



Original Paper

<http://ajol.info/index.php/ijbcs>

<http://indexmedicus.afro.who.int>

Détermination du débit de filtration glomérulaire au cours de la drépanocytose au Sénégal: Schwartz, Cockcroft et Gault, MDRD, CKD-EPI ou JSCCS ?

El Hadji Malick NDOUR^{1,2*}, Rokhaya DIONE², Fatou GUÈYE TALL^{1,2}, Gaston Kuzamunu MAZANDU³, Khuthala MNIKA³, Moussa SECK⁴, Indou DÈME LY², Victoria NEMBAWARE³, Hélène Ange Thérèse SAGNA-BASSENE², Aliou Abdoulaye NDONGO⁵, Jean Pascal Demba DIOP⁶, Nènè Oumou kesso BARRY¹, Moustapha DJITE¹, Aïssatou TOURE⁴, Younoussa KEITA⁵, Sokhna MARA², Souleymane AIDARA², Rokhaya Ndiaye DIALLO⁶, Papa Madièye GUEYE¹, Saliou DIOP⁵, Ibrahima DIAGNE⁷, Aynina CISSE¹, Ambroise WONKAM³ et Philomène LOPEZ SALL^{1,2}

¹Laboratoire de Biochimie Pharmaceutique, Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontologie, Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal.

²Centre Hospitalier National d'Enfants Albert Royer, Dakar, Sénégal.

³Division of Human Genetics, Department of Pathology, Faculty of Health Sciences, University of Cape Town, Cape Town, South Africa.

⁴Centre National de Transfusion Sanguine, Dakar, Sénégal.

⁵Service de Pédiatrie de l'Hôpital Aristide Le Dantec, Dakar, Sénégal.

⁶Service de Génétique Humaine, Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontologie, Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal.

⁷Unité de Formation et de Recherche des Sciences de la Santé, Université Gaston Berger, Saint-Louis, Sénégal.

*Auteurs correspondants ; E-mail: elhadjimalickndour@yahoo.fr

Received: 29-08-2021

Accepted: 14-12-2021

Published: 31-12-2021

RESUME

La détermination du Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) est importante chez les drépanocytaires du fait qu'ils constituent un groupe de patients chez lesquels des atteintes rénales sont fréquemment décrites notamment l'hyperfiltration glomérulaire. Dès lors, à une époque où les calculateurs en ligne proposent simultanément différentes formules de détermination du DFG, il serait important d'évaluer au sein d'une population noire africaine drépanocytaire l'équivalence entre ces formules qui ont été développées et validées sur des populations caucasiennes et afro-américaines à DFG normal ou diminué. Ainsi cette étude avait pour but d'évaluer l'interchangeabilité des différentes formules de détermination du DFG en les appliquant à des drépanocytaires. Des enfants et adultes sénégalais drépanocytaires homozygotes ont été alors recrutés et leur DFG calculé. La fréquence de l'hyperfiltration glomérulaire et celle de l'insuffisance rénale ont été calculées à partir des résultats obtenus avec les formules de Schwartz et du CKD-EPI. La concordance des différentes formules a été évaluée avec la méthode Bland-Altman. Au total 56 adultes et 62 enfants ont été inclus dans l'étude. L'insuffisance rénale a été notée chez 1,78% des adultes et 9,68% des enfants ; l'hyperfiltration glomérulaire chez 66,10% des adultes et 25,8% des enfants. Par rapport aux formules de référence (CKD-EPI, Schwartz), tous les biais relevés étaient significativement différents de zéro à l'exception de celui de Cockcroft et Gault qui était statistiquement nul. Les limites de concordance étaient toutes inacceptablement larges par

rapport aux limites attendues à l'exception de celles du CKD-EPI sans ajustement sur la race. Ainsi, la formule de Schwartz n'était pas interchangeable avec celle du JSCCS chez les enfants, tout comme celle du CKD-EPI ne l'était pas non plus avec celles du JSCCS, de Cockcroft, du MDRD ou du CKD-EPI sans ajustement sur la race chez les adultes drépanocytaires.

© 2021 *International Formulae Group. All rights reserved.*

Mots clés : Néphropathie drépanocytaire, hyperfiltration glomérulaire, insuffisance rénale.

Determination of glomerular filtration rate in sickle cell disease in Senegal: Schwartz, Cockcroft and Gault, MDRD, CKD-EPI or JSCCS?

ABSTRACT

Determination of Glomerular Filtration Rate (GFR) is important in patients living with sickle cell disease (SCD) because they constitute a group of patients where kidney dysfunction is frequently described, in particular glomerular hyperfiltration. Therefore, at a time when online calculators simultaneously propose different formulas to estimate GFR, it would be important to evaluate in a black African population living with SCD the equivalence between these formulas which have been developed and validated on Caucasian and African American populations with normal or decreased GFR. Thus, the aim of this study was to evaluate interchangeability of different GFR formulas in a group of patients living with SCD. Homozygous Senegalese sickle cell children and adults were then recruited and their GFR computed using Schwartz and JSCCS in children, Cockcroft and Gault, CKD-EPI with and without adjustment for ethnicity, MDRD and JSCCS formulas in adults. The frequency of glomerular hyperfiltration and renal failure was computed based on the results generated using Schwartz and CKD-EPI formulas. The agreement between formulas was assessed with Bland-Altman method. A total of 56 adults and 62 children were included in this study. Renal failure was observed in 1.78% of adults and 9.68% of children; glomerular hyperfiltration in 66.10% of adults and 25.8% of children. Compared with reference formulas (CKD-EPI, Schwartz), all biases found were significantly different from zero except for Cockcroft and Gault formula bias, which was statistically zero. The limits of agreement were all unacceptably wide compared with the expected limits with the exception of CKD-EPI without adjustment for ethnicity. Thus, Schwartz formula would not be interchangeable with JSCCS formula in children, nor was the CKD-EPI formula interchangeable with the JSCCS, Cockcroft and Gault, MDRD or CKD-EPI without adjustment for ethnicity formulas in adults living with sickle cell anemia.

© 2021 *International Formulae Group. All rights reserved.*

Keywords: Sickle cell nephropathy, glomerular hyper-filtration, chronic kidney disease.

INTRODUCTION

La drépanocytose est une maladie héréditaire à transmission autosomique biologiquement codominante et cliniquement récessive caractérisée par la présence dans les hématies d'une hémoglobine anormale appelée hémoglobine S responsable de la falciformation des hématies en hypoxie (Ware et al., 2017). La drépanocytose a été pendant longtemps considérée comme une maladie irrémédiablement mortelle avant la troisième décennie. Mais au cours des dernières années, le pronostic s'est nettement amélioré grâce à une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques, qui a conduit à une

application rigoureuse de mesures préventives et curatives appropriées (Kambale et al., 2013 ; Mpiana et al., 2013 ; Seck et al., 2015 ; Sall et al., 2016 ; Ware et al., 2017 ; Neumayr et al., 2019 ; Sundd et al., 2019 ; Adjé et al., 2021). Cependant, nonobstant les progrès réalisés, les drépanocytaires ont encore une durée de vie raccourcie par rapport à la population générale en raison notamment d'atteintes chroniques d'organes associées à la drépanocytose telles que les complications rénales (Nath et Hebbel, 2015 ; Payne et al., 2020 ; Seck et al., 2021). En effet, la néphropathie drépanocytaire représente la première cause de mortalité imputable aux complications chroniques de la

drépanocytose au Sénégal (Seck et al., 2021). D'où l'importance de disposer de biomarqueurs fiables pour surveiller l'état de santé des reins des patients afin de pouvoir poser précocement un diagnostic de néphropathie drépanocytaire et d'intervenir efficacement sur le plan thérapeutique pour réduire le taux de mortalité dans ce groupe de patients.

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est considéré comme le meilleur marqueur de la fonction rénale. Plusieurs formules ont été développées pour calculer le DFG. Chez les enfants, la détermination du DFG est possible grâce à l'équation de Schwartz (Schwartz et al., 2009 ; Ware et al., 2010 ; Alvarez et al., 2012). Chez les adultes, les formules de Cockcroft et Gault, du MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) et du CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) avec ou sans ajustement sur la race sont utilisées pour déterminer le DFG (Levey et al., 2006 ; Levey et al., 2009 ; Uche et al., 2017). Cependant, ces formules ont été développées chez des sujets ayant un DFG normal ou diminué alors que les drépanocytaires ont très souvent un DFG élevé (Asnani et al., 2013 ; Belisário et al., 2020). Ainsi, des auteurs Jamaïcains ont cherché à élaborer une nouvelle formule de détermination du DFG, la formule JSCCS (Jamaican Sick Cell Cohort Study), qui serait plus fiable chez les drépanocytaires (Asnani et al., 2013).

Toutefois, vu que toutes ces formules s'appuient sur des caractéristiques anthropométriques en plus de la créatinine sérique et qu'elles ont été développées sur des populations caucasiennes et afro-américaines elles pourraient ne pas être particulièrement adaptées à une population noire africaine drépanocytaire (Schwartz et al., 2009 ; Levey et al., 2006 ; Levey et al., 2009 ; Uche et al., 2017). Par ailleurs, plusieurs calculateurs en ligne proposent simultanément des résultats de DFG calculés à l'aide principalement des formules de Cockcroft et Gault, du MDRD et du CKD-EPI avec ou sans ajustement sur la

race. Dès lors, il serait important d'évaluer l'équivalence entre ces différentes formules sur une population noire africaine.

Ainsi cette étude avait pour objectif de vérifier si les différentes formules de détermination du débit de filtration glomérulaire sont interchangeables au sein d'une population noire africaine drépanocytaire.

MATERIEL ET METHODES

Considérations éthiques

Le protocole d'étude était conforme aux directives éthiques de la déclaration d'Helsinki de 1975 et a été approuvé par le comité d'éthique de l'université Cheikh Anta Diop de Dakar, Sénégal (0312/2018/CER/UCAD). Un formulaire de consentement libre et éclairé a été obtenu de tous les participants adultes. L'approbation des parents ou des tuteurs a été sollicitée pour recruter les mineurs.

Recrutement

Il s'agissait d'une étude prospective d'observation analytique. Les patients ont été recrutés à Dakar (Sénégal) durant la période allant du mois de janvier au mois d'août 2019. C'étaient les drépanocytaires venus pour une consultation durant la période inter-critique à l'unité de soins ambulatoires des enfants et adolescents drépanocytaires (USAD) du Centre Hospitalier National d'Enfants Albert Royer (CHNEAR) ou à l'unité clinique du Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS). Les patients diabétiques connus ou souffrant d'autres pathologies susceptibles d'induire une maladie rénale chronique, les femmes enceintes ou allaitantes et les enfants âgés de moins de 4 ans étaient non inclus. Les sujets recrutés, mais avec des données manquantes relatives à l'âge, au sexe, au poids, à la taille et/ou à la créatinine sérique étaient exclus de l'étude.

Détermination des paramètres anthropométriques

L'âge et le sexe des patients ont été enregistrés pendant l'anamnèse, la taille était

mesurée avec une toise murale, le poids était déterminé à l'aide d'une balance de type CAMRY 136KG (AGFA & ANIOS, Mortsels, Belgique) et l'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé à l'aide de la formule de Quételet $IMC (kg/m^2) = \text{poids (en kg)} / \text{taille}^2$ (en m).

Détermination de la créatininémie

La créatinine plasmatique a été déterminée par la méthode enzymatique créatininase/créatinase/sarcosine oxydase/peoxydase avec les réactifs de Biosystems (Biosystems reagents & instruments ; Barcelone, Espagne) sur auto-analyseur Mindray-BS-380 (Mindray, Créteil, France). Cette méthode utilisait un calibrateur traçable par spectrométrie de masse à dilution isotopique.

Détermination du débit de filtration glomérulaire

Chez les adultes, le débit de filtration glomérulaire (DFG) a été calculé à l'aide des équations suivantes :

L'équation de Cockcroft et Gault (CG) (Cockcroft et Gault, 1976):

CG

$$CG = \frac{140 - \text{âge en années} \times (\text{poids en kg}) \times (0,85 \text{ si sujet de sexe féminin})}{(72 \times \text{créatinine sérique en mg/dl})}$$

L'équation du MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) (Levey et al., 2006):

$$MDRD = 186 \times (\text{créatinine sérique en mg/dl})^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203} \times 0,742 \text{ (si sujet de sexe féminin)} \times 1,212 \text{ (si sujet de race noire)}$$

L'équation du CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (Levey et al., 2009):

Chez l'homme

Si créatininémie $\leq 0,9 \text{ mg/dL}$:

$$CKD-EPI = 163 \times (\text{créatinine sérique} / 0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{Age}}$$

Si créatininémie $> 0,9 \text{ mg/dL}$:

$$CKD-EPI = 163 \times (\text{créatinine sérique} / 0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Age}}$$

Chez la femme

Si créatininémie $\leq 0,7 \text{ mg/dL}$:

$$CKD-EPI = 166 \times (\text{créatinine sérique} / 0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{Age}}$$

Si créatininémie $> 0,7 \text{ mg/dL}$:

$$CKD-EPI = 166 \times (\text{créatinine sérique} / 0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Age}}$$

Pour les sujets de race noire, la valeur du CKD-EPI a été obtenue en multipliant les formules précédentes par un facteur k d'ajustement pour la race avec $k = 1,159$. Quand le DFG était déterminé à l'aide de la formule du CKD-EPI sans tenir compte du facteur d'ajustement pour la race, l'équation du CKD-EPI a été désignée CKD-EPI (race-).

L'équation du JSCCS (Jamaïcan Sickle Cell Cohort Study) (Asnani et al., 2013) :

$$JSCCS = 192914,04 \times (\text{créatinine sérique en mg/dl})^{-0,425} \times (\text{taille})^{-1,533}$$

$\times 1,14$ (si sujet de sexe féminin)

Chez les enfants, la formule de Schwartz et celle de JSCCS ont été utilisées (Schwartz et al., 2009 ; Asnani et al., 2013).

DFG – Schwartz

$$= \frac{0,413 \times \text{taille (cm)}}{\text{créatinine sérique (en mg/dl)}}$$

L'hyperfiltration glomérulaire a été définie pour un DFG $> 140 \text{ ml/min/1,73m}^2$ et l'insuffisance rénale pour un DFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ à l'image d'autres auteurs (Marouf et al., 2006 ; Uche et Osegbe, 2017).

Analyse statistique

Les proportions de patients présentant une hyperfiltration glomérulaire ou une insuffisance rénale ont été comparées à l'aide du test de chi-deux pour séries appariées. L'analyse de concordance entre les différentes équations de détermination du DFG a été réalisée selon la méthode de Bland-Altman en considérant comme équation de référence la formule du CKD-EPI chez les adultes et celle de Schwartz chez les enfants (Bland et Altman, 1986). Un test T de Student pour un échantillon a été réalisé pour vérifier si le biais entre deux formules était statistiquement différent de zéro. Une formule a été considérée

comme interchangeable avec celle du CKD-EPI ou de Schwartz si le biais était statistiquement égal à zéro (0) et que l'intervalle de concordance entre les deux formules étaient dans les limites définies par le biais ± 10 ml/min/1,73 m². Les données ont été saisies sur Microsoft Excel version 2019 (Microsoft, Redmond, Etats-Unis). L'analyse Bland-Altman a été réalisée à l'aide de Microsoft Excel et les tests statistiques à l'aide de STATA version 14.0.370 pour Windows TM (Stata Corp Inc., College Station, Texas, Etats-Unis). Le seuil de significativité des tests statistiques a été fixé à $p < 0,05$.

RESULTATS

Cent quarante-quatre (144) drépanocytaires homozygotes (SS) ont été recrutés, dont 75 (52%) enfants et 69 (48%) adultes. L'âge médian de la population d'étude était de 20 ans (minimum 4 ans ; maximum 57 ans). Cependant, 26 d'entre eux ont été exclus en raison de données manquantes notamment l'âge, le sexe, le poids, la taille et/ou la créatinine sérique. Finalement 118 patients ont été inclus dans l'étude parmi lesquels 56 (47,5%) adultes et 62 (52,5%) enfants. Dans la population pédiatrique, le sex ratio était égal à 1. L'âge moyen était de $12,45 \pm 4,77$ ans. Le poids moyen était de $33,49 \pm 13,70$ kg et la moyenne des indices de masse corporelle (IMC) de $18,19 \pm 8,90$ kg/m². La population adulte comptait autant d'hommes que de femmes avec un sex ratio de 1. L'âge moyen était de $29,21 \pm 7,87$ ans, le poids moyen de $55,32 \pm 9,32$ kg et l'IMC moyen de $19,69 \pm 3,47$ kg/m². La moyenne de la créatininémie était de $6,2 \pm 2,5$ mg/L chez les adultes et de $5,6 \pm 2,3$ mg/L chez les enfants.

Chez les adultes, les proportions de patients présentant une hyperfiltration glomérulaire et une insuffisance rénale révélées avec les différentes formules sont représentées sur la Figure 1. L'équation du MDRD était la seule qui donnait une proportion d'hyperfiltration glomérulaire (78,5%) significativement supérieure à celle du

CKD-EPI (66,10%) avec un $p = 0,037$. La formule de JSCCS a indiqué, quant à elle, une proportion d'hyperfiltration glomérulaire environ 10 fois plus faible par rapport à celle du CKD-EPI (7,10%, $p = 0,0004$). En outre, la proportion d'hyperfiltration glomérulaire notée avec la formule du CKD-EPI (race-) était significativement inférieure à celle du CKD-EPI (33,9%, $p = 0,0019$). Par contre, la proportion d'hyperfiltration glomérulaire obtenue avec la formule de Cockcroft et Gault (62,5 %) était statistiquement superposable à celle obtenue avec l'équation du CKD-EPI ($p = 0,85$). Chez les enfants, l'équation de JSCCS a donné une proportion d'hyperfiltration glomérulaire plus importante (59,7%) comparée à la formule de Schwartz (25,8%, $p = 0,0011$) (Figure 2). Par ailleurs, l'insuffisance rénale a été notée chez un seul sujet parmi les adultes (1,78%) avec les formules du CKD-EPI (avec ou sans ajustement pour la race) et de Cockcroft et Gault (figure 1) et chez 6 enfants (9,68%) avec la formule de Schwartz (Figure 2). Les formules du MDRD et du JSCCS n'ont révélé aucune insuffisance rénale ni chez les enfants ni chez les adultes (Figures 1 et 2). Les résultats de l'analyse de concordance entre les équations du DFG selon la méthode de Bland-Altman sont présentés sur les Figures 3 et 4.

Chez les enfants, un biais de $-39,73 \pm 97,74$ ml/min/1,73 m² a été noté entre la formule de Schwartz et de JSCCS (95% IC : $-231,3 - 151,84$ ml/min/1,73 m²) (Figure 3). Le biais observé pour chaque patient pour l'ensemble de la population d'étude était significativement différent de 0 ($p = 0,002$). Les limites inférieure et supérieure de concordance étaient respectivement de $-231,30$ et de $151,84$ ml/min/1,73 m² et trois points sur 62 (4,84%) sortaient de cet intervalle de concordance qui était très large par rapport aux limites de concordance attendues ($-39,73 \pm 10$ ml/min/1,73 m² ($-29,73 - -49,73$ ml/min/1,73 m²)).

La moyenne des différences de DFG, *i.e.* le biais, entre la formule du CKD-EPI et celle de JSCCS était de $44,94 \pm 23,09$

ml/min/1,73 m² (Figure 4A). Elle était inscrite dans un intervalle à 95% de confiance (IC) compris entre 33,17 et 56,71 ml/min/1,73 m² (95% IC : 33,17 - 56,71 ml/min/1,73 m²). Le biais observé entre les deux formules pour chaque patient pour l'ensemble de la population d'étude était significativement différent de 0 ($p < 0,001$). Les limites de concordance (LC) s'étendaient de -0,31 ml/min/1,73 m² comme limite inférieure (LI) à 90,14 ml/min/1,73 m² comme limite supérieure (LS). Un seul point sur 56 soit seulement 1,78% des points était en dehors des limites de concordance (LC). Cependant, les larges limites d'agrément obtenues étaient inacceptables étant donné qu'elles s'étalaient au-delà des limites attendues qui étaient de 44,94±10 ml/min/1,73 m² (34,94 - 55,94 ml/min/1,73 m²).

Comparée à l'équation du CKD-EPI, celle de Cockcroft et Gault (CG) surestimait globalement les DFG avec un biais de 5,59±39,10 ml/min/1,73 m² (95% IC : -15,83 - 4,65 ml/min/1,73 m²) (Figure 4B). En d'autres termes, la formule de CG estimait les DFG au-dessus de leurs valeurs supposées réelles obtenues avec la formule du CKD-EPI qui est la formule de référence. La différence systématique (ou le biais) observée entre les deux formules pour chaque patient pour l'ensemble de la population d'étude était statistiquement égale à zéro 0 ($p = 0,29$). Dans la plage des DFG < 160 ml/min/1,73 m², la formule de CG sous-estimait systématiquement les DFG. Autrement dit, dans la plage des valeurs de DFG < 160 ml/min/1,73 m², la formule de CG donnait des valeurs de DFG qui étaient systématiquement inférieures aux valeurs réelles obtenues avec la formule du CKD-EPI. Par contre, la formule de CG surestimait les DFG dans la plage des valeurs de DFG ≥ 160 ml/min/1,73 m². Les limites inférieure et supérieure de concordance

étaient respectivement de -82,23 et 71,05 ml/min/1,73 m². Deux des 56 (3,57%) points sortaient des limites de concordance plus étendues que celles escomptées qui étaient de -15,59 à 4,41 ml/min/1,73 m².

La formule CKD-EPI (race-) sous-estimait globalement les DFG avec une différence systématique de 19,89±3,89 ml/min/1,73 m² (95% IC : 18,87 - 20,91 ml/min/1,73 m²) par rapport au CKD-EPI (Figure 4C). Ce biais augmentait de façon linéaire à mesure que le DFG augmentait. Pour les DFG < 140 ml/min/1,73 m², le CKD-EPI (race-) surestimait systématiquement les DFG pour ensuite les sous-estimer pour les valeurs supérieures à ce seuil. Deux des 56 points (3,57%) étaient en dehors des limites de concordance qui étaient comprises entre 12,27 et 27,51 ml/min/1,73 m². Cet intervalle de concordance était inclus dans les limites de concordance attendues qui s'étendaient de 9,89 à 29,89 ml/min/1,73 m² (19,89±10 ml/min/1,73 m²). Cependant, le biais observé pour chaque patient pour l'ensemble de la population d'étude était significativement différent de 0 ($p < 0,001$).

Le biais observé entre MDRD et CKD-EPI était de -84,62±83,21 ml/min/1,73 m² (95% IC : -106,41 - -62,82 ml/min/1,73 m²) (Figure 4D). Le biais pour chaque patient pour l'ensemble de la population d'étude était significativement différent de 0 ($p < 0,001$). MDRD avait tendance à surestimer systématiquement les DFG > 60 ml/min/1,73 m² et cette tendance était plus prononcée avec les DFG > 120 ml/min/1,73 m². Les limites de concordance entre MDRD et CKD-EPI se situaient entre -247,61 et 78,48 ml/min/1,73 m² et tous les points sans exception étaient contenus dans l'intervalle de concordance qui était très large par rapport à celui attendu qui s'étendait de -94,62 à -74,62 ml/min/1,73 m².

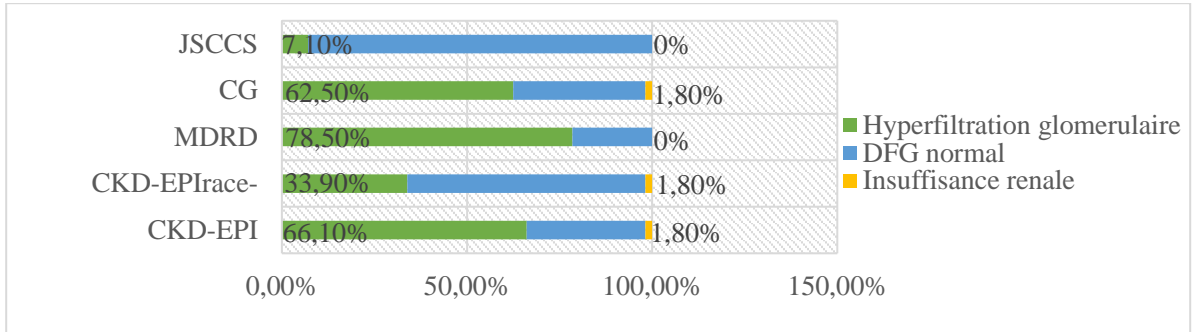


Figure 1 : Proportions d'hyperfiltration glomérulaire et d'insuffisance rénale selon l'équation utilisée pour déterminer le débit de filtration glomérulaire des adultes drépanocytaires (N = 56).

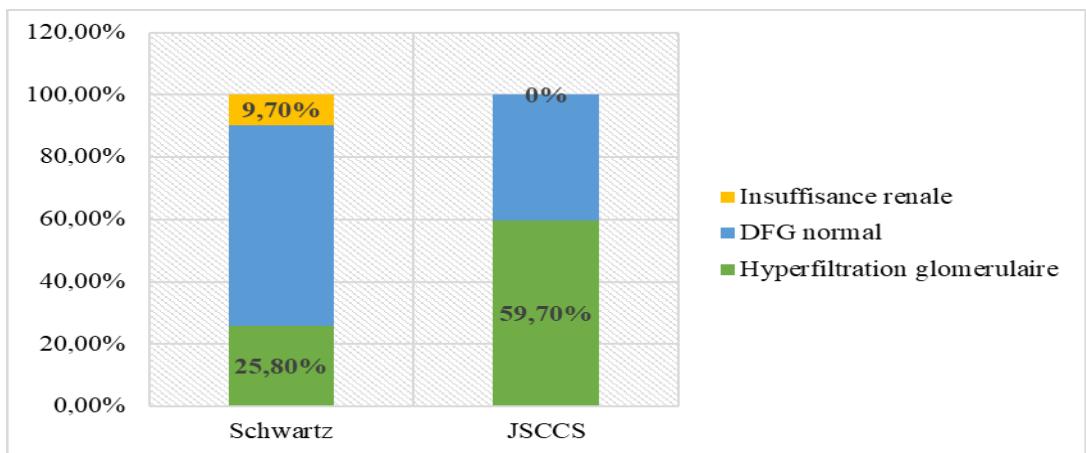


Figure 2 : Proportions d'hyperfiltration glomérulaire et d'insuffisance rénale selon l'équation utilisée pour déterminer le débit de filtration glomérulaire des enfants drépanocytaires (N = 62).

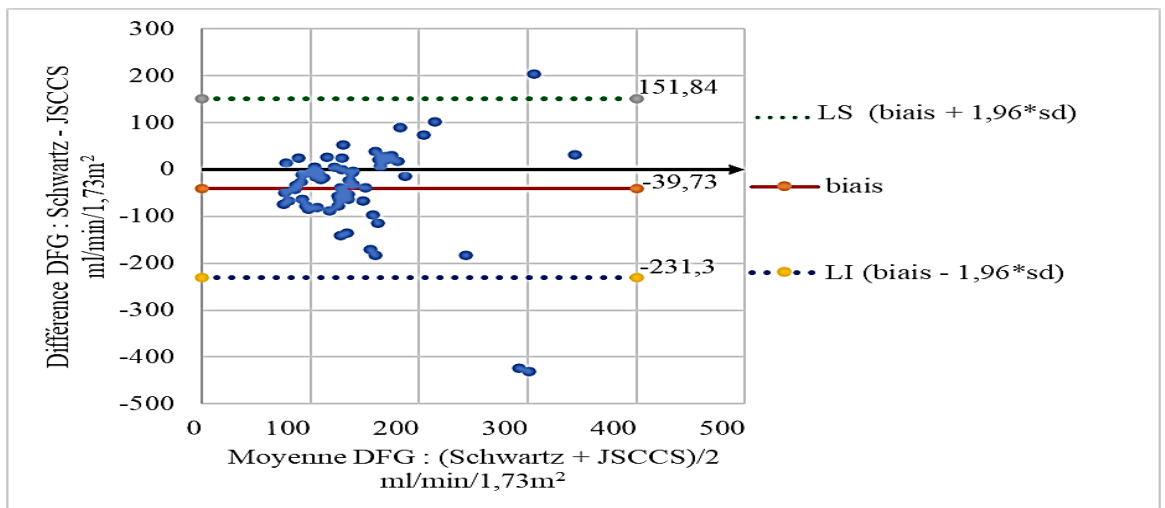


Figure 3 : Graphique de Bland–Altman montrant la concordance entre Schwartz et JSCCS.

Chaque point du graphique représente la moyenne des deux DFG de chaque patient déterminé à l'aide des deux formules (axe des abscisses) en fonction de la différence des deux DFG calculés (axe des ordonnées). La moyenne des différences de DFG de la population d'étude (biais) est présentée ainsi que les limites supérieure (LS = biais + 1,96sd) et inférieure (LI = biais - 1,96sd) de la concordance. sd = écart-type du biais.

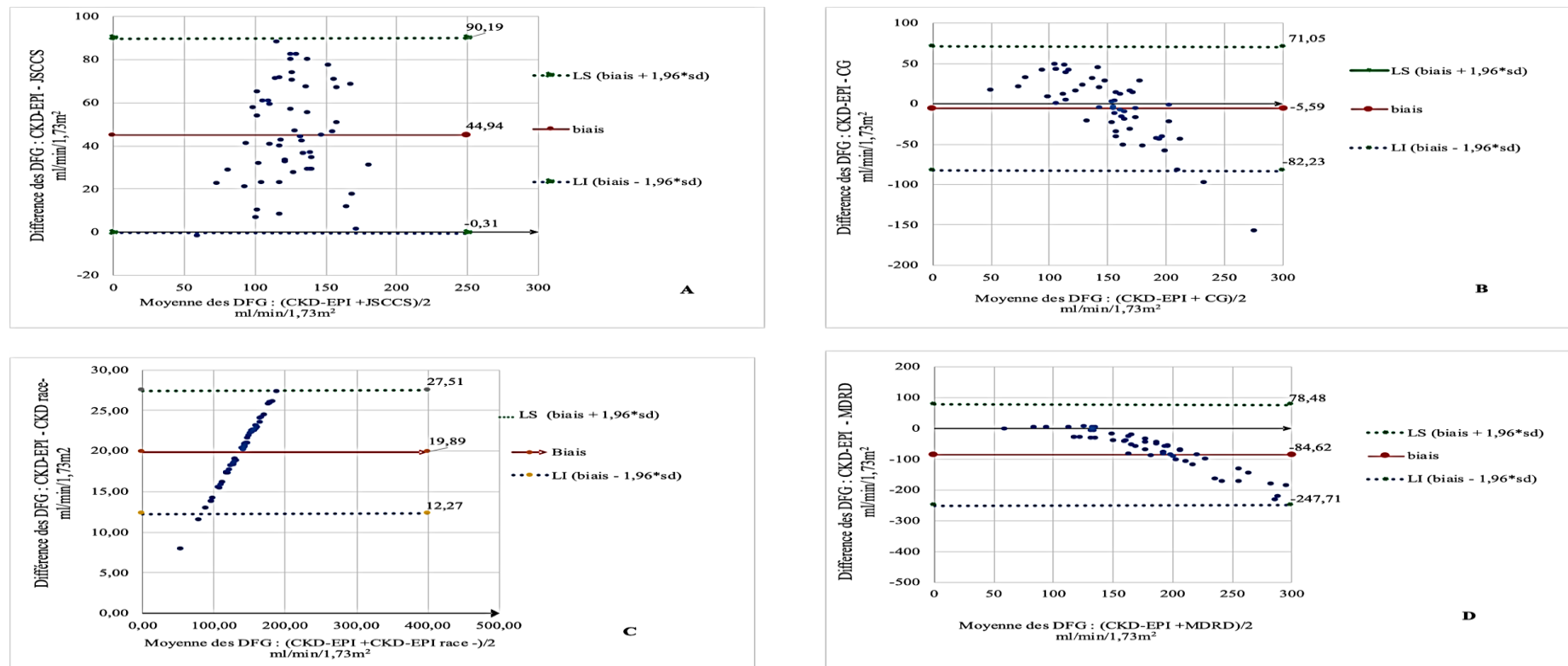


Figure 4 : Graphiques de Bland–Altman montrant la concordance entre CKD-EPI et JSCCS (A), entre CKD-EPI et Cockcroft et Gault (B), entre CKD-EPI et CKD-EPI sans ajustement pour la race (C) et entre CKD-EPI et MDRD (D).

Chaque point du graphique représente la moyenne des deux DFG de chaque patient déterminé à l'aide de deux formules de calcul du DFG différentes (axe des abscisses) en fonction de la différence des deux DFG calculés (axe des ordonnées). La moyenne des différences de DFG de la population d'étude (biais) est indiquée ainsi que les limites supérieure (LS = biais + 1,96sd) et inférieure (LI = biais - 1,96sd) de la concordance. sd = écart-type du biais.

DISCUSSION

L'analyse de corrélation évalue la corrélation linéaire entre deux mesures mais elle n'implique pas automatiquement une bonne concordance des mesures (Bland et Altman, 1986). Pour cette raison, la méthode de Bland-Altman a été utilisée pour étudier le biais et la précision, en d'autres termes, pour évaluer la concordance d'une part, entre la formule du CKD-EPI et celles du JSCCS, de Cockcroft et Gault, du MDRD et du CKD-EPI (race-) chez les adultes et d'autre part, entre la formule de Schwartz et celle du JSCCS chez les enfants. Les formules du CKD-EPI et de Schwartz étaient choisies comme formules de référence pour déterminer le DFG respectivement chez les adultes et chez les enfants (Alvarez et al., 2012) (Asnani et al., 2013).

La formule du CKD-EPI a révélé, chez les 56 adultes drépanocytaires SS de cette étude, une proportion de 66,10% d'hyperfiltration glomérulaire. Cette proportion serait superposable aux 66% retrouvés chez 48 adultes drépanocytaires SS, lorsque le DFG était déterminé à l'aide d'une méthode utilisant un radioélément (^{51}Cr EDTA), aux 68,3% mis en évidence chez 41 adultes drépanocytaires SS à l'aide d'une méthode utilisant un polyoside (iohexol) et aux 66,7% révélés chez 45 adultes drépanocytaires SS à l'aide du CKD-EPI (Haymann et al., 2010 ; Arlet et al., 2012 ; Asnani et al., 2013). Sur une population drépanocytaire, la formule du CKD-EPI surestimait le DFG par rapport à la méthode au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA avec un biais de 41,2 ml/min/1,73 m² (Asnani et al., 2013). Dès lors si une différence de ± 10 ml/min/1,73 m² était considérée comme tolérable entre deux DFG comme c'est le cas entre les hommes et les femmes, le fait de fixer le seuil d'hyperfiltration glomérulaire à 140 ml/min/1,73 m² pour le CKD-EPI et à 110 ml/min/1,73 m² pour les méthodes de référence contribuerait à corriger le biais et expliquerait la superposition des proportions

d'hyperfiltration glomérulaire entre le CKD-EPI et les méthodes de référence (Marouf et al., 2006 ; Haymann et al., 2010 ; Arlet et al., 2012 ; Vasquez et al., 2014 ; Uche et Osegbe, 2017 ; Belisário et al., 2020).

La formule de Schwartz a mis en évidence chez les 62 enfants drépanocytaires SS de la série une proportion de 25,8% d'hyperfiltration glomérulaire. Cette proportion serait superposable aux 25,4% retrouvés chez 540 enfants drépanocytaires SS brésiliens à l'aide de la formule Schwartz (Schwartz et al., 2009 ; Belisário et al., 2020). En utilisant les formules du CKD-EPI et de Schwartz, l'insuffisance rénale a été retrouvée chez un seul adulte (1,80%) et chez six enfants (9,70%) de la série. Une absence totale d'insuffisance rénale a été rapportée dans une étude nigériane ayant porté sur 60 adultes drépanocytaires SS âgés en moyenne de 26 \pm 6,7 ans, de même que dans une étude française réalisée sur une population de 41 adultes drépanocytaires SS âgés en moyenne de 26,8 ans (18 – 49,5) (Arlet et al., 2012 ; Uche et al., 2017). Cette faible proportion, notée paradoxalement dans la population adulte, s'expliquerait par le fait que les drépanocytaires SS prédisposés, développeraient leur insuffisance rénale à bas âge et mourraient avant d'atteindre l'âge adulte. En effet, le temps de survie serait particulièrement réduit après le diagnostic de l'insuffisance rénale (4 ans) avec un âge moyen de 27 ans au moment du décès, plus faible que l'âge moyen trouvé dans la population adulte de la série (29,21 \pm 7,87 ans) (Powars et al., 1991).

L'analyse des données par la méthode de Bland-Altman a montré qu'aucune des formules étudiées ne satisfaisait aux critères préétablis pour être interchangeable avec la formule du CKD-EPI chez les adultes ou avec celle de Schwartz chez les enfants. En effet, par rapport aux formules de référence, tous les biais relevés étaient significativement différents de zéro (0) à l'exception de celui de

la formule de Cockcroft et Gault statistiquement nul. De plus, les limites de concordance étaient toutes inacceptablement larges par rapport aux limites attendues à l'exception de celles de la formule du CKD-EPI (race-). Ce qui signifierait que la formule de Schwartz ne serait pas interchangeable avec celle de JSCCS chez les enfants drépanocytaires SS, et que la formule du CKD-EPI ne serait pas non plus interchangeable avec les formules de JSCCS, de Cockcroft et Gault, du MDRD ou du CKD-EPI (race-) chez les adultes drépanocytaires SS.

La formule de JSCCS, développée spécifiquement pour déterminer de manière fiable le DFG très souvent augmenté des drépanocytaires avait un biais significativement différent de zéro et des limites de concordance inacceptablement larges aussi bien chez les enfants que chez les adultes (Asnani et al., 2013). Elle sous-estimait systématiquement le DFG chez les adultes alors qu'elle le surestimait systématiquement chez les enfants. Ainsi, la proportion de patients présentant une hyperfiltration glomérulaire chez les adultes, décelée en appliquant la formule du JSCCS pour la détermination du DFG était significativement faible par rapport à celle détectée en utilisant la formule du CKD-EPI et parallèlement aucun cas d'insuffisance rénale n'a été mis en évidence dans ces conditions. Par contre, chez les enfants la proportion d'hyperfiltration glomérulaire déterminée dans des conditions similaires, était significativement plus importante comparée à celle obtenue avec la formule de Schwartz et aucun cas d'insuffisance rénale n'avait également été révélé. Les DFG de la formule de JSCCS se classeraient donc différemment selon qu'il s'agit d'enfants ou d'adultes drépanocytaires. Cela s'expliquerait par le fait que la formule de JSCCS a été conçue à partir d'une population composée exclusivement d'adultes, situation où elle a montré des performances supérieures à celle de la formule du CKD-EPI par rapport

à la méthode de référence de mesure du DFG qui a été utilisée. Le fait, par ailleurs, qu'elle ait été développée à partir d'une population jamaïcaine caractérisée par un métissage pourrait expliquer ses discordances avec la formule du CKD-EPI, notamment dans la série de ce travail, composée de façon homogène de sujets de race noire plutôt maigres, lorsque les poids moyens des deux populations sont comparés ($55,32 \pm 9,32$ versus $59,4 \pm 11$ kg) (Asnani et al., 2013).

De toutes les formules étudiées, la formule de Cockcroft et Gault est la seule qui peut être calculée sans l'aide d'un calculateur traditionnel ou en ligne. Ainsi, elle serait particulièrement adaptée en milieu rural africain. Avec cette formule, le biais était statistiquement nul expliquant l'absence de différence significative entre les proportions de drépanocytaires présentant une hyperfiltration glomérulaire ou une insuffisance rénale, déterminées avec la formule de Cockcroft et Gault ou avec celle du CKD-EPI. Un biais comparable à celui noté dans cette étude ($5,59$ ml/min/1,73 m²) a été rapporté par une étude où le biais par rapport à une méthode de référence était pour CKD-EPI de $41,2$ ml/min/1,73 m² et pour Cockcroft de $37,9$ ml/min/1,73 m², soit un biais de ($3,3$ ml/min/1,73 m²) entre CKD-EPI et Cockcroft (Asnani et al., 2013). Cependant, les limites de concordance étaient inacceptablement larges et la formule de Cockcroft sous-estimait ou surestimait systématiquement le DFG respectivement avant ou après les 160 ml/min/1,73 m² de DFG. Ainsi, la formule de Cockcroft et Gault et celle du CKD-EPI ne seraient pas interchangeables chez les drépanocytaires.

La formule du MDRD est particulièrement fiable pour un DFG < 60 ml/min/1,73 m² parce qu'elle a été développée et validée sur un groupe de patients adultes caucasiens et afro-américains présentant une insuffisance rénale (Levey et al., 2006). Dans la série, l'insuffisance rénale n'était présente

que chez un nombre insignifiant de malades (i.e. chez un seul malade) lorsque le DFG a été évalué avec la formule du CKD-EPI et n'a été constatée chez aucun patient quand l'évaluation a été effectuée selon la formule du MDRD. L'absence de cas d'insuffisance rénale notée avec la formule du MDRD pourrait être liée aux limites de cette formule lorsque les DFG ≥ 60 ml/min/1,73 m² comme c'était le cas chez la presque totalité des patients de la série. En effet, la formule du MDRD donne des résultats peu fiables pour les valeurs de DFG ≥ 60 ml/min/1,73 m², ce qui serait confirmé par les résultats de l'étude (Stevens et al., 2010). Cette observation serait également étayée par le fait que le biais le plus élevé de la série (-84,62±83,21 ml/min/1,73 m²) a été obtenu avec la formule MDRD expliquant dès lors la proportion de patients présentant une hyperfiltration glomérulaire significativement augmentée par rapport à celle obtenue avec la formule du CKD-EPI (Figure 1). Une proportion d'hyperfiltration glomérulaire (72%) comparable à celle obtenue dans cette étude a également été décrite par une étude française (Haymann et al., 2010) (Figure 1). Cependant, un biais beaucoup moins élevé (-29,2 ml/min/1,73 m²) par rapport au CKD-EPI a été rapporté sur une population jamaïcaine métisse. En outre, les limites de concordance les plus inacceptablement larges ont également été obtenues avec MDRD avec une tendance déjà rapportée par une étude nigériane à surestimer systématiquement les DFG surtout avec les DFG > 130 ml/min/1,73 m² (Uche et al., 2017). Ainsi, les formules du MDRD et du CKD-EPI ne seraient pas interchangeables chez les drépanocytaires où l'hyperfiltration glomérulaire est fréquemment décrite. La formule du CKD-EPI a été développée spécialement pour déterminer les DFG ≥ 60 ml/min/1,73 m² de façon plus précise par rapport au MDRD (Levey et al., 2006, 2009 ; Stevens et al., 2010).

La formule du CKD-EPI (race-) est obtenue en multipliant la formule du CKD-EPI

par le facteur $k = 1/1,159$ (Levey et al., 2009) ; ce qui expliquerait l'allure linéaire de la dispersion observée sur le diagramme de Bland-Altman entre les formules du CKD-EPI et du CKD-EPI (race-) qui décrivait une élévation progressive du biais avec l'augmentation du DFG. Ainsi, le biais obtenu avec la formule du CKD-EPI (race-) était significativement différent de zéro. Dès lors, même si cette formule était la seule à avoir des limites de concordance acceptables par rapport à la formule du CKD-EPI, les deux ne pourraient être considérées comme interchangeables chez les drépanocytaires. Cet argument est renforcé par le fait que la formule du CKD-EPI (race-) surestimait ou sous-estimait systématiquement les DFG, et de façon linéaire, pour des valeurs situées avant et après 140 ml/min/1,73 m². Cette tendance à sous-estimer systématiquement les DFG au-delà de ce seuil rendrait compte de la proportion significativement faible des patients ayant présenté une hyperfiltration glomérulaire par rapport à la formule du CKD-EPI. Bien qu'elle soit de plus en plus controversée, la prise en compte du facteur de correction sur l'origine ethnique proposé depuis la conception de la formule du CKD-EPI semble donc indispensable pour déterminer le DFG des sénégalais noirs drépanocytaires (Arlet et al., 2012).

L'une des limites de cette étude est l'absence de mesure du DFG par une méthode de référence qui aurait permis une comparaison beaucoup plus fiable des différentes formules. Un dosage de la cystatine C nous aurait également permis d'inclure parmi les formules comparées la formule de Schwartz la plus recommandée par les concepteurs bien qu'une étude multicentrique ait déjà montré que, dans un contexte de drépanocytose, les différentes formules de Schwartz seraient équivalentes concernant la détermination du DFG chez les enfants (Alvarez et al., 2012).

Conclusion

Dans cette étude, il s'était agi de vérifier si les différentes formules utilisées dans la population générale pour déterminer le débit de filtration glomérulaire étaient interchangeables au sein d'une population noire africaine drépanocytaire. L'étude a révélé que la formule du CKD-EPI n'était pas interchangeable avec les formules de JSCCS, de Cockcroft et Gault, du MDRD et du CKD-EPI sans ajustement sur la race chez les adultes drépanocytaires tout comme celle de Schwartz ne l'est pas avec celle du JSCCS chez les enfants drépanocytaires, soulignant ainsi les limites de certaines formules de détermination du DFG. Aussi serait-il recommandé d'appliquer la formule du CKD-EPI chez les adultes et celle de Schwartz chez les enfants pour déterminer le DFG des drépanocytaires. L'hyperfiltration glomérulaire définie sur la base des résultats des formules du CKD-EPI ou de Schwartz était présente chez environ les 2/3 des adultes et chez le ¼ des enfants drépanocytaires, confirmant la fréquence de cette anomalie au cours de cette affection.

CONFLIT D'INTERETS

Les auteurs signalent qu'il n'y a aucun conflit d'intérêts.

CONTRIBUTIONS DES AUTEURS

Conception : EHMN, AC, AW, PLS. Réalisation des expériences de laboratoire : EHMN, RD, KM. Consultations et recrutement des patients, prélèvement des échantillons, recueil et conservation des données : EHMN, RD, SM, AT, MS, IDL, AAN, YK SD, ID. Analyse des données : EHMN, SA, RD, AC, GM, AW. Ressources : EHMN, JPDD, RND, PLS, AW. Supervision : GM, AC AW PLS. Rédaction du manuscrit : EHMN, RD. Révision et validation du manuscrit : EHMN, RD, KM, HATSB, MD, NOKB, FGT, PMG, VN, GM, AW, AC, PLS.

REMERCIEMENTS

Nous remercions le Centre d'Excellence Africain pour la Santé de la Mère et de l'Enfant (CEA-SAMEF) ainsi que le Sickle Africa Data Coordinating Center (SADaCC). En effet, l'achat des réactifs a été assuré en partie par le CEA-SAMEF (<http://ceasamef.sn>, No 000099/2018/JCM/KND) » de l'université Cheikh Anta Diop de Dakar (Sénégal). La confirmation moléculaire de la drépanocytose a été rendue possible par le SADaCC, (<https://www.sickleinafrica.org>) sise a la Division of Human Genetics of the Faculty for Health Sciences, University of Cape Town, South Africa. Nous remercions également le Professeur Niama Diop Sall et tout le personnel du laboratoire PRODIAMED et laboratoire de du Centre Hospitalier National d'Enfants Albert Royer, en particulier Mesdames Diama Samb Touré, Abibatou Bèye Diop, Sokhna Mara et Monsieur Mamadou Coly pour leur soutien technique précieux.

REFERENCES

- Adjé L, Yapo V, Yayo-Ayé M, Bognini S, Meledje M, Sawadogo D. 2021. Evaluation of the diagnostic accuracy of a hemoglobin S and C screening test: Sickle Scan. *Int. J. Biol. Chem. Sci.*, **15**: 234–240. DOI: 10.4314/ijbcs.v15i1.20
- Alvarez O, Miller ST, Wang WC, Luo Z, McCarville MB, Schwartz GJ, Thompson B, Howard T, Iyer RV, Rana SR, Rogers ZR, Sarnaik SA, Thornburg CD, Ware RE, BABY HUG Investigators. 2012. Effect of hydroxyurea treatment on renal function parameters: results from the multi-center placebo-controlled BABY HUG clinical trial for infants with sickle cell anemia. *Pediatr. Blood Cancer*, **59**: 668–674. DOI: 10.1002/pbc.24100
- Arlet JB, Ribeil JA, Chatellier G, Eladari D, De Seigneux S, Souberbielle JC, Friedlander G, de Montalembert M, Pouchot J, Prié D, Courbebaisse M. 2012. Determination of

- the best method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine in adult patients with sickle cell disease: a prospective observational cohort study. *BMC Nephrol.*, **13**: 83. DOI: 10.1186/1471-2369-13-83
- Asnani MR, Lynch O, Reid ME. 2013. Determining glomerular filtration rate in homozygous sickle cell disease: utility of serum creatinine based estimating equations. *PLoS One*, **8**: e69922. DOI: 10.1371/journal.pone.0069922
- Belisário AR, de Almeida JA, Mendes FG, da Silva DMM, Planes W, Rezende PV, Silva CM, Brito AC, Sales RR, Viana MB, Simões E, Silva AC. 2020. Prevalence and risk factors for albuminuria and glomerular hyperfiltration in a large cohort of children with sickle cell anemia. *Am. J. Hematol.*, **95**: E125-28. DOI: 10.1002/ajh.25763
- Bland JM, Altman DG. 1986. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, **1**: 307-310.
- Cockcroft DW, Gault MH. 1976. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, **16**: 31-41. DOI: 10.1159/000180580
- Haymann JP, Stankovic K, Levy P, Avellino V, Tharaux PL, Letavernier E, Grateau G, Baud L, Girot R, Lionnet F. 2010. Glomerular hyperfiltration in adult sickle cell anemia: a frequent hemolysis associated feature. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, **5**: 756-761. DOI: 10.2215/CJN.08511109
- Kambale JK, Ngbolua KN, Mpiana PT, Mudogo V, Tshibangu DST, Wumba DMR, Mvumbi LG, Kalala LR, Ekutsu KGME. 2013. Evaluation *in vitro* de l'activité antifalcémiant et effet antioxydant des extraits d'*Uapaca heudelotii* Baill (Euphorbiaceae). *Int. J. Biol. Chem. Sci.*, **7**(2): 523-534. DOI: 10.4314/ijbcs.v7i2.9
- Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. 2006. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.*, **145**: 247-254. DOI: 10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00004
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J, CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). 2009. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration): A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.*, **150**: 604-612. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
- Marouf R, Mojiminiyi O, Abdella N, Kortom M, Al Wazzan H. 2006. Comparison of renal function markers in Kuwaiti patients with sickle cell disease. *J. Clin. Pathol.*, **59**: 345-351. DOI: 10.1136/jcp.2005.026799
- Mpiana P, Dianzenza E, Ngbolua K, Tshibangu D, Mbala B, Mhigo S, Atibu E, Kakule M, Bokota M. 2013. Antisickling properties, thermal and photochemical degradations of anthocyanin extracts from *Annona senegalensis* (Annonaceae). *Int. J. Biol. Chem. Sci.*, **6**(5): 2241-2251. DOI: 10.4314/ijbcs.v6i5.30
- Nath KA, Hebbel RP. 2015. Sickle cell disease: renal manifestations and mechanisms. *Nat. Rev. Nephrol.*, **11**: 161-71. DOI: 10.1038/nrneph.2015.8
- Neumayr LD, Hoppe CC, Brown C. 2019. Sickle cell disease: current treatment and emerging therapies. *Am. J. Manag. Care*, **25**: S335-S343.

- Payne AB, Mehal JM, Chapman C, Haberling DL, Richardson LC, Bean CJ, Hooper WC. 2020. Trends in sickle cell disease-related mortality in the United States, 1979 to 2017. *Ann. Emerg. Med.*, **76**: S28–S36. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2020.08.009
- Powars DR, Elliott-Mills DD, Chan L, Niland J, Hiti AL, Opas LM, Johnson C. 1991. Chronical renal failure in sickle cell disease: risk factors, clinical course and mortality. *Ann. Intern. Med.*, **115**: 614–620. DOI: 10.7326/0003-4819-115-8-614
- Sall C, Seck M, Faye B, Dioum MD, Seck I, Gueye PM, Ndoye SF, Gueye RS, Fall D, Fall M, Dieye TN. 2016. Etude *in vitro* de l'effet antifalcémiant des globules rouges et de l'activité antioxydante d'extraits de la poudre de racines de *Maytenus senegalensis* Lam (Celestraceae). *Int. J. Biol. Chem. Sci.*, **10**(3): 1017–1026. DOI: 10.4314/ijbcs.v10i3.9
- Schwartz GJ, Munoz A, Scheider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL. 2009. New equations to estimate GFR in Children with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **20**: 629–37. DOI: 10.1681/ASN.2008030287
- Seck M, Sall C, Gueye PM, Seck I, Dioum MD, Lembachar Z, Gueye RS, Fall D, Fall M, Dieye TN. 2015. Etude de l'activité antifalcémiant d'extraits de racines de *Leptadenia hastate*. *Int. J. Biol. Chim. Sci.*, **9**(3): 1375–1383. DOI: 10.4314/ijbcs.v9i3.22
- Seck M, Ba O, Faye BF, Touré SA, Gadjji M, Guèye YB, Dieng N, Sall A, Touré AO. 2021. Homozygous sickle cell disease related mortality in Senegal (2011 – 2020). *E. J. Haem.*, **273**: 1–5. DOI: 10.1002/jha2.273
- Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, Hamm LL, Lewis JB, Mauer M, Navis GJ, Steffes MW, Eggers PW, Coresh J, Levey AS. 2010. Comparative performance of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *Am. J. Kidney Dis.*, **56**: 486–495. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.03.026
- Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. 2019. Pathophysiology of sickle cell disease. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, **14**: 263–292. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis
- Uche CL, Osegbe ID. 2017. Comparison of CKD-EPI versus MDRD and Cockcroft-Gault equations to estimate glomerular filtration rate among stable homozygous sickle cell patients in South-West Nigeria. *Niger. J. Clin. Pract.*, **20**: 816–821. DOI: 10.4103/1119-3077.212441
- Ware RE, Rees RC, Sarnaik SA, Iyer RV, Alvarez OA, Casella JF, Shulkin BL, Shalaby-Rana E, Strife CF, Miller JH, Lane PA, Wang WC, Miller ST, BABY HUG Investigators. 2010. Renal function in infants with sickle cell anemia: baseline data from the BABY HUG trial. *J. Pediatr.*, **156**: 66–70. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.06.060
- Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. 2017. Sickle cell disease. *Lancet*, **390**: 311–323. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30193-9