œdèmes, une hypertension artérielle ou une macrohématurie. Les modifications biologiques typiques sont l'augmentation de la créatinine et de l'urée plasmatiques, l'hyperkaliémie, l'acidose métabolique, l'hypo- ou l'hypernatrémie et l'hyperphosphatémie. Elles sont le résultat d'une réduction du DFG et/ou d'une atteinte tubulaire [3].

La clairance rénale d'une substance (en ml/min) est le volume de sérum totalement épuré de celle-ci lors de son passage dans le rein par unité de temps. Elle est égale au DFG si elle n'est ni sécrétée, ni réabsorbée par les tubules. La clairance de l'inuline est un gold standard, mais n'est employée que par des laboratoires ou policliniques spécialisés [5-6]. La créatinine est une substance endogène issue de la dégradation de la créatine du muscle squelettique éliminée par les reins, et sa concentration est le reflet indirect du DFG [6]. Depuis 20 ans, plusieurs méthodes de laboratoire ont permis la détermination des taux de créatinine, dont les méthodes colorimétriques (Jaffé et Jaffé « corrigé ») et enzymatique [6]. La formule de Schwartz est l'estimateur du DFG le plus employée en pédiatrie car très simple d'utilisation [7]. D'autres formules ont été développées comme celles quadratiques avec ou sans cystatine C [8-12]. Cette dernière est une protéine de type protéase à cystéine, produite de façon constante par les cellules nucléées de l'organisme, indépendamment de l'âge, du sexe et de la masse musculaire [9-12].

Aux SIP du CHUV, la fonction rénale est évaluée par mesure de la clairance de la créatinine après récolte des urines sur 6h à 24 h. Son évaluation correcte est primordiale pour la prise en charge des patients pédiatriques [13-15]. Il est nécessaire d'identifier de potentielles différences entre les mesures et estimations de DFG et d'évaluer leur impact en termes d'adaptation posologique des médicaments.

2. Objectifs

L'objectif primaire de cette étude pilote rétrospective est de comparer les DFG obtenus par la clairance de la créatinine mesurée et par les formules de Schwartz et quadratique, puis de déterminer si la différence obtenue influence les choix posologiques des médicaments éliminés par voie rénale.

L'objectif secondaire est de répertorier les médicaments fréquemment administrés chez les patients avec LRA aux SIP nécessitant une adaptation posologique, puis de compléter les informations dans le fichier des médicaments dédié et d'informer le cas échéant les médecins.

3. Conception et éléments étudiés

L'étude proposée est une étude pilote rétrospective exploratoire monocentrique des enfants hospitalisés qui ont été suivis aux SIP et présentant une LRA. Les données seront récoltées sur



une période de 3 ans, du 1^{er} juillet 2018 au 30 juin 2021. Les éléments étudiés seront la fonction rénale des patients admis aux SIP et les médicaments administrés.

Les données analysées porteront sur les informations épidémiologiques, des résultats de laboratoire de routine en lien avec la LRA (voir section 8).

La collecte des données débutera dès acceptation du projet par la commission d'éthique. La direction du projet indiquera à cette même commission la fin date de fin du projet. En tenant compte du nombre de patients admis au SIP, nous estimons à environ 140 le nombre de patients qui seront inclus dans cette étude.

4. Origine des données

L'origine des données non codées pour les patients admis au SIP seront extraites des dossiers électroniques du patient du CHUV (Soarian et/ou lettres de sortie, Archimède et Metavision).

5. Critères d'inclusion

- Patients âgés de 1 mois à 16 ans avec LRA selon KDIGO.
- Mesures de la clairance de la créatinine urinaire effectuée et disponible dans le dossier électronique du patient.

6. Critères d'exclusion

- Données relatives à des patients dont la clairance de la créatinine urinaire n'a pas été déterminée.
- Patients sous dialyse.
- Document attestant un refus des patients ou des parents de participation à une étude.

7. Méthode scientifique

Pour la période étudiée (1^{er} juillet 2018 au 30 juin 2021), nous estimons pouvoir approximativement analyser les données de 140 patients.

Toutes les données récoltées pour évaluer les objectifs primaire et secondaire seront analysées à l'aide du logiciel R-project et Stata. La comparaison des estimateurs entre eux et avec la mesure de la clairance urinaire sera effectuée par régression linéaire et au moyen du test non paramétrique de Wilcoxon signed rank test (R-project, Stata).

La comparaison du choix posologique des médicaments selon les différents estimateurs de la fonction rénale sera effectuée pour les classes de médicaments parentéraux et entéraux les plus prescrits aux SIP. Le référentiel pour les posologies sera les données du fabricant, obtenues sur www.swissmedicinfo.ch ou Lexicomp. En raison de la nature exploratoire de cet objectif, aucune analyse statistique formelle ne sera effectuée. Les différences de dose journalière recommandées par le fabricant en fonction des différents estimateurs seront présentées sous forme de statistiques descriptive (moyenne et écart-type ou médiane et interquartile selon la distribution des données).

A titre informatif, les différentes méthodes de calcul de la fonction rénale se baseront sur les formules suivantes :

- Clairance de la créatinine urinaire mesurée (Clcr), ramenée à 1,73 m² [5] :

$$\text{Clcr (ml/min)} = \text{Ucr} \times \text{V} / \text{Pcr}$$

Avec Ucr = concentration de la créatinine urinaire (μmol/l), V = volume de la récolte d'urine (ml), Pcr = concentration de la créatinine plasmatique (μmol/l)

Les estimateurs du DFG sont les suivants :

- Formule de Schwartz [7] :

$$\text{DFG estimé (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 36,5 \times \text{Taille} \times \text{Pcr}$$

Avec taille en cm; Pcr en $\mu\text{mol/l}$.

- Formule quadratique [8] :

$$\text{DFG estimé (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 60 (\text{Taille/Pcr}) - 6,25 (\text{Taille/Pcr})^2 + 0,48 \times \text{âge} - (25,68 \text{ si garçon ou } 21,53 \text{ si fille})$$

Avec taille en cm; Pcr en $\mu\text{mol/l}$; âge en année.

Un calculateur se trouve sur <https://www.chuv.ch/fr/dfme/dfme-home/recherche/enfant-adolescent/recherche-medicale/nephrologie-pediatrique>.

8. Données personnelles liées à la santé lequelles l'autorisation doit être donnée

Les données liées à la santé auxquelles nous souhaiterions avoir accès sont les suivantes :

1. Données démographiques et cliniques collectées lors de la prise en charge médicale :
Âge, sexe, poids de naissance et du jour, âge gestationnel (pour les nourrissons), taille, BMI, motif d'hospitalisation, problèmes et diagnostics, durée d'hospitalisation aux SIP.
2. Valeurs de laboratoire en relation avec la LRA :
Clairance de la créatinine urinaire mesurée sur 6 à 24 h (créatinine sanguine, créatinine urinaire, volume de récolte d'urine, débit urinaire), créatinine (sang), cystatine C (sang), urée (sang), potassium (sang), protéinurie.
3. Médicaments :
Spécialités, principes actifs, dose, fréquence, indication, durée de la prise.

9. Demande d'autorisation en vertu de l'art. 34 LRH (défaut de consentement)

Dans le cadre de ce projet pilote rétrospectif, nous souhaitons analyser les données émanant du dossier électronique médical de 140 enfants entre 1 mois et 16 ans lors de leur prise en charge au SIP entre le 1er juillet 2018 et le 30 juin 2021. L'accroissement de nos connaissances en lien avec les différentes méthodes d'estimation de la fonction rénale en pédiatrie permettrait potentiellement d'identifier voire améliorer la prise en charge des enfants présentant une LRA.

Nous souhaitons dans ce contexte solliciter l'accord de la commission d'éthique pour une utilisation des données décrites ci-dessus sans le consentement du patient et / ou du (des) parent(s), et en application avec l'art. 34LRH, en s'appuyant sur les justifications suivantes :

1. Vu l'âge des personnes concernées, il n'existe pas encore un consentement général pour mineur et donc nous ne pouvons pas appuyer notre demande suite à une analyse de faisabilité en lien avec une autorisation de réutilisation des données suite à la signature d'un consentement général.
2. Le défaut de consentement pour ce projet se justifie, à notre sens, par la difficulté de retrouver les patients / leurs parents et de les contacter ou de contacter leurs familles qui n'ont plus aucun suivi dans notre service. Cela représenterait une charge disproportionnée



par rapport aux objectifs de notre étude.

3. De plus, nous pensons que de recontacter les enfants et leurs parents pourrait générer un stress émotionnel.

Cette manière de procéder nous permettrait d'analyser et d'interpréter des résultats sur un ensemble de collectif suffisamment grand dans le cadre d'une étude pilote. Nous pourrions aussi évaluer si une étude prospective avec un collectif plus grand serait nécessaire.

A notre avis, les risques de relier ces données aux patients nous semblent minimes.

10. Confirmation qu'aucun document n'atteste un refus

La direction du projet atteste qu'aucune donnée personnelle liée à la santé ni aucun matériel biologique n'est utilisé(e) en cas de refus écrit, ou de refus oral documenté, de la part des personnes concernées.

11. Cercle de personnes habilitées à transmettre les données personnelles liées à la santé

Dre Maria-Helena Perez, médecin-chef, Unité de soins intensifs et intermédiaires de pédiatrie, CHUV et autres médecins cadres de l'unité.

12. Responsable de la réception des données

La réception des données sera sous la responsabilité du Dr Ermindo R. Di Paolo de la direction du projet. Ces données seront transmises à Mme Carla Chehade, étudiante en pharmacie, dans le cadre du projet de recherche. Aucune donnée ne sera réutilisée à d'autres fins que celles indiquées dans ce protocole.

13. Cercle des personnes autorisées à accéder aux données personnelles liées à la santé dans le cadre du projet de recherche

- Dr Sc Ermindo R Di Paolo, pharmacien hospitalier et clinicien des Services de pédiatrie et chirurgie pédiatrique, Service de pharmacie, CHUV, superviseur du projet.
- Mme Carla Chehade, étudiante en pharmacie.
- Dre Maria-Helena Perez, médecin-chef, Unité de soins intensifs et intermédiaires de pédiatrie, CHUV, co-superviseur du projet.
- Prof. Chantal Csajka, Directrice, Centre de recherche et d'innovation en sciences pharmaceutiques cliniques, CHUV, co-superviseur du projet.
- Dr Hassib Chehade, médecin-chef, Unité de néphrologie pédiatrique, CHUV.
- Dre Kim Dao, médecin cheffe de clinique, Service de pharmacologie clinique, CHUV.
- Drs Sc Daniel Bardy et Céline Torrent, chimiste/biochimiste chefs de laboratoire, Service de chimie clinique, CHUV.

14. Responsable de la protection des données communiquées

Dr Sc Ermindo R. Di Paolo, Service de pharmacie, CHUV, 1011 Lausanne.

15. Obligations d'annoncer

Un changement de direction du projet ou des éléments mentionnés dans la décision seront annoncés à la commission d'éthique. La fin ou l'arrêt du projet de recherche sera également signalé(e) dans un délai de 90 jours.

16. Protection des données : données non codées, codage et conservation

Mme Carla Chehade, étudiante en pharmacie, se chargera dans le cadre de son travail de master de saisir toutes les données depuis le dossier électronique médical des patients (Soarian, et/ou lettres de sortie, Archimède et Metavision) dans un fichier Excel protégé par un mot de passe, en les codant à l'aide d'un numéro neutre spécifique à l'étude (STUDY001, STUDY002, etc...). Elle créera en parallèle un document (en fait la clé de codage) qui permettra de rattacher les données aux patients. Le fichier contenant les données de l'étude ainsi que le fichier contenant les codes seront conservés sur les serveurs sécurisés du CHUV.

L'accès aux données de ce projet sera sécurisé et restreint aux personnes autorisées. Toutes les données codées seront analysées dans le respect des indications fournies dans le présent protocole et de la protection des données.

17. Indications sur la conservation

Les données seront copiées dans un tableau Excel protégé par mot de passe et des copies PDF datées seront régulièrement effectuées. Elles seront ensuite une nouvelle fois datées et signées à la main par la direction du projet. Les modifications effectuées pourront ainsi être retracées. Les impressions papier seront conservées sous clé dans un tiroir du service de la pharmacie du CHUV. Seule l'équipe de la direction de projet y aura accès. Les documents électroniques du projet seront protégés par un mot de passe et sauvegardés sur un serveur sécurisé du CHUV. Le projet ne concerne pas de matériel biologique.

18. Durée de conservation

Une fois l'étude terminée, les données codées seront conservées pendant 10 ans dans le dossier sécurisé de la pharmacie du CHUV.

19. Exigences éthiques et réglementaires

Ce projet répond aux exigences réglementaires de la LRH et de l'ORH. La condition préalable à la réalisation du projet est l'approbation par la commission d'éthique compétente.

20. Financement / publication / Déclaration d'intérêt

Aucun financement n'est alloué pour la réalisation de cette étude. L'étudiante en pharmacie n'est pas rémunérée pour son travail de master. Les investigateurs de l'étude sont rémunérés dans le cadre de leur fonction au CHUV.

La publication minimale est le travail de master lui-même, suivi d'une présentation orale ou affichée dans un congrès, voire d'une publication dans un journal scientifique.

Les auteurs ne déclarent pas de conflits d'intérêt par rapport au sujet.

21. Bibliographie

- [1] Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill children and young adults. *N Engl J Med* 2017;376:11-20.
- [2] Celebi N, Arikan AA. Akute kidney injury: definitions and epidemiology. In: Sehti SK et al. *Critical care pediatric nephrology and dialysis: a practical handbook*. Singapore: Springer. 2019:1-10.
- [3] Tschumi S, Caccia J, Wagner S. Insuffisance rénale aiguë de l'enfant. *Paediatrica* 2020;31(4):30-5.
- [4] Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements* 2012;2(1):1-138.
- [5] Basu RK. Test of kidney function in children. In: Zimmerman JJ et al. *Furhman & Zimmerman's pediatric critical care*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier. 2021 (e-book).
- [6] Mian AN, Schwartz GJ. Measurement and estimation of glomerular filtration rate in children. *Adv Chronic Kidney Dis* 217;24:348-56.
- [7] Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629-37.
- [8] Gao A, Cachat F, Faouzi M, et al. Comparison of the glomerular filtration rate in children by the new revised Schwartz formula and a new generalized formula. *Kidney Int* 2012; 83: 524-30.
- [9] Pottel H, Dubourg L, Goffin K., et al. Alternatives for the bedside Schwartz equation to estimate glomerular filtration rate in children. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018;25:57-66.
- [10] Björk J, Nyman U, Berg U, et al. Validation of standardized creatinine and cystatin C GFR estimating equations in a large multicentre European cohort of children. *Pediatr Nephrol* 2019;34:1087-98.
- [11] Conkar S, Mir S, Karaslan FN, et al. Comparing different estimated glomerular filtration rate equations in assessing glomerular function in children based on creatinine and cystatin C. *J Clin Lab Anal* 2018;32:e22413.
- [12] Chedade H, Cachat F, Jannot AS, et al. New combined serum creatinine and cystatin C quadratic formula for GFR assessment in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9: 54-63.
- [13] Delanaye P, Flamant M, Cavalier E, et al. Adaptation posologique des médicaments et fonction rénale : quels(s) estimateur(s) faut-il choisir ? *Nephrol Terap* 2016 ;12 :18-31.
- [14] Barletta GM, Barletta JF. Drug dosing in pediatric acute kidney insufficiency and renal replacement therapy. In: Ronco C et al. *Critical care nephrology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier. 1218-24.
- [15] Nickless JR, Chadwick V, Yu H. Renal pharmacology. In: Zimmerman JJ et al. *Furhman & Zimmerman's pediatric critical care*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier. 2021 (e-book).

Annexe 2. Décision de la Commission cantonale (VD) d'éthique de la recherche sur l'être humain (CER-VD)



Dr Sc Ermino R. Di Paolo
CHUV
Service de pharmacie
Rue du Bugnon 46
1011 Lausanne

Lausanne, le 13/07/2021
Réf. PAM/jp/cc

Décision de la Commission cantonale (VD) d'éthique de la recherche sur l'être humain (CER-VD)

Project-ID	2021-01273
Titre du projet	Évaluation de différents estimateurs de la fonction rénale chez les patients hospitalisés aux soins intensifs de pédiatrie et de leur influence sur l'adaptation posologique des médicaments.
Travail de master/de thèse de	Chegade, Carla
Direction du projet	Dr Sc Ermino R. Di Paolo
Promoteur	CHUV - Dr Sc Ermino R. Di Paolo
Centres	• Dr Sc Ermino R. Di Paolo, CHUV, Lausanne

Décision

- ☒ Autorisation accordée
- ☐ Autorisation avec charges
- ☐ En l'état, l'autorisation ne peut pas être accordée
- ☐ Autorisation non accordée
- ☐ Non entrée en matière

Remarque:

Veuillez préciser dans le protocole que les médicaments concernés sont ceux qui nécessitent une adaptation de posologie en présence d'une insuffisance rénale.

Classification

- ☒ Projet de recherche au sens de l'ORH
 - ☐ recherche sur des personnes
 - ☒ réutilisation du matériel biologique ou des données personnelles liées à la santé
 - ☐ sur des personnes décédées
 - ☐ sur des embryons et des fœtus
 - ☐ avec rayonnements ionisants

Catégorie : --

P:\CER\PROTOCOLES 2021\Décisions\2021-01273_prot_pos_210713.docx

- ☒ Le projet de recherche est une réutilisation de matériel biologique et de données personnelles liées à la santé à défaut de consentement (Art. 34 LRH, Art. 37-40 ORH)

a. But de réutilisation :

Évaluation de différents estimateurs de la fonction rénale chez les patients hospitalisés aux soins intensifs de pédiatrie et de leur influence sur l'adaptation posologique des médicaments.

b. Désignation du matériel biologique/données personnelles liées à la santé :

Données démographiques et cliniques de patients aux Soins intensifs de pédiatrie du 1.7.2018 au 30.6.2021 avec lésion rénale aiguë. Valeurs de laboratoire en relation la liaison rénale aiguë. Médicaments.

c. Personnes habilitées à transmettre le matériel biologique et les données personnelles :

Dre Maria-Helena Perez, médecin-chef, Unité de soins intensifs et intermédiaires de pédiatrie, CHUV et autres médecins cadres de l'unité.

d. Personnes habilitées à recevoir le matériel biologique et les données personnelles :

Dr Sc Ermino R. Di Paolo
CHUV
Service de pharmacie Rue du Bugnon 46
1011-Lausanne
021 314 49 99
ermindo.di-paolo@chuv.ch

Procédure de décision

- ☐ Procédure ordinaire ☒ Procédure simplifiée ☐ Procédure présidentielle

Liste de membres de la Commission participant à la décision (voir annexe).

La Commission certifie se conformer aux principes ICH GCP.

Taxes et émoluments

Montant : CHF 200.--

Code tarifaire : 5.0

Selon le barème de swissethics en vigueur. La facture sera envoyée séparément.

Voies de recours

La présente décision peut faire l'objet d'un recours au Tribunal cantonal, Cour de droit administratif et public. L'acte de recours doit être déposé auprès du Tribunal cantonal dans les **30 jours** suivant la communication de la décision attaquée ; il doit être signé et indiquer les conclusions et motifs du recours. La décision attaquée est jointe au recours. Le cas échéant, ce dernier est accompagné de la procuration du mandataire.

N° de réf. de la CER-VD 2021-01273

Dr Sc Ermindo R. Di Paolo

13/07/2021

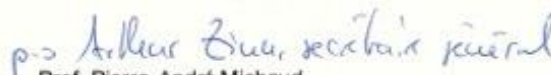
Copie pour information à :

☐ OFSP

☒ Autre(s)

BPR, bpr@chuv.ch

Signature


Prof. Pierre-André Michaud
Vice-président

Annexes: -Obligations du requérant
-Signification des décisions possibles
-Liste des documents soumis le 09.06.2021
-Composition de la commission

Annexes

Obligations du requérant (promoteur ou direction du projet) :

Soumission de documents : les documents modifiés et les nouveaux documents relatifs à l'étude/au projet de recherche sont soumis via le dossier existant. Les documents qui ne sont plus valides sont effacés et remplacés par les nouveaux. Les documents révisés doivent être soumis une fois en mode « suivi des modifications » et une fois en mode « modifications acceptées » (« track changes » et « clean »). Les documents d'information et de consentement ainsi que le protocole doivent être transmis dans un format permettant la recherche (PDF navigable) ou scannés avec une fonction OCR (Optical Character Recognition). Le cas échéant, les documents révisés sont également mis à disposition des autorités compétentes pour approbation.

Remarque : La commission d'éthique compétente examine, dans le cadre du processus d'autorisation, les feuilles d'information et déclarations de consentement dans une des langues officielles suisses : allemand, français ou italien. La commission d'éthique ne fait qu'accuser réception des feuilles d'information et déclarations de consentement écrites dans d'autres langues. Le promoteur ou la direction du projet est responsable de la traduction correcte des documents.

Obligations d'annonce : Les obligations d'annonce (p.ex d'événements indésirables, d'interruption d'étude) et de soumission pour autorisation des modifications essentielles obligatoires s'appliquent (**Ordonnances**). Le rapport final est à remettre à la commission d'éthique compétente dans un délai d'une année à compter de la fin ou de l'arrêt de l'étude.

Devoir d'enregistrement : Le promoteur d'un essai clinique doit procéder à l'enregistrement dans un **registre primaire** reconnu par l'OMS ou dans le registre de la bibliothèque médicale nationale des Etats-Unis d'Amérique (clinicaltrials.gov) puis indiquer le numéro de l'étude sur le portail BASEC. Le transfert des données vers le Swiss National Clinical Trials Portal (**SNCTP**) est effectué automatiquement suite à l'autorisation de l'étude par la commission d'éthique, sous réserve de l'accord du requérant. Les données relatives à l'essai clinique figurant sur les deux registres sont accessibles au public. Swissethics publie également sur son site des informations sur chaque étude ayant reçu une autorisation, à l'exception des essais cliniques de phase I.

Signification des décisions possibles

Autorisation accordée : L'étude peut commencer selon le plan de recherche accepté. Elle doit être menée dans le cadre des dispositions légales en vigueur. D'autres obligations d'autorisation (Swissmedic/OFSP) doivent être respectées.

Autorisation avec charges : L'étude peut commencer selon le plan de recherche accepté. Elle doit être menée dans le cadre des dispositions légales en vigueur. Les charges doivent être remplies dans un délai de 30 jours. Les documents modifiés seront réévalués en procédure présidentielle. D'autres obligations d'autorisation (Swissmedic/OFSP) doivent être respectées.

En l'état, l'autorisation ne peut pas être accordée : L'étude ne peut pas commencer. Prière de répondre point par point aux conditions de la commission d'éthique et de nous faire parvenir les documents révisés avec les modifications apparentes et la mention de la date de la nouvelle version.

Autorisation non accordée : L'étude ne peut pas commencer dans sa forme actuelle. Une nouvelle soumission reste possible.

Non entrée en matière : Justification, voir ci-dessus, par exemple la commission d'éthique n'est pas juridiquement compétente pour accorder une autorisation ou l'étude ne nécessite pas d'autorisation.

Liste des documents soumis

Dr Sc Ermino R. Di Paolo, CHUV, Lausanne

nom du fichier	date du fichier	version
1. Cover Letter		
dipaolocelrasip20210609lettre.pdf	09/06/2021	
4. Study plan (protocol), signed and dated		
dipaolocelrasip20210609.pdf	09/06/2021	1.0
6. Investigator's CV, dated		
di-paolo-er-cv-202106-court.pdf	09/06/2021	
14. Information on secure handling of biological material and personal data, and in particular on the storage thereof		
see doc/cat: 4, page/ref: 7		
30. Proof of secure and correct coding		
see doc/cat: 4, page/ref: 7		

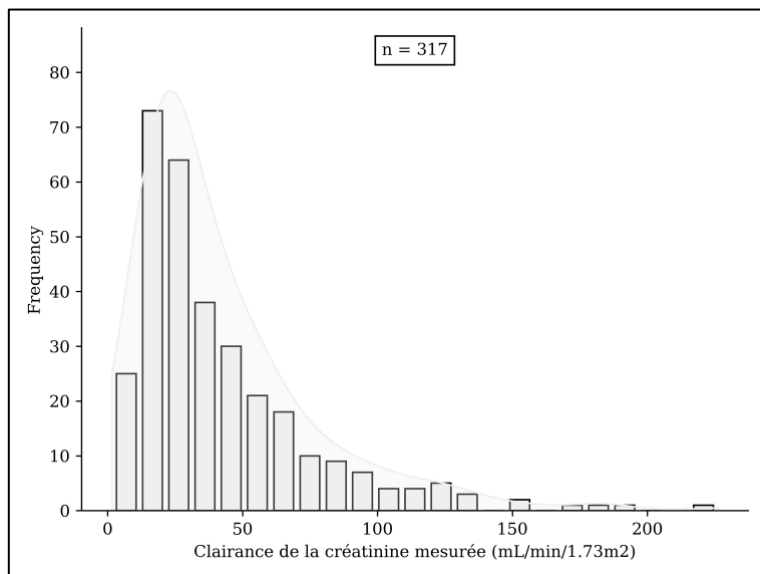
Composition de la Commission lors de la séance du 07.07.21

Procédure simplifiée

Présidence	Michaud Pierre-André
Membres	Gerber Susanna
	Fornari Eleonora
Secrétariat scientifique	Pétremand Jannick

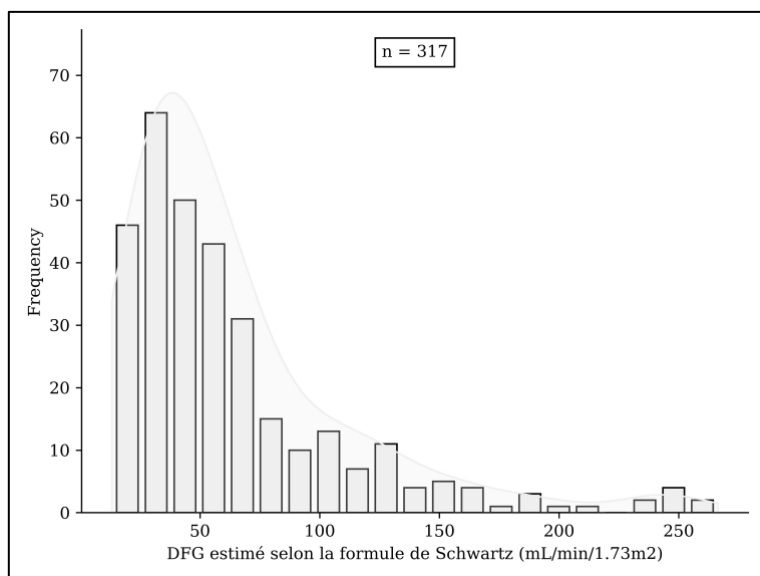
La CER-VD est organisée en sous-commissions. Le quorum pour les procédures simplifiées est fixé à 3 membres (art. 6 Org LRH). Le quorum pour les procédures ordinaires est fixé à 7 membres (art. 5 Org LRH). La déclaration des intérêts des membres est disponible sur le site www.cer-vd.ch.

Annexe 3. Test de normalité de Shapiro-Wilk



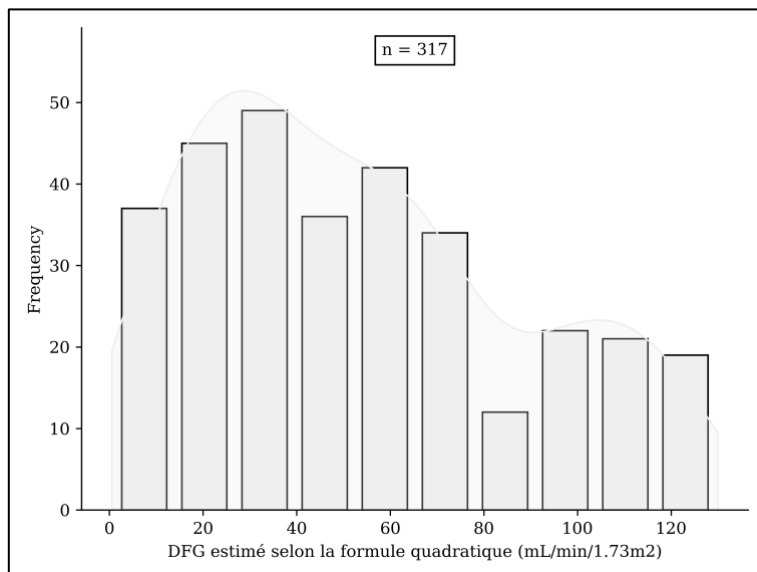
param	value
Test Used	Shapiro-Wilk
statistic	0.81061
pvalue	5.8531e-19
α risk	0.05
Population	317 patients

Figure 9. Test de normalité de Shapiro-Wilk réalisé sur les données de la clairance de la créatinine urinaire mesurée. La p-valeur étant de 5.85e-19 (< 5%), nos données ne suivent pas une loi normale.



param	value
Test Used	Shapiro-Wilk
statistic	0.79718
pvalue	1.3691e-19
α risk	0.05
Population	317 patients

Figure 10. Test de normalité de Shapiro-Wilk réalisé sur les données de DFG estimé selon la formule de Schwartz. La p-valeur étant de $1.37e-19$ ($< 5\%$), nos données ne suivent pas une loi normale.



param	value
Test Used	Shapiro-Wilk
statistic	0.94459
pvalue	1.5618e-9
α risk	0.05
Population	317 patients

Figure 11. Test de normalité de Shapiro-Wilk réalisé sur les données de DFG estimé selon la formule quadratique. La p-valeur étant de $1.56e-9$ ($< 5\%$), nos données ne suivent pas une loi normale.

Annexe 4. Test non paramétrique des rangs signés de Wilcoxon

param	value
Test Used	Wilcoxon signed-rank
x std	34.0003
x median	30.0722
x IQR	33.1775
y average	64.2256
y std	48.4643
y median	48.9868
y IQR	41.7868
Difference average	-21.9711
Difference 95% CI	-20.27 -16.35
Difference std	24.5255
Difference median	-15.5002
Difference iqr	19.3605
Difference min	-165.2441
Difference max	50.371
pvalue	1.2165e-65
statistic	1619
x average	42.2545
α risk	0.05
Population	317 patients

Figure 12. Test non paramétrique des rangs signés de Wilcoxon comparant la clairance de la créatinine urinaire mesurée et les DFG estimés selon la formule de Schwartz. La p-valeur étant de 1.22e-65 (< 5%), une différence significative existe entre la clairance de la créatinine urinaire mesurée et la formule de Schwartz.

param	value
Test Used	Wilcoxon signed-rank
x std	34.0003
x median	30.0722
x IQR	33.1775
y average	54.0112
y std	34.2903
y median	47.4842
y IQR	48.6221
Difference average	-11.7567
Difference 95% CI	-14.09 -10.44
Difference std	19.9307
Difference median	-11.0744
Difference iqr	20.8712
Difference min	-71.024
Difference max	102.997
pvalue	2.866e-32
statistic	7205
x average	42.2545
α risk	0.05
Population	317 patients

Figure 13. Test non paramétrique des rangs signées de Wilcoxon comparant la clairance de la créatinine urinaire mesurée et les DFG estimés selon la formule quadratique. La p-valeur étant de 2.87e-32 (< 5%), une différence significative existe entre la clairance de la créatinine urinaire mesurée et la formule quadratique.