



Fonction rénale chez l'enfant

60ème Séminaire d'enseignement du CUEN
"Physiologie Rénale et Troubles Hydro-Electrolytiques »
Janvier 2022

L Derain- Dubourg



Fonction rénale chez l'enfant

- 1. Maturation rénale (glomérulaire) et particularités pédiatriques
- 2. Comment évaluer et/ou mesurer la fonction rénale chez l'enfant?

pas de lien d'intérêt potentiel à déclarer



Fonction rénale chez l'enfant

- 1. Maturation rénale (glomérulaire) et particularités pédiatriques
- 2. Comment évaluer et/ou mesurer la fonction rénale chez l'enfant?

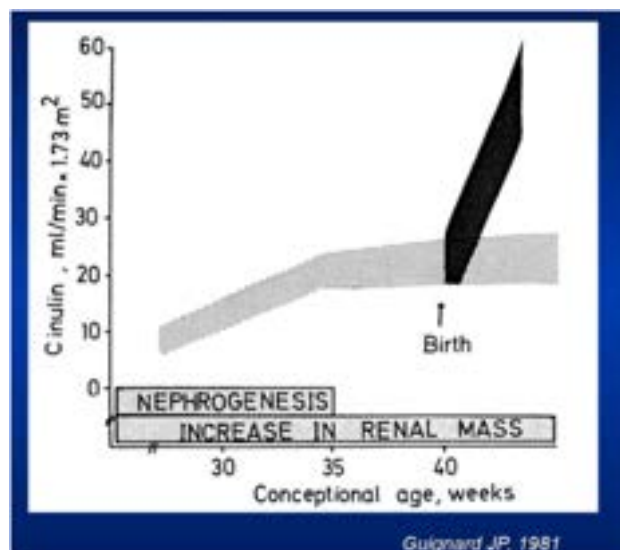


Nombre de glomérules

- 1 million glomérules/rein
 - moyenne $\approx 600\ 000$ (200 000–2 000 000)/rein
NYENGAARD JR -THE ANATOMICAL RECORD - 1992
 - fin néphrogenèse ≈ 35 semaines



Néphrogénèse



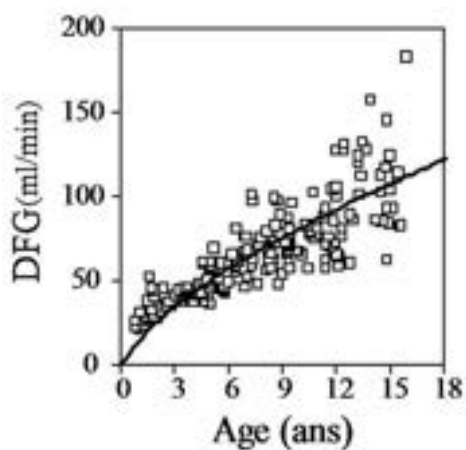
Nombre de glomérules

- 1 million glomérules/rein
 - moyenne \approx 600 000 (200 000–2 000 000)/rein
 - fin néphrogenèse \approx 35 semaines
- nombre de glomérules variable
 - fonction de la SC (du futur individu)/(futur) poids du rein
 - modifiés par des facteurs ante/périnataux
 - anomalie génétique/congénitale
 - problème placentaire, poids naissance faible (RCIU), prématurité



6

Evolution du DFG (ml/min)



Hadj-Aissa A, Arch Pediatr 1994



Standardisation du DFG (ml/min/1,73 m²)

Enfant
 Taille = 100 cm
 Poids = 20 kg
 Surface corporelle = 0,72 m²
 FG = 50 ml/min

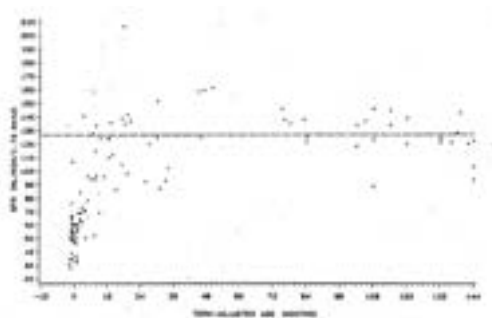
Homme
 Taille = 185 cm
 Poids = 90 kg
 Surface corporelle = 2,14 m²
 FG = 135 ml/min

DFG = 120 ml/min/1,73m²



Evolution du DFG (ml/min/1,73 m²)

- valeurs normales
 - ≥ 90 ml/min/1,73 m²
- évolution
 - enfants < 1 an
 - DFG bas chez le nouveau-né (20 ml/min/ 1,73 m²)
 - double au cours des 2 premières semaines
- enfants (> 2 ans) :
identiques aux valeurs adultes



Heilbron DC, Pediatr Nephrol, 1991



9

Fonction rénale chez l'enfant

- 1. Maturation rénale (glomérulaire) et particularités pédiatriques
- 2. Comment évaluer et/ou mesurer la fonction rénale chez l'enfant?



10

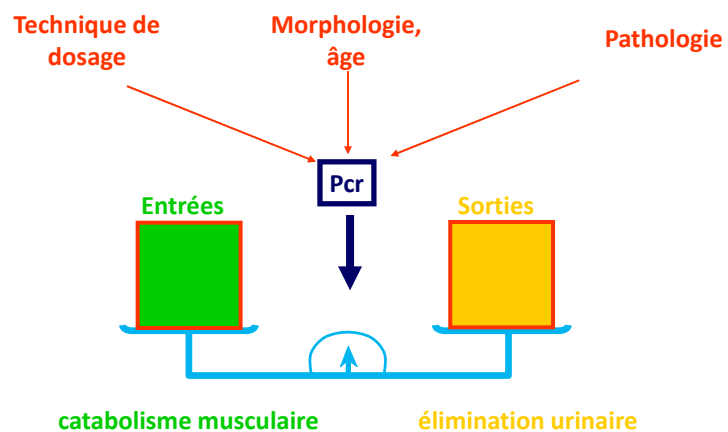
Créatininémie

Pcr = 55 $\mu\text{mol/l}$
(0,6 mg/dl)
=
DFG normal ?



11

Créatininémie



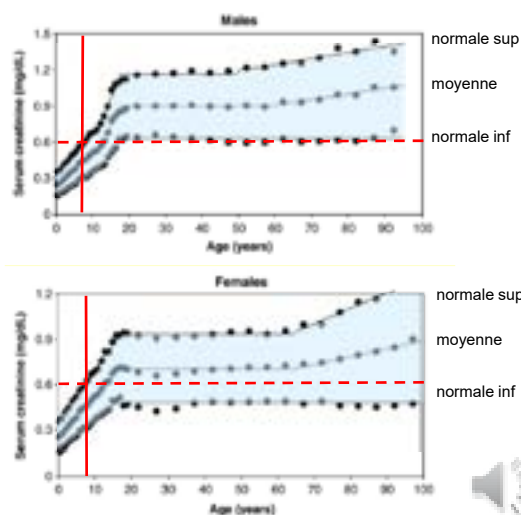
12

Establishing age/sex related serum creatinine reference intervals from hospital laboratory data based on different statistical methods

Hans Pottel^{a*}, Nicolas Vrydags^b, Boris Mahieu^b, Emmanuel Vandewynckele^b, Kathleen Croes^b, Frank Martens^b

Clinica Chemica Acta, 2008

interprétation Pcr
difficile à l'échelle de
l'individu



Créatininémie

Pcr = 55 $\mu\text{mol/l}$
(0,6 mg/dl)
=
DFG normal ?



formules d'estimation du DFG

⇒ interprétation de Pcr en fonction des caractéristiques du patient
(sexe, âge, morphologie)



14

KDIGO 2012 (Kidney Int 2013)

adults

- report $eGFR_{creat}$ in adults using the 2009 CKD-EPI creatinine equation. An alternative creatinine-based GFR estimating equation is acceptable if it has been shown to improve accuracy of GFR estimates compared to the 2009 CKD-EPI creatinine equation.

children

- $eGFR_{creat}$ may only be reported when the height of the child is known by the laboratory.

The two most common creatinine-based formulas recommended for use in clinical practice include:

Updated "Bedside" Schwartz equation:

$$eGFR \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{36.5 \times \text{height (cm)}}{\text{Pcr } (\mu\text{mol/L)}} = \frac{41.3 \times \text{height (m)}}{\text{Pcr (mg/dl)}}$$



15

Performance du "Schwartz 2009 "

- 1180 patients pédiatriques
 - Age médian : 11 ans (3-17.9)
 - 2-12 ans : 750
 - 13-17 ans : 430
 - Médiane mGFR : 101 ml/min/1.73 m² (14 -160)



	eGFR/mGFR	P10 (%)	P30 (%)
population	1.03	46.7	88.6
2-12 ans	1.04	49.1	89.3
13-17 ans	1.03	42.7	87.2

Selistre et al. - Plos medecine 2016

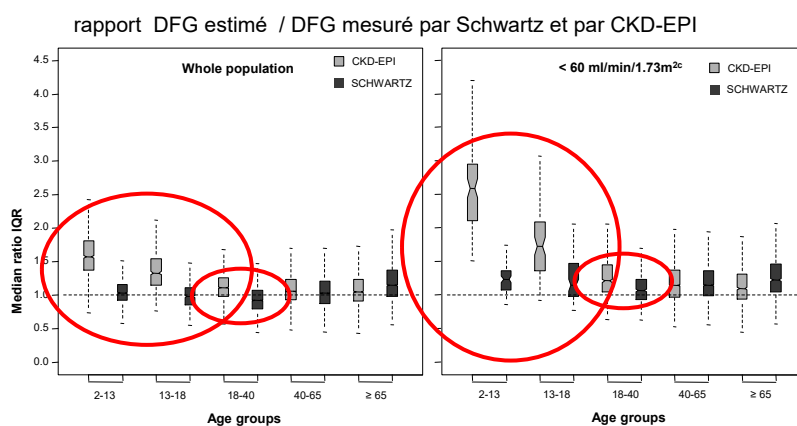


16

Formules d'estimation du DFG (Pcr)



CKD-EPI, MDRD : formules d'estimation du DFG chez l'adulte



Oui mais

- jeune homme -18 ans – taille : 180 cm – Pcr 80 $\mu\text{mol/l}$
 - Schwartz = $180 \text{ cm} \times 36.5 / 79.6 \mu\text{mol/L} = 82 \text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$
 - CKD-EPI = $124 \text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$

quelle équation doit-on utiliser?



19

Equation basée sur Pcr : enfants, ado et adultes jeunes

- Chronic Kidney Disease in Children equation under 25 years (CKiDU25) (Pierce, 2021) : formule mieux adaptée chez l'adolescent et l'adulte jeune

DFG estimé (ml/min/1,73 m²) = k x taille (cm)/(Pcr (μmol/l/88,4))

	<i>k</i> Garçons	<i>k</i> filles
1 to <12 years	$39.0 \times 1.008^{(\text{age} - 12)}$	$36.1 \times 1.008^{(\text{age} - 12)}$
12 to <18 years	$39.0 \times 1.045^{(\text{age} - 12)}$	$36.1 \times 1.023^{(\text{age} - 12)}$
18 to 25 years	50.8	41.4



Et pourquoi pas une équation pour tous?

Annals of Internal Medicine ORIGINAL RESEARCH

Development and Validation of a Modified Full Age Spectrum Creatinine-Based Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate
 A Cross-sectional Analysis of Pooled Data

Hani Fretz, PhD; Aron Eby, PhD; Marie Courbelles, MD, PhD; Lionel Couzi, MD, PhD; Natalie Ebert, MD, MPH; Björn O. Eriksson, MD, PhD; R. Neil Dalton, PhD; Laurence Dubourg, MD, PhD; Françoise Gaskard, MD, PhD; Cyll Garmura, MD; Anders Grubb, MD, PhD; Lutz Jacquemont, MD, PhD; Magnus Hansson, MD, PhD; Nassim Kamar, MD, PhD; Edmund J. Lamb, PhD; Christophe Legendre, MD; Kati Uffmann, MD; Christophe Maruël, MD, PhD; Toralf Møller, MD, PhD; Lionel Rostand, MD, PhD; Andrew G. Rule, MD; Elke Schaeffer, MD, PhD; Kai-Che Sunden, MD, PhD; Stephen Turner, MD, PhD; Arand Siskavamp, MD; Ulfberg, MD, PhD; Kaku Adig-Monani, MD, PhD; Luciano Jardim, MD, PhD; Anna Nilsson, MD; Anders Larsson, MD, PhD; Ulf Nyman, MD, PhD; and Pierre Delavault, MD, PhD

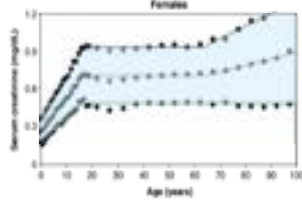
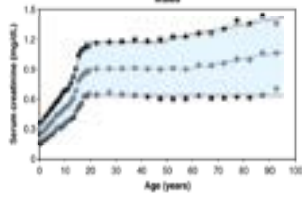
- 11 251 sujets avec mDFG et mesure de créatinine standardisée (développement et validation interne)
- 8 378 sujets validation externe
- **1 254 sujets entre 2 et 18 ans**
- 13 cohortes différentes
- mais seulement des caucasiens



20

Pottel H, Clinica Chimica Acta, 2008

Pcr en fonction de l'âge et du sexe?



Coeff Q = Pcr mediane pour âge et sexe

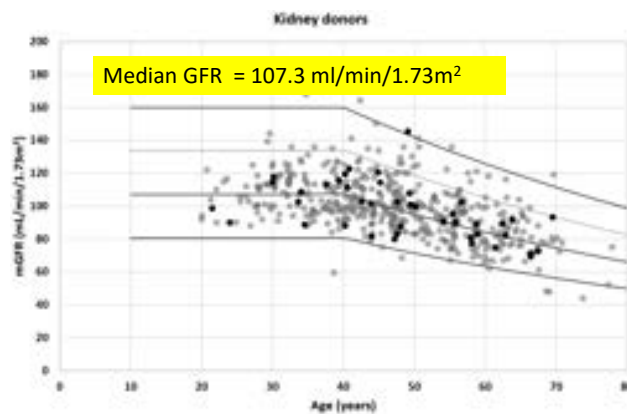
Ratio Pcr patient/Q

eDFG = GFR mediane pour âge / (Pcr/Q)

Age, years	Height ^a , cm	Q ^b , μmol/L (mg/dL)
Boys and girls		
1	75.0	23 (0.26)
2	87.0	26 (0.29)
3	95.3	27 (0.31)
4	102.5	30 (0.34)
5	110.0	34 (0.38)
6	116.7	36 (0.41)
7	123.5	39 (0.44)
8	129.5	41 (0.46)
9	135.0	43 (0.49)
10	140.0	45 (0.51)
11	146.0	47 (0.53)
12	152.5	50 (0.57)
13	159.0	52 (0.59)
14	165.0	54 (0.61)
Male adolescents		
15	172.0	64 (0.72)
16	176.0	69 (0.78)
17	178.0	72 (0.82)
18	179.0	75 (0.85)
19	180.0	78 (0.88)
Male adults		
≥30	≥181.5	80 (0.90)
Female adolescents		
15	164.5	57 (0.64)
16	166.0	59 (0.67)
17	166.5	61 (0.69)
18	167.0	61 (0.69)
19	167.5	62 (0.70)
Female adults		
≥20	≥168.0	62 (0.70)



Évolution de la fonction rénale



EKFC

Figure 1. The new EKFC equation.

Age	SCr/Q	Equation
2-40 y	<1	$107.3 \times (\text{SCr}/\text{Q})^{-0.333}$
	≥ 1	$107.3 \times (\text{SCr}/\text{Q})^{-1.133}$
>40 y	<1	$107.3 \times (\text{SCr}/\text{Q})^{-0.333} \times 0.990^{\text{Age} - 40}$
	≥ 1	$107.3 \times (\text{SCr}/\text{Q})^{-1.133} \times 0.990^{\text{Age} - 40}$

Q Values

For ages 2-25 y:

Males:

$$\ln(Q) = 3.200 + 0.259 \times \text{Age} - 0.543 \times \ln(\text{Age}) - 0.00763 \times \text{Age}^2 + 0.0000790 \times \text{Age}^3$$

Females:

$$\ln(Q) = 3.080 + 0.177 \times \text{Age} - 0.223 \times \ln(\text{Age}) - 0.00596 \times \text{Age}^2 + 0.0000686 \times \text{Age}^3$$

For ages >25 y:

Males:

$$Q = 80 \mu\text{mol/L} (0.90 \text{ mg/dL})$$

Females:

$$Q = 62 \mu\text{mol/L} (0.70 \text{ mg/dL})$$

SCr and Q in $\mu\text{mol/L}$ (to convert to mg/dL, divide by 88.4)

Q values (in $\mu\text{mol/L}$ or mg/dL) correspond to the median SCr values for the age- and sex-specific populations. EKFC = European Kidney Function Consortium; SCr = serum creatinine.

23

Development and Validation of a Modified Full Age Spectrum Creatinine-Based Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate

A Cross-sectional Analysis of Pooled Data

Pottel et al. Annals of Internal Medicine, 2020

1861 enfants et adolescents, âgés de 16.0 ± 0.4 [13.0 -24.9]

	groupe age	Sexe	Schwartz 2009	Schwartz Lyon	CKD-EPI	EKFC	CKiDU25 constant	CKiDU25 Age dep
Bias (Moyenne \pm SE)	tous	F/H	3.0 \pm 0.6	-1.8 \pm 0.6	32.2 \pm 0.5	4.5 \pm 0.4	-0.3 \pm 0.6	6.6 \pm 0.7
	13-16	F	9.9 \pm 1.0	-1.0 \pm 0.9	30.8 \pm 0.9	2.8 \pm 0.8	1.0 \pm 0.9	2.5 \pm 0.9
	13-16	M	2.6 \pm 0.9	2.6 \pm 0.9	43.5 \pm 0.9	6.2 \pm 0.8	3.7 \pm 0.9	7.9 \pm 0.9
	16-18	F	4.2 \pm 1.2	-5.7 \pm 1.1	24.5 \pm 1.1	4.0 \pm 1.1	-3.9 \pm 1.11	2.4 \pm 1.1
	16-18	M	-4.9 \pm 1.0	-4.9 \pm 1.0	29.5 \pm 1.0	3.4 \pm 0.9	-3.9 \pm 1.0	9.5 \pm 1.1
	18-25	F	9.2 \pm 2.2	-0.8 \pm 2.1	24.2 \pm 2.3	8.2 \pm 2.2	1.0 \pm 2.1	9.4 \pm 2.2
P30%	18-25	M	-4.4 \pm 5.7	-4.4 \pm 5.7	24.3 \pm 2.4	4.8 \pm 1.8	-3.4 \pm 8	14.5 \pm 7.0
	tous	F/H	83.6	86.8	38.8	84.1	89.8	84.5
	13-16	F	80.9	90.0	39.5	87.7	91.4	89.3
	13-16	M	84.9	84.9	21.8	80.7	86.4	82.3
	16-18	F	84.9	88.8	50.3	85.9	92.8	86.8
	16-18	M	84.5	84.5	43.6	86.9	89.8	84.0
18-25	F	71.2	77.9	46.2	70.2	83.7	73.1	
18-25	M	92.7	92.7	56.9	84.6	96.8	81.3	

24

EKFC

- Performance comparable (ou meilleure) que
 - Schwartz-2009 ou CKiDU25 chez les enfants-ados- jeunes adultes
 - CKD-EPI chez l'adulte
- Avantages
 - Pas de discontinuité lors du passage
 - Des formules pédiatriques aux formules de l'adulte
 - Peuvent être utilisées dans tous les laboratoires pour dépister la maladie rénale chronique chez l'enfant
- Doivent être validées par d'autres études et validées par les autorités de santé



25

Et la cystatine C ?

- concentration plasmatique seule : insuffisante
- estimation du DFG par des formules

Formules eDFG (ml/min/1,73 m ²)	Pcr (µmol/L) – urée (mmol/l) – cyst C (mg/L)
Hoek	eDFG= -4,32 + (80,35 / Cyst)
Filler	log(eGFR) = 1,962 + (1,123 x log [1/ Cyst])
Zappitelli Cyst	eDFG= 75,94 / Cyst ^{1,17} (si greffe rein x 1,2)
Schwartz Cyst (2012)	eDFG= 70,69 x Cyst ^{0,911}
Zappitelli combinée	eDFG = (507,76 x e ^{(0,003 x taille (cm))}) / [(Cyst ^{0,911}) x (Pcr ^{0,347})] (si greffe rein x 1,165)
Schwartz combinée (2012)	eDFG = 39,8 x [0,884 x taille (cm)/Pcr] ^{0,456} x [1,8/Cyst] ^{0,418} x [10,71/ urée] ^{0,079} x (1,076) ^{1,281256} x [taille (en cm)/140] ^{0,175}



26

Et la cystatine C ? Equations basées sur Cyst C ?

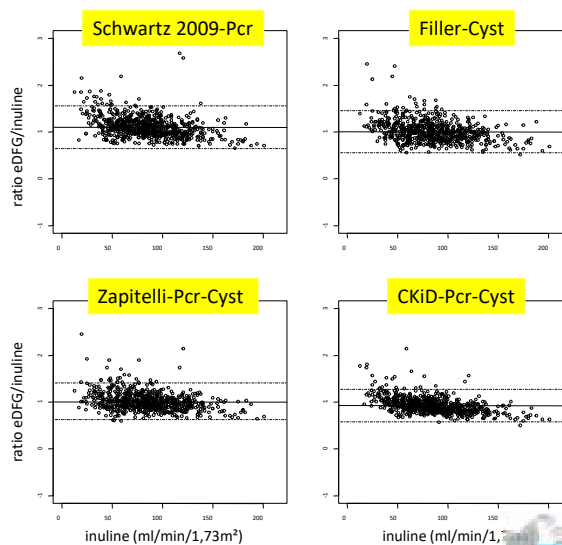
formules	avec PCr	avec Cyst			avec PCr + Cyst	
	Schwartz 2009	Filler	Hoek	Zappitelli Cyst	Zappitelli	CKiD 2012
695 mesures (259 enfants) - mDFG \pm DS=84,7 \pm 32,7 (ml/min per 1,73 m ²)						
moy (eDFG / mDFG)	1,10	1,01	1,24	0,87	1,01	0,92
P30 (%)	84	87	78	75	90	93
P10 (%)	40	39	25	24	47	40



27

Et la cystatine C ? Equations basées sur Cyst C ?

- 695 mesures chez 259 enfants
- mDFG=84,7 \pm 32,7 (ml/min per 1,73 m²)



Mesure du DFG

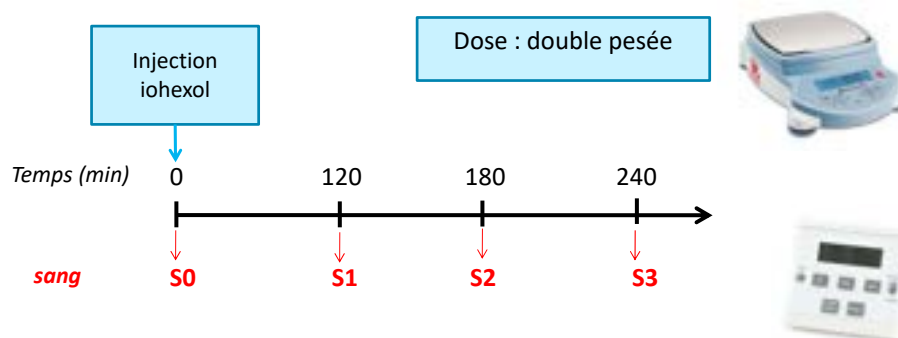
- spécificité de l'EFR chez l'enfant
 - difficultés techniques de réalisation
 - réalisation et interprétation difficile avant 2 ans
 - normalisation à 1,73 m²

- clairances plasmatiques bien adaptées chez l'enfant
 - iohexol
 - radio-éléments : (⁵¹Cr-EDTA), ⁹⁹Tc-DTPA



29

Clairance plasmatique au iohexol en pratique



- Méthode classique
 - 2 voies veineuses
 - durée minimum 4 heures
- Futur et à développer
 - prélèvement unique à 4h
 - Prélèvement par goutte de sang sur buvard



30

Conclusions



- valeur de Pcr ou de Cyst seule est insuffisante
- estimation du DFG systématique
 - avec Pcr: souvent suffisante
 - Schwartz 2009 (k = 36,5) ou CKiDU25 chez les enfants-ados- jeunes adultes
 - EKFC
 - avec Pcr et Cyst:
 - Schwartz combinée-2012 ou CKiDU25 chez les enfants-ados- jeunes adultes
 - FAS combinée
 - avec Cyst seule: si Pcr n'est pas utilisable
- problèmes
 - formule spécifique aux nourrissons/jeunes enfants?
 - estimation de eDFG par le laboratoire? Intérêt EKFC
- mesure du DFG
 - situations à « risque rénal »
 - créatininémie non utilisable



31

merci



Université Claude Bernard



Equations basées sur Pcr : laquelle?

- valeur de Pcr ou de Cyst seule est insuffisante
- estimation du DFG systématique
 - avec Pcr:
 - Schwartz 2009 (k = 36,5)
 - souvent suffisante
 - avec Pcr et Cyst:
 - Schwartz combinée-2012
 - avec Cyst seule: si Pcr n'est pas utilisable
- problèmes
 - formule spécifique aux nourrissons/jeunes enfants?
 - estimation de eDFG par le laboratoire?



33

Et pourquoi pas une équation pour tous?

An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum

Nephrol Dial Transplant (2016) 31: 798-806

Hans Petzold¹, Lisbeth Heutz², Laurence Dabourg³, Natalie Ebert⁴, Elke Schaeffler⁵, Bjørn Olvar Erikson⁶, Toralf Melsom⁷, Edmond J. Lamb⁸, Andrew D. Rule⁹, Stephen T. Turner¹⁰, Richard J. Glomeck¹¹, Vandrai De Souza¹², Luciano Seliger¹³, Christophe Mariat¹⁴, Frank Mertens¹⁵ and Pierre Delanaye¹⁶

Annals of Internal Medicine

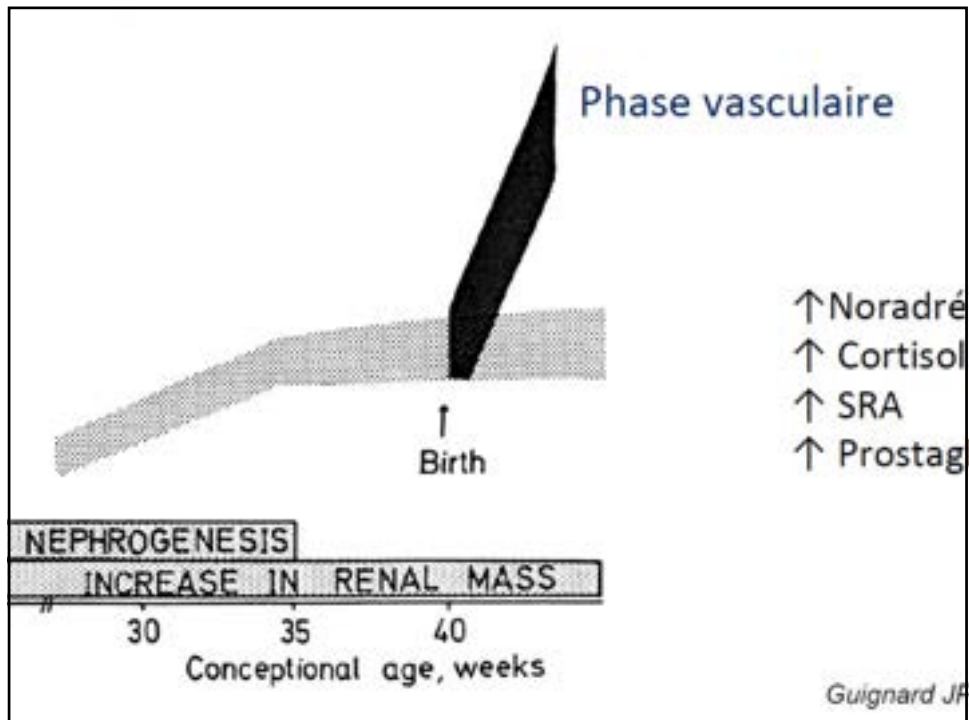
ORIGINAL RESEARCH

Development and Validation of a Modified Full Age Spectrum Creatinine-Based Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate A Cross-sectional Analysis of Pooled Data

Hans Petzold, PhD¹, Jonas Björk, PhD¹, Marie Courbillon, MD, PhD², Lionel Coudi, MD, PhD³, Natalie Ebert, MD, MPH⁴, Bjørn O. Erikson, MD, PhD⁵, K. Hani Gøtzlin, PhD⁶, Lauraline Dubourg, MD, PhD⁷, François Guillard, MD, PhD⁸, Cyril Guzmán, MD⁹, Anders Grubb, MD, PhD¹⁰, Lutz Jauchant, MD, PhD¹¹, Magne Hovde, MD, PhD¹², Nasim Kamar, MD, PhD¹³, Edmond J. Lamb, PhD¹⁴, Christophe Legendre, MD¹⁵, Karin Litman, MD¹⁶, Christophe Mariat, MD, PhD¹⁷, Toralf Melsom, MD, PhD¹⁸, Linné Rostang, MD, PhD¹⁹, Andrew D. Rule, MD²⁰, Elke Schaeffler, MD, PhD²¹, Par-Olo Sundin, MD, PhD²², Stephen Turner, MD, PhD²³, Arnd Siskamp, MD²⁴, Ulla Bang, MD, PhD²⁵, Kaja Böling-Wikman, MD, PhD²⁶, Luciano Seliger, MD, PhD²⁷, Anna Reunanen, MD, PhD²⁸, Anders Larsson, MD, PhD²⁹, Ulf Nyman, MD, PhD³⁰, and Pierre Delanaye, MD, PhD³¹

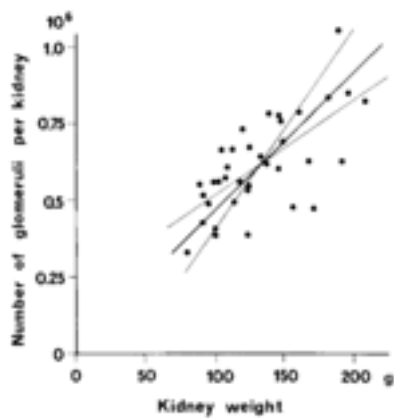


34

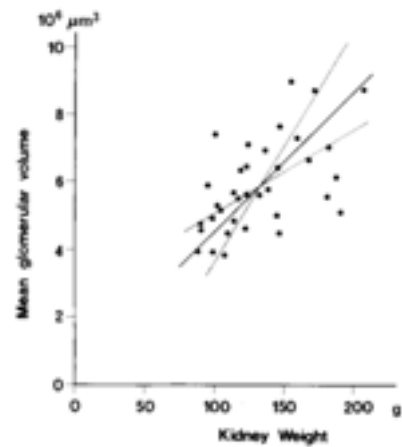


Nombre et volume des glomérules

Nombre/Fonction du poids du rein

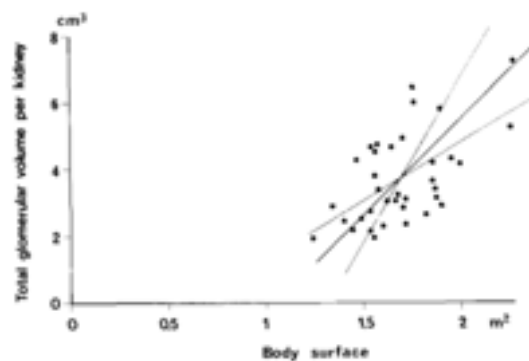


Volume/Fonction du poids du rein



Nombre et volume des glomérules

Volume /Fonction de la surface cutanée



- Corrélation entre la surface corporelle et le poids total des reins et le volume total des glomérules
- Mais pas entre le nombre de glomérules et la surface cutanée

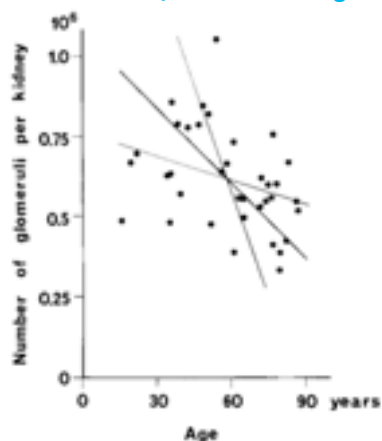
NYENGAARD JR -THE ANATOMICAL RECORD - 1992



37

Nombre de glomérules fonction de l'âge

Nombre/Fonction de l'âge



- Diminution du nombre de glomérules avec l'âge (surtout après 60 ans?)

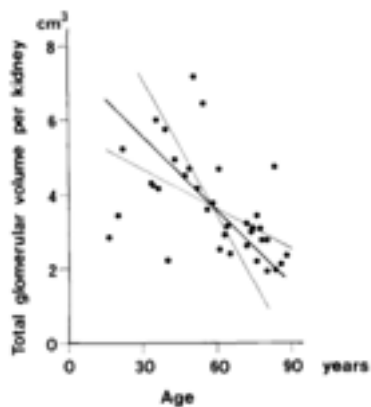
NYENGAARD JR -THE ANATOMICAL RECORD - 1992



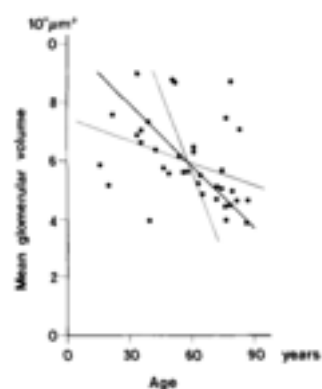
38

Nombre de glomérules fonction de l'âge

Volume total /Fonction de l'âge



Volume moy /Fonction de l'âge



- Diminution du nombre de glomérules avec l'âge (surtout après 60 ans?)
- Diminution du volume total et **du volume moyen des glomérules**

NYENGAARD JR -THE ANATOMICAL RECORD - 1992



39

Nombre de glomérules

- \cong 1 million glomérules/rein
- moyenne 617 000 (200 000–2 000 000)/rein
- Mais le nombre de glomérules est variable
 - Fonction de la SC de l'individu?
 - fonction du poids du rein
 - Diminution du nombre de glomérules
 - Poids naissance faible, prématurité, pb placentaire
 - Âge
 - ↓ nombre et du volume moyen des glomérules
 - ≠ pathologie ?

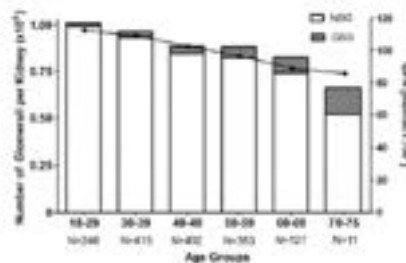


40

Nombre de glomérules

■ Biopsies au moment néphrectomie (don de rein)

- ↓ 7,3 %/10 ans du nombre glom normaux
- ↓ 3,7 %/10 ans du volume cortical
- ↑ 1,3 %/10 ans du nombre glom sclérosés
- les autres? involution probable



■ En somme

- ↓ \cong 50% des glom chez un adulte en bonne santé
- ↓ proportionnelle à ↓ du DFG
- 15% lié à la glomérulosclérose
- ↓ moindre du volume cortical
- Le volume des glomérules n'augmentent pas (pas d'hypertrophie)
- moins de demande fonctionnelle?



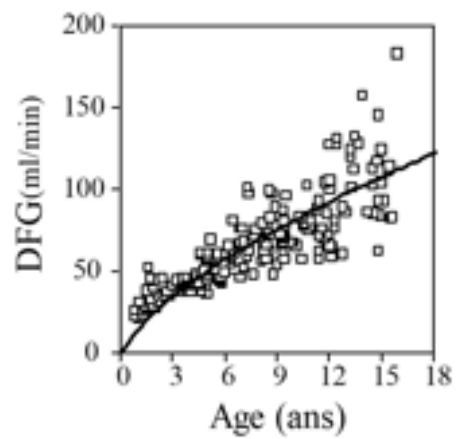
41

- Question 2 : le DFG est-il stable au cours de la vie?



42

DFG en fonction de l'âge (ml/min/1,73 m²)

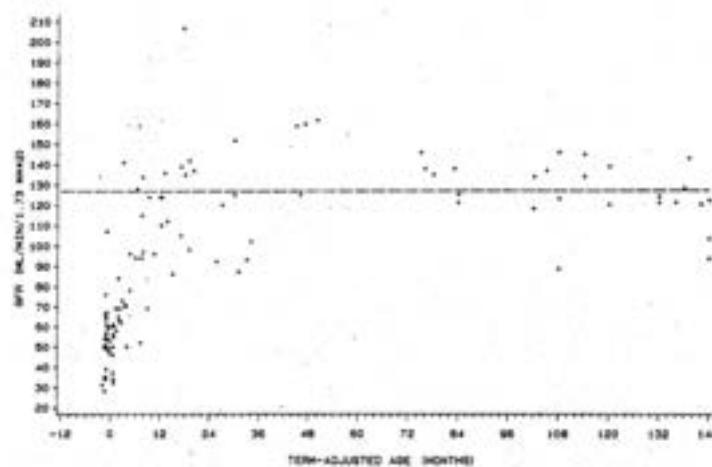


Hadj-Aissa



43

DFG en fonction de l'âge (ml/min/1,73 m²)



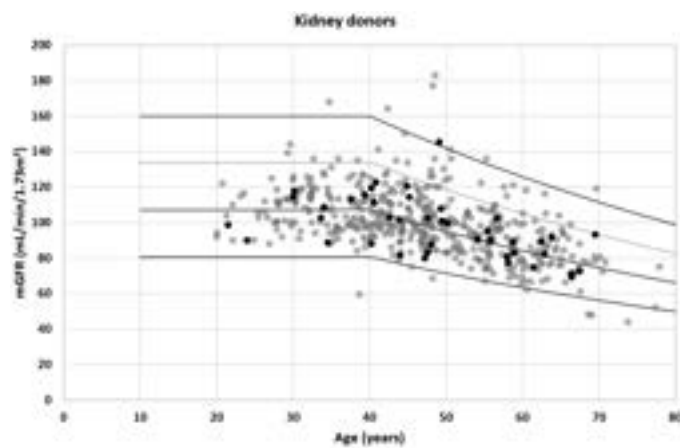
Heilbron DC, Pediatr Nephrol, 1991



44

Décroissance physiologique du DFG en fonction de l'âge

Médiane DFG = 107,3 ml/min/1.73m²

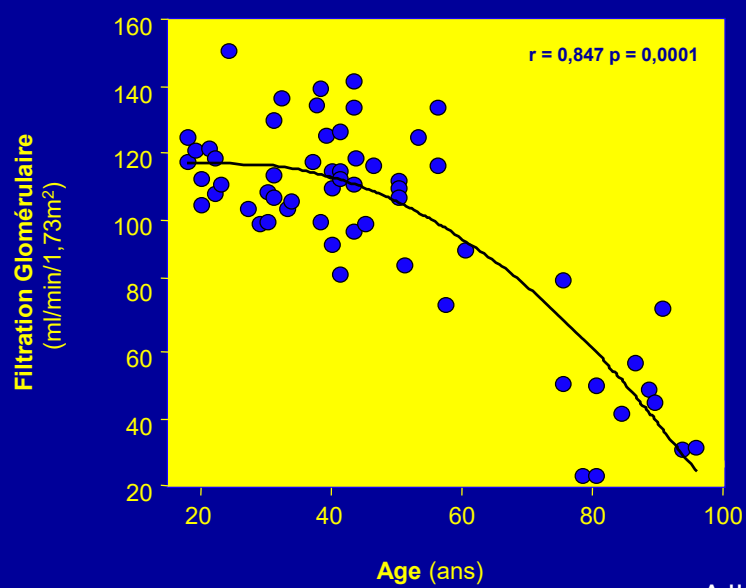


Pottel et al Clin Kidney Journal 2017



45

Décroissance physiologique de la fonction rénale



A. Hadj-Aïssa, 1994

- Question 3 : comment définir la maladie rénale chronique ?



47

Définition de la maladie rénale

- 2 manières de définir une pathologie
 - Les valeurs $< 2,5$ ou 5^{ème} percentile ou > 95 ou 97,5^{ème} percentile
 - Une anomalie associée à un mauvais pronostic
- 2 critères (KDIGO 2013)
 - Anomalie : albuminurie/ protéinurie ou autre
 - **Et/ou** diminution du DFG < 60 ml/min per $1,73m^2$ (> 3 mois)
- Arguments du seuil à 60
 - DFG normal défini à 120 ml/min/ $1,73m^2$ (Wesson en 1969)
 - $60 \cong 50\%$ de la normale
 - remis en cause : $106,7$ ml/min/ $1.73m^2$ ($104,6-108,9$ ml/min/ $1,73m^2$)
 - ↑ des risques de morbi-mortalité si DFG < 60 ml/min per $1,73m^2$

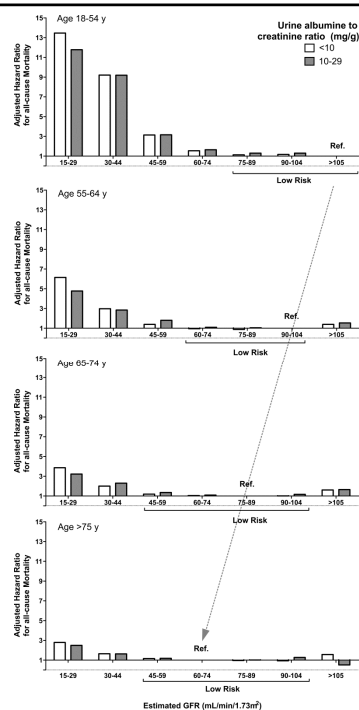


48

« hazard ratio » de mortalité

- Groupe de référence : sujets avec le risque le plus faible

- 18-54 ans : ref > 105
 - ↑ risques DFG < 75
- 55-64 ans : ref 90-104
 - ↑ risques DFG < 60
- 65-74 ans : ref 75-89
 - ↑ risques DFG < 45
- > 75 ans : ref 60-74
 - ↑ risques DFG < 75

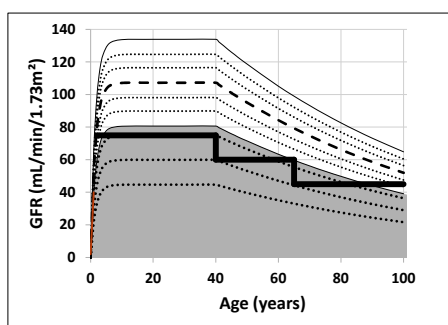


49

Définition de la maladie rénale

- Adaptation de la définition ? (Delanay JASN 2019)

- Absence d'anomalie rénale **et**
- DFG < seuil pour l'âge
 - 75 si < 40 ans
 - 60 entre 40 et 65 ans
 - 45 si > 65 ans



- Conséquences potentielles

- Diminution prévalence MRC dans population âgée mais patients « sans anomalie rénale »
- Ne pas méconnaître MRC chez jeunes < 40 ans

Delanay JASN 2019

50

En conclusion



- Diminution du DFG avec l'âge chez l'adulte « sain » sans maladie rénale associée (pas protéinurie)
- Pb : confusion entre maladie rénale et vieillissement
 - diminution du DFG sans augmentation du risque de morbi/mortalité
- Utilité de redéfinir les seuils ?
 - Mais déjà fait intuitivement par les néphrologues ?



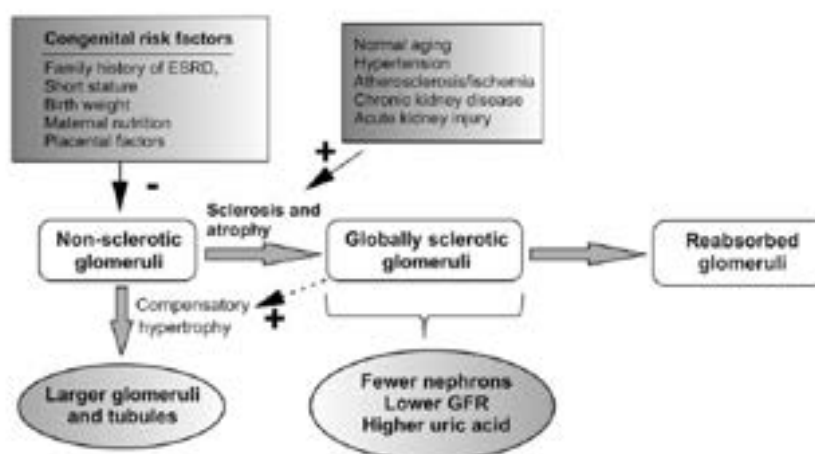
merci





53

Hypothèses



Denic A Am Soc Nephrol 28: 313–320, 2017

54