



Evaluation du risque rénal en ultra-trail : suivi de marqueurs d'atteinte rénale aiguë au cours d'une épreuve de 110 kilomètres

Charlie Touzé

► To cite this version:

Charlie Touzé. Evaluation du risque rénal en ultra-trail : suivi de marqueurs d'atteinte rénale aiguë au cours d'une épreuve de 110 kilomètres. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. hal-01932414

HAL Id: hal-01932414

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932414v1>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Charlie TOUZÉ

le 30 mars 2018

EVALUATION DU RISQUE RENAL EN ULTRA-TRAIL :

SUIVI DE MARQUEURS D'ATTEINTE RENALE AIGUE AU COURS D'UNE EPREUVE
DE 110 KILOMETRES

Examineurs de la thèse :

M. Bruno CHENUEL	Professeur	Président
M. Luc FRIMAT	Professeur	Juge
M. Mathias POUSSEL	Maître de Conférences	Juge
M. Jean-Charles VAUTHIER	Médecin généraliste	Juge et Directeur

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Président de Conseil Pédagogique : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER
Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE
Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX
Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER
Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI
Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER
François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE
Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS
Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU
Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT
Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU
Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT
Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER
Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER
Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET
Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY
Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Gilbert FAURE
Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Alain GERARD - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN
Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU
Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET - Professeur Patrick NETTER
Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT
Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN - Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD

Professeur Michel CLAUDON - Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER
Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS
Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL - Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME - Professeur Roland JAUSSAUD - Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE
OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

**44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET
NUTRITION**

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL - Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)
Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)
Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD
2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)
Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)
Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)
Docteure Isabelle THAON
3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)
Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)
Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS
2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)
Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN
4^{ème} sous-section : (Génétique)
Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)
Docteur Antoine KIMMOUN
3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)
Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA
4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)
Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE
1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)
Docteure Anne-Christine RAT
3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)
Docteure Anne-Claire BURSZTEJN
4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)
Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE
1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)
Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX - Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE
2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)
Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)
3^{ème} sous-section : (Médecine générale)
Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)
Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto
(JAPON)
Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur CHENUÉL, Président du jury de thèse

Professeur de Physiologie

Chef de service des Examens de la Fonction Respiratoire et de l'Aptitude à l'Exercice –

Médecine du Sport

Professeur Universitaire – Praticien Hospitalier

La physiologie est une discipline qui a marqué mon parcours d'étudiant. Au terme de celui-ci, voici un travail nourri de cette passion transmise.

Pour la bienveillance avec laquelle vous avez accueilli et soutenu ce projet de recherche, je vous adresse tous mes remerciements.

A Monsieur le Professeur FRIMAT, Juge de thèse

Professeur de Néphrologie

Chef de service de Néphrologie

Professeur Universitaire – Praticien Hospitalier

Merci d’avoir porté un regard éclairant sur ce travail lors de sa conception. Je suis très honoré de vous compter parmi mes juges.

A Monsieur le Docteur POUSSEL, Juge de thèse

Maître de Conférences de Physiologie

*Service des Examens de la Fonction Respiratoire et de l'Aptitude à l'Exercice – Médecine du
Sport*

Praticien Hospitalier

Ce projet de recherche n'aurait pu aboutir sans votre parrainage. Votre confiance et votre bienveillance, non sans exigence, furent des éléments structurants tout au long de ce travail.

A Monsieur le Docteur VAUTHIER, Juge et Directeur de thèse

Maître de Stage

Médecin Généraliste – Médecin du Sport

Merci de m'avoir proposé ce travail passionnant, de m'avoir accompagné et encouragé tout au long de sa réalisation.

J'ai construit mon identité de médecin à ton contact, ton sens de la pédagogie est une source d'inspiration au quotidien.

A Monsieur le Docteur Anthony LEON,

Pharmacien Biologiste

J'adresse un remerciement particulier au Docteur Anthony LEON, qui, pour les besoins de ce travail, a mis en place le dosage de la cystatine C et de la NGAL au Laboratoire de Biologie Médicale du Centre Hospitalier Emile Durkheim d'Epinal.

Anthony, ton implication et ta disponibilité furent essentielles pour concrétiser ce projet de recherche. Merci de ta générosité.

Je remercie chaleureusement les coureurs de L'INFERNAL 120 km 2017 qui ont accepté de se prêter à cette recherche. Je salue leur performance de trailers.

Au Docteur Patrick PETON, Chef de service de l'Unité d'Hospitalisation Sécurisée Interrégionale (UHSI) et président du Comité de Protection des Personnes (CPP) Est III : Vos conseils furent précieux lors de la mise en place de ce projet.

Au Professeur Nathalie THILLY, PU-PH Epidémiologie et Santé Publique, Responsable médicale de l'Unité d'Investigation Clinique (UIC) de la Plateforme d'Aide à la Recherche Clinique (PARC - CHRU Nancy) : Votre aide m'a permis d'aborder sereinement les aspects méthodologiques et statistiques de ce travail, merci de votre disponibilité.

Aux Docteurs Julie RENAUD-PORTA, Sandra DIDIER et Flavien GERDOLLE : Vous avez été formidables lors des inclusions.

Au Docteur Maxime SCHWARTZ : Tes qualités de rabatteur ont été décisives.

Aux Docteurs Pierre RENAUD, Maxime SCHWARTZ et Gwenaël ANDRIEU ; aux infirmières qui ont réalisé les prélèvements, Anne-Elodie ANTOINE, Lucile CUNAT, Lucile FLAGEOLLET, Charlotte GONZALES, Carole TRAVÉ, Delphine XOLIN et Justine SOUILLART : Vous avez réalisé un vrai petit miracle le samedi matin du départ. Merci de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de participer à cette étude. Un grand merci à Laurence MICLO qui a assuré la coordination de cette excellente équipe.

Aux organisateurs de L'INFERNAL Trail des Vosges et aux bénévoles qui nous ont apporté leur aide : Merci de votre accueil incroyable, de votre soutien matériel et logistique. Mention spéciale aux speakers dont l'aide fut précieuse sur la ligne d'arrivée.

A la Direction du Centre Hospitalier Emile Durkheim d'Epinal : Merci d'avoir soutenu ce projet de recherche et d'avoir accordé le financement des analyses biologiques.

A la Direction de la Recherche et de l'Innovation (DRI) du CHRU de Nancy, en particulier Madame Marjorie STARCK, Chef de projet, et Madame Amélie AMIOT, Attachée de recherche clinique : Merci d'avoir rendu ce projet possible et de nous avoir accompagné tout au long de sa mise en œuvre.

A ma famille et mes amis pour leur soutien
A Circé pour sa ponctualité

Serment d'Hippocrate

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES	18
1. INTRODUCTION	19
1.1 Justification scientifique	19
1.1.1 Approche fonctionnelle	20
1.1.2 Approche Lésionnelle	22
1.2 Objectifs de l'étude	24
1.3 Données de la littérature.....	24
2. MATERIEL ET METHODE	26
2.1 Méthodologie de la recherche	26
2.2 Population étudiée	26
2.3 Description de l'épreuve sportive	26
2.4 Recrutement des sujets	26
2.5 Suivi des sujets.....	28
2.6 Critères d'évaluation	29
2.6.1 Critère d'évaluation principal	29
2.6.2 Critères d'évaluation secondaires	29
2.7 Méthodes de mesure	30
2.8 Analyse statistique.....	31
3. RESULTATS.....	32
3.1 Population de l'étude	32
3.2 Données et résultats obtenus	34
3.2.1 Déroulement de la course et déviations au protocole	34
3.2.2 Evolution du débit de filtration glomérulaire	35
3.2.3 Prévalence de l'insuffisance rénale aiguë.....	36
3.2.4 Prévalence de l'atteinte rénale structurelle	36

3.3	Analyse de sensibilité per protocole	38
3.3.1	Population d'analyse per protocole.....	38
3.3.2	Evolution du débit de filtration glomérulaire	39
3.3.3	Prévalence de l'insuffisance rénale aiguë.....	40
3.3.4	Prévalence de l'atteinte rénale structurelle	41
4.	DISCUSSION	42
4.1	Résultats clés	42
4.2	Limitations et biais.....	42
4.2.1	Echantillonnage.....	42
4.2.2	Données manquantes	43
4.2.3	Critère d'évaluation principal	43
4.2.4	Critère d'évaluation secondaire	44
4.2.5	Méthodes de mesure.....	45
4.3	Interprétation des résultats.....	46
4.4	Validité externe	47
4.5	Cohérence externe	48
5.	CONCLUSION	49
6.	REMERCIEMENTS.....	50
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	51
	ANNEXE A : NOTE D'INFORMATION AUX INSCRITS	56
	ANNEXE B : AVIS DU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES	57
	ANNEXE C : AUTO-QUESTIONNAIRE – VISITE D'INCLUSION	59
	ANNEXE D : CHRONOLOGIE DE LA RECHERCHE	60

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration
CVa	Coefficient de variation analytique
CVi	Coefficient de variation intra-individuelle
DFG	Débit de filtration glomérulaire
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
IM	Intramusculaire
IMC	Indice de masse corporelle
IRA	Insuffisance rénale aiguë
ITT	Intention de traiter
IV	Intraveineuse
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
NGAL	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
PP	Per protocole
RCV	Reference change value
<i>uNGAL/uCr</i>	Rapport de la NGAL sur la créatinine urinaire

1. INTRODUCTION

1.1 Justification scientifique

Un trail, tel que défini par la fédération française d'athlétisme, est une course pédestre en milieu naturel dont la distance est supérieure à celle d'un marathon (42 km). Le terme ultra-trail désigne les épreuves de plus de 80 km. En France, la pratique du trail connaît un essor important depuis plus de dix ans. En 2014, 2500 épreuves de trail ont été organisées sur le territoire, soit 16 fois plus qu'en 2003, et 900 000 personnes ont participé à au moins une course au cours de l'année (1).

L'automédication des trailers est une conduite dopante fréquemment observée à l'entraînement comme en compétition (2). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) figurent parmi les traitements les plus utilisés, principalement à visée préventive ou curative des douleurs ostéo-articulaires (2).

Il est bien établi que les spécialités de cette classe thérapeutique sont pourvoyeuses d'insuffisance rénale aiguë (IRA), en particulier dans les situations d'hypoperfusion rénale (mécanisme d'IRA fonctionnelle ou pré-rénal) (3).

Des cas d'IRA sévère ont été rapportés chez des coureurs, par ailleurs en bonne santé, lors d'épreuves d'ultra-endurance(4,5). Dans plus de deux tiers des cas, on retrouve la notion d'une prise d'AINS avant ou pendant l'épreuve (4). L'effort prolongé crée-t-il les conditions préalables à la survenue d'un accident médicamenteux ?

En physiologie de l'effort, il est classique de décrire une redistribution des débits vasculaires locaux : augmentation du débit au niveau musculaire et cutané, diminution du débit splanchnique et rénal. Dans une certaine mesure, la fonction rénale est néanmoins préservée par la mise en jeu de mécanismes adaptatifs visant à maintenir le débit de filtration glomérulaire (DFG) (6,7). Qu'en est-il dans le cas particulier des courses d'ultra-endurance ?

En dehors de toute prise d'AINS, existe-il une altération de la fonction rénale en ultra-trail ? Si tel était le cas, cela constituerait un message fort qui permettrait de renforcer les mesures de lutte contre l'automédication par AINS lors de ce type d'épreuve :

- information des coureurs, en particulier lors du certificat de non contre-indication à la pratique sportive ;
- interdiction de l'automédication des coureurs lors de ce type d'épreuve.

Cette question fait l'objet d'une première approche, dite fonctionnelle.

Par ailleurs, existe-il une souffrance tissulaire rénale lors de ces épreuves ? Cela fait l'objet d'une seconde approche, dite lésionnelle.

1.1.1 Approche fonctionnelle

Cette première approche vise à déterminer s'il existe une diminution du DFG entre le début et la fin d'un ultra-trail, en l'absence de prise d'AINS. Il s'agit également de déterminer si les coureurs en fin de trail présentent une IRA selon les critères de la classification RIFLE (8). Cette classification proposée en 2004 par le groupe *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) définit 3 stades de sévérité croissante : *Risk*, *Injury* et *Failure*. Ces stades sont définis sur la base de l'augmentation de la créatininémie, la diminution du DFG ou de la diurèse (figure 1).

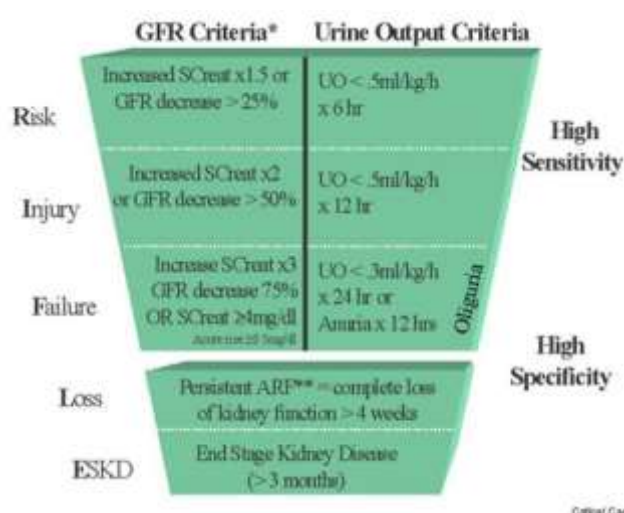


Figure 1. Classification RIFLE de l'insuffisance rénale aiguë, proposée par le groupe ADQI en 2004 (8)

L'évaluation de la diurèse des coureurs en fin d'épreuve étant difficilement réalisable, les critères basés sur la diminution du débit urinaire n'ont pas été utilisés.

Il existe plusieurs travaux ayant étudié l'évolution de marqueurs de la fonction rénale lors de courses d'ultra-endurance, montrant une élévation significative de la créatininémie (9-12). Par ailleurs, différentes études mettent en évidence des signes de lyse musculaire d'effort lors de telles épreuves (10-15). Or, la créatinine est un composé issu de la déshydratation spontanée de la créatine (16), une substance azotée essentiellement présente au niveau musculaire.

L'existence d'une lyse musculaire induite à l'exercice pose donc la question de la pertinence de la créatininémie comme marqueur de la fonction rénale dans le contexte très spécifique des courses d'ultra-endurance. En effet, la libération de créatine musculaire pendant l'effort pourrait être responsable de l'élévation de la créatininémie indépendamment d'une réduction du DFG. Dès lors, nous proposons l'utilisation d'un autre marqueur endogène de fonction rénale, dont la concentration plasmatique est beaucoup moins dépendante de la masse maigre que la créatinine : la cystatine C (17,18).

La cystatine C est un peptide de 13 kDa appartenant à la superfamille des inhibiteurs de la cystéine-protéase et produit par toutes les cellules nucléées de l'organisme. Elle est codée par un gène de ménage (*housekeeping gene*), c'est-à-dire un gène exprimé de façon constitutive et non régulée, ce qui est l'argument classique étayant la constance de sa production (19).

Au niveau rénal, la molécule est librement filtrée au niveau glomérulaire puis réabsorbée et catabolisée, mais n'est pas sécrétée au niveau tubulaire. Le débit de filtration glomérulaire est ainsi le principal déterminant de la cystatinémie, expliquant l'intérêt de cette molécule comme marqueur endogène de fonction rénale (19).

Certains facteurs extra-rénaux influencent la cystatinémie et doivent être pris en considération. Il s'agit en particulier de l'âge, du genre, de l'existence d'une corticothérapie ou d'une dysthyroïdie (19).

La cystatine C est un marqueur performant pour le diagnostic d'IRA, avec une aire sous la courbe ROC (*Receiver Operating Characteristic*) globale de 0,89 selon une méta-analyse publiée en 2017 (20). En cas de baisse brutale du DFG, l'élévation de la cystatinémie permettrait un diagnostic précoce d'IRA, 24 à 48 heures avant l'élévation de la créatininémie (21). Sa demi-vie de 2 heures, plus courte que celle de la créatinine (4 heures), pourrait expliquer cette élévation précoce (22).

Il n'existe pas de standardisation internationale du dosage de la cystatinémie (19), ni de seuil consensuel validé à grande échelle pour le diagnostic d'IRA (20). En revanche, le DFG peut être estimé à partir de la cystatinémie en utilisant l'équation CKD-EPI cystatine C, dont les performances sont similaires à celles de l'équation CKD-EPI créatinine en terme de biais et de précision par rapport au DFG mesuré (23).

Le premier stade de l'IRA, dénommé *Risk* par le groupe ADQI, peut être identifié par une diminution du DFG comprise entre 25 et 50% (figure 1). Nous proposons de mesurer la cystatinémie et de calculer le DFG CKD-EPI cystatine C au départ et à l'arrivée de la course.

L'objectif est de mesurer la variation du DFG entre le début et la fin de l'épreuve, et de décrire la prévalence de d'IRA stade *Risk*.

1.1.2 Approche Lésionnelle

Une seconde approche, basée sur la détection précoce de lésions rénales, serait également très instructive. En effet, on présume aisément l'existence d'une diminution du DFG dans un contexte de diminution de la perfusion rénale à l'effort prolongé (mécanisme d'IRA pré-rénale). Il s'agirait alors d'une baisse transitoire de fonction, correspondant à un mécanisme d'adaptation à l'effort, sans atteinte rénale organique. Dès lors, il serait intéressant de rechercher l'apparition d'une atteinte rénale structurelle, afin de différencier une situation purement adaptative d'un processus lésionnel débutant. A ce titre, nous proposons l'utilisation d'un biomarqueur urinaire de lésions tubulaires rénales : la *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL).

Il s'agit d'une protéine de 25 kDa, synthétisée de façon physiologique par de nombreux tissus (24). Il existe une sécrétion rénale basale au niveau du néphron distal, responsable d'une excrétion urinaire de NGAL à faible concentration (25). La NGAL circulante est librement filtrée puis efficacement réabsorbée par endocytose au niveau du tubule proximal. En situation physiologique, la NGAL d'origine extra-rénale n'est présente qu'en faible quantité dans les urines (25).

La NGAL est largement surexprimée par les cellules de l'épithélium tubulaire en réponse à l'apparition de lésions rénales d'origine ischémique ou toxique (néphrotoxicité au cisplatine) (25,26). Elle est synthétisée au niveau de l'anse de Henlé et des tubules collecteurs, puis sécrétée dans la lumière tubulaire avec pour conséquence l'élévation de sa concentration urinaire (25,27).

En cas de lésions tubulaires proximales, le défaut de réabsorption de la NGAL filtrée est également à l'origine de l'élévation de sa concentration urinaire (27).

A diurèse constante, l'élévation de la concentration urinaire en NGAL signe donc l'existence de lésions rénales : surexpression au niveau tubulaire distal et/ou défaut de réabsorption au niveau tubulaire proximal.

L'IRA pré-rénale résulte d'une diminution de la pression de perfusion des reins. Contrairement aux atteintes rénales organiques, il n'existe pas de lésions cellulaires observables. Les différents travaux réalisés sont largement en faveur de l'absence

d'élévation de la NGAL urinaire dans cette situation et témoignent de la spécificité de ce marqueur vis à vis de l'existence de lésions rénales (28-30).

Nous recherchons l'apparition d'une atteinte rénale structurelle entre le début et la fin de l'épreuve. Cela implique de montrer une élévation de la concentration urinaire en NGAL, indépendamment d'une diminution de la diurèse. En situation d'ultra-endurance, une diminution importante de la diurèse des coureurs est prévisible. Afin de prendre en compte la variation de concentration des urines, nous choisissons de rapporter la NGAL à la concentration urinaire en créatinine ($uNGAL/uCr$).

Pour juger du caractère significatif ou non de l'élévation du marqueur chez un individu, nous proposons l'utilisation d'un seuil critique appelé *Reference Change Value* (RCV).

La notion de RCV correspond au taux d'évolution que doit connaître un biomarqueur, entre deux mesures chez un même individu, pour être supérieur au bruit biologique et analytique avec une probabilité de 95%. Il est calculé à partir des coefficients de variation intra-individuelle (CVi) et analytique (Cva) selon la formule suivante :

$$RCV = Z \times \sqrt{2} \times \sqrt{Cva^2 + CVi^2}.$$

Z est le nombre de déviations standards correspondant au risque d'erreur choisi (31). En considérant un risque alpha de 5%, $Z = 1,96$ dans le cas d'un test bilatéral et $Z = 1,65$ dans le cas d'un test unilatéral. Le CVi du rapport ($uNGAL/uCr$) est de 88% d'après les mesures effectuées chez des sujets sains par Delanaye et al. (32). Le Cva est propre à la technique de dosage utilisée. Il s'agit d'une donnée fournie par le laboratoire de biologie.

Chez un même individu, lorsque la variation d'un biomarqueur entre deux mesures est supérieure à la RCV, la probabilité qu'un changement ait eu lieu au-delà du bruit biologique et analytique est supérieure à 95%.

1.2 Objectifs de l'étude

Objectif principal : Mesurer la variation du DFG entre le début et la fin d'une course d'ultra-endurance, en l'absence de prise d'AINS. L'hypothèse associée à cet objectif est qu'il existe une diminution du DFG entre le début et la fin de l'épreuve.

Les objectifs secondaires :

1. décrire la prévalence de l'IRA en fin d'épreuve, et de ses différents stades selon la classification RIFLE (figure 1) ;
2. décrire la prévalence de l'atteinte rénale structurelle en fin d'épreuve.

1.3 Données de la littérature

Nous avons interrogé la base de données MEDLINE via l'interface PubMed en utilisant les équations de recherche suivantes :

- ((marathon) OR ultramarathon) AND ((renal function) OR acute kidney injury) NOT case report : 69 résultats en novembre 2017 ;
- ((marathon) OR ultramarathon) AND ((cystatin C) OR NGAL) : 5 résultats en novembre 2017.

Le tableau 1 regroupe l'ensemble des résultats pertinents au regard des objectifs que nous avons définis (9,10,33-40). Nous avons retrouvé 9 publications décrivant la prévalence de l'IRA au terme d'une épreuve d'endurance (marathon, trail ou ultra-trail) ; celle-ci est comprise entre 30,3% et 84,6%.

Dans le domaine de l'ultra-trail, nous n'avons retrouvé aucune publication utilisant la cystatine C comme marqueur de fonction rénale, ni d'étude utilisant la NGAL comme marqueur d'atteinte lésionnelle.

Tableau 1. Résumé des résultats de 10 études concernant l'évolution de la fonction rénale lors de courses d'endurance : marathon, trail et ultra-trail						
Référence	Type d'épreuve sportive	Effectif	Marqueur utilisé	Critères d'IRA utilisés	Prévalence de l'IRA en fin d'épreuve [%]	Éléments complémentaires* Pays - Conditions climatiques
Mingels et al. 2009 (33)	Marathon	70	Cr	–	–	Diminution moyenne du DFGe (MDRD) : 30% ($p < 0,001$) ; Pays-Bas Augmentation moyenne de la Cr : 53% ($p < 0,001$) ; Température maximale de 23,4°C, vent < 14 m/s Augmentation moyenne de la Cys : 34% ($p < 0,001$)
McCullough et al. 2011 (34)	Marathon	25	Cr	AKIN	40 stade I / 0 stade II et III	Cys médiane plus élevée en fin de course ($p = 0,001$) ; Etats-Unis Augmentation de la uNGAL de 8,2 ng/ml $\pm$ 4 à 47 ng/ml $\pm$ 28,6 ($p < 0,0001$)
Lippi et al. 2012 (09)	Trail de 60 km	16	Cr	RIFLE	38	Diminution médiane du DFGe (MDRD) : 31% [14 ; 44] ; Italie uNGAL x 7,7 [1,9 ; 37,3] ; Température de 6 à 8°C uNGAL/uCr x 2,9 [1,6 ; 25,8] humidité de 54 à 87%
Hoffman et al. 2013 (35)	Ultra-trail de 161 km	150	Cr	RIFLE	29 Risk / 4 Injury	Cr basale estimée et non mesurée Etats-Unis
Lipman et al. 2014 (36)	3 étapes lors de 3 ultra-trails (étapes de 40 à 80 km)	30	Cr	RIFLE	55 - 80	Mongolie/Sahara/Namibie
Hewing et al. 2015 (37)	Marathon	167	Cys	RIFLE (diminution du DFG)	30,3 Risk / 8,4 Injury	Diminution significative du DFGe Cys ($p < 0,001$) ; Allemagne DFGe médian avant la course : 125,1 ml/min DFGe médian à l'arrivée : 93,7 ml/min ; Equation utilisée : DFGe (ml/min) = 74,835 / cystatine C (mg/l)^{1,333}
Hou et al. 2015 (10)	100 km sur stade	26	Cr	AKIN	69,2 stade I / 15,4 stade II	Taïwan
Lipman et al. 2016 (38)	3 étapes lors de 4 ultra-trails Étape 1 : 40 km Étape 3 : 40 km Étape 5 : 80 km	128	Cr	RIFLE	43,8 Risk / 18,8 Injury 47,7 Risk / 32 Injury 48,4 Risk / 28,1 Injury	Cr basale estimée et non mesurée Jordanie/Chili/Mongolie
Hoffman et al. 2016 (39)	Ultra-trail de 161 km, (revue sur plusieurs éditions)	627	Cr	RIFLE	36,2	Cr basale estimée et non mesurée Etats-Unis
Mansour et al 2017 (40)	Marathon	22	Cr	AKIN	82	uNGAL la veille du départ (ng/ml) : 8 [4,15 ; 30,48] uNGAL à l'arrivée (ng/ml) : 37,64 [19,03 ; 84,61] ; L'usage d'un AINS 48 heures avant l'épreuve constituait un critère d'exclusion Etats-Unis

* Les résultats présentés correspondent à la différence entre deux mesures, effectuées avant le départ et à l'arrivée de l'épreuve sportive en question. Les variables quantitatives sont présentées comme suit : moyenne $\pm$ écart-type, médiane [premier quartile ; troisième quartile].

AKIN : anti-inflammatoires non stéroïdiens, AKIN : the Acute Kidney Injury Network, DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé, Cr : créatininémie, Cys : cystatinémie, IRA : insuffisance rénale aiguë,

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease, uCr : concentration urinaire en créatinine, uNGAL : concentration urinaire en neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

2. MATERIEL ET METHODE

2.1 Méthodologie de la recherche

Il s'agit d'une étude prospective de physiologie, descriptive, monocentrique, non randomisée, non contrôlée.

2.2 Population étudiée

La population cible est celle des coureurs d'ultra-trail, participant à des épreuves d'au moins 120 km.

La population source est celle des personnes inscrites à L'INFERNAL 120 km 2017, ayant retiré leur dossard.

2.3 Description de l'épreuve sportive

Nous avons suivi une cohorte de sujets participant à L'INFERNAL 120 km 2017¹, un ultra-trail parcourant le massif des Vosges. Les coureurs prenaient le départ à 6 heures du matin et disposaient de 30 heures pour terminer le parcours. Le dénivelé positif s'élevait à 5700 m. Les conditions climatiques étaient les suivantes : températures de 8,6°C à 11,1°C, 8 mm de précipitations sur 24 heures, humidité relative de 89 à 99%, rafales de vent jusqu'à 46,7 km/h (41). Chaque coureur emportait une réserve hydrique d'un litre au minimum. Le parcours comportait 8 points de ravitaillement pour l'hydratation et l'alimentation des coureurs.

2.4 Recrutement des sujets

L'âge requis pour participer à l'épreuve sportive était de 20 ans. Les coureurs devaient s'inscrire au préalable sur internet puis retirer leur dossard sur le lieu de la manifestation sportive, au cours des 48 heures précédant le départ.

Quatre semaines avant la course, une note d'information concernant l'étude (annexe A) était envoyée par courrier électronique à tous les inscrits. Un nouvel envoi était réalisé après clôture des inscriptions, à destination des 224 coureurs engagés.

¹En 2016, lors de la première édition de cette épreuve, les organisateurs affichaient une distance de 110 km. En 2017, après révision du tracé, la distance a été réévaluée à 120 km.

Au moment du retrait des dossards, les coureurs recevaient une information complète sur l'organisation de la recherche. Les coureurs étaient informés que leur participation à l'étude impliquait l'interdiction des traitements suivants :

- AINS par voie orale, rectale, intramusculaire (IM), intraveineuse (IV) et cutanée. En effet, les AINS réduisent la capacité du système rénal à maintenir le DFG en cas de diminution du débit sanguin rénal (3). Ils pourraient donc être responsables d'une diminution du DFG, supérieure à celle observée en situation physiologique d'ultra-endurance ;
- corticoïdes par voie orale, rectale, IM, IV, cutanée et inhalée. En effet, les corticoïdes augmentent la production cellulaire de cystatine C (42).

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- coureur inscrit au départ de L'INFERNAL 120 km 2017, en possession de son dossard ;
- âge supérieur à 20 ans ;
- personne ayant reçu l'information complète sur l'organisation de la recherche et ayant signé son consentement éclairé ;
- personne affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime.

Les critères de non-inclusion étaient les suivants :

- personnes visées aux articles L. 1121-5 à L. 1121-8, L1122-2 et L. 1122-1-2 du code de la santé publique ;
- traitement chronique comprenant un ou plusieurs médicaments modifiant le fonctionnement du système rénine-angiotensine-aldostérone : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, antagonistes du récepteur de l'aldostérone ;
- traitement chronique comprenant un ou plusieurs médicaments diurétiques (diurétiques de l'anse ou thiazidiques) ;
- traitement chronique comprenant un anti-coagulant ;
- prise d'AINS par voie orale, rectale, IM ou IV, dans les 3 jours qui précèdent le départ (5 fois la demi-vie plasmatique de NAPROXENE 550 mg, fixée à 14 heures)(43) ;
- prescription médicale établissant la nécessité de prendre un traitement par AINS par voie orale, rectale, IM, IV ou cutanée pendant l'épreuve ;
- prise de corticoïdes par voie orale, rectale, IM ou IV, dans les 7 jours précédant le départ (5 fois la demi-vie biologique de PREDNISOLONE, fixée à 36 heures au plus)(44).

- injection locale de corticoïdes dans les 14 jours qui précèdent le départ (plus de 5 fois la demi-vie biologique de CORTIVAZOL fixée à 60 heures)(44) ;
- traitement de fond comprenant un dermocorticoïde de classe forte ou très forte, utilisé sur une surface cutanée étendue ;
- traitement de fond comprenant un corticoïde inhalé ;
- autorisation d'usage thérapeutique d'un corticoïde par voie orale, rectale, IM ou IV pendant l'épreuve ;
- dysthyroïdie non équilibrée (influence des hormones thyroïdiennes sur la production cellulaire de cystatine C)(45) ;
- maladie rénale chronique connue du sujet (surexpression de NGAL avec élévation de sa concentration urinaire en cas de maladie rénale chronique en progression)(46) ;
- maladie inflammatoire chronique intestinale connue du sujet, maladie de Crohn ou recto-colique hémorragique (surexpression de NGAL)(47).

Il n'y avait pas de nombre minimum de sujets à inclure. Les sujets volontaires et éligibles pour participer à l'étude signaient un formulaire de consentement éclairé. Le protocole de l'étude a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest IV en juin 2017 (annexe B).

2.5 Suivi des sujets

Lors de la visite d'inclusion, les sujets inclus répondaient à un auto-questionnaire concernant leur pratique sportive (annexe C) : poids, taille, nombre d'années de pratique du trail, nombre de trails et d'ultra-trails terminés au cours des 3 dernières années, nombre d'heures d'entraînement par semaine lors de la préparation, nombre de kilomètres parcourus par semaine lors de la préparation, prise d'AINS par voie orale, rectale, IM ou IV au cours des 3 jours qui précèdent le départ, prise de corticoïdes par voie orale, rectale, IM ou IV au cours des 7 jours qui précèdent le départ, injection locale de corticoïdes au cours des 14 jours qui précèdent le départ.

Au départ (temps 1) et à l'arrivée de l'épreuve (temps 2), les sujets étaient reçus au poste médical présent sur le site de la manifestation sportive. A chaque visite, un prélèvement sanguin veineux et le recueil d'un échantillon d'urines étaient réalisés. La prise d'un traitement interdit par le protocole était systématiquement recherchée par interrogatoire. Au temps 1, les prélèvements étaient réalisés au cours des deux heures précédant le départ de l'épreuve. Au temps 2, il était demandé aux coureurs de se présenter au poste médical

après franchissement de la ligne d'arrivée, ou, en cas d'abandon, à leur retour sur le lieu de la manifestation sportive.

Dans l'idéal, le prélèvement sanguin au temps 2 était réalisé moins de 20 minutes après l'arrêt de l'effort, et l'échantillon urinaire, constitué à partir des premières urines émises après l'arrêt de l'effort. Les prélèvements étaient réalisés quelles qu'aient été les déviations au protocole de recherche (prise d'AINS et/ou de corticoïdes, abandon d'épreuve, conditions optimales de réalisation des prélèvements non respectées).

2.6 Critères d'évaluation

2.6.1 Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal est la différence de DFG entre le début et la fin de l'épreuve sportive. Le DFG est estimé à l'aide de l'équation CDK-EPI cystatine C (23), qui prend en compte l'âge, le genre et la cystatinémie.

$$\begin{aligned} DFG_{CKD-EPI \text{ cystatine C}} (ml/min/1.73m^2) \\ = 133 \times \min(Cys/0.8, 1)^{-0.499} \times \max(Cys/0.8, 1)^{-1.328} \times 0.996^{Age} [\\ \times 0.932 \text{ si genre féminin}] \end{aligned}$$

où *Cys* est la cystatinémie, *min* est la plus petite valeur entre *Cys*/0.8 et 1, et *max* est la plus grande valeur entre *Scys*/0.8 et 1.

Le DFG a également été estimé à l'aide de l'équation CKD-EPI créatinine (48), de façon à permettre la comparaison avec les résultats issus de la littérature (tableau 1).

2.6.2 Critères d'évaluation secondaires

Les critères d'évaluation secondaires sont les suivants :

1. pourcentage de sujets correspondant à chaque stade de la classification RIFLE (figure 1) :
 - pourcentage de sujets dont le taux de variation du DFG est < -25% (*Risk*),
 - pourcentage de sujets dont le taux de variation du DFG est < -50% (*Injury*),
 - pourcentage de sujets dont le taux de variation du DFG est < -75% (*Failure*).

$$\text{Taux de variation du DFG (\%)} = \frac{\text{DFG arrivée} - \text{DFG départ}}{\text{DFG départ}} \times 100$$

le DFG étant estimé à l'aide de l'équation CKD-EPI cystatine C (23).

La prévalence de l'IRA en fin d'épreuve a également été déterminée suivant les critères de la classification RIFLE (figure 1) : $\geq 1,5 \times$ créatininémie basale et/ou diminution du DFG > 25%, le DFG étant estimé par l'équation CKD-EPI créatinine (48).

2. pourcentage de sujets dont le taux de variation du rapport ($uNGAL/uCr$) est supérieur à la RCV.

$$\begin{aligned} \text{Taux de variation } uNGAL/uCr (\%) \\ = \frac{(uNGAL/uCr \text{ arrivée}) - (uNGAL/uCr \text{ départ})}{(uNGAL/uCr \text{ départ})} \times 100 \end{aligned}$$

où $uNGAL$ est la concentration urinaire en neutrophil gelatinase-associated lipocalin et uCr est la concentration urinaire en créatinine.

La RCV du rapport ($uNGAL/uCr$) a été calculée à partir de l'équation suivante :

$$RCV = Z \times \sqrt{2} \times \sqrt{CVa^2 + CVi^2} \quad (31).$$

Le risque alpha choisi est de 5%. L'objectif étant d'identifier une élévation du marqueur entre deux mesures, nous avons employé la valeur de Z correspondant à un test unilatéral : 1,65. Le CVi retenu est celui mesuré par Delanaye et al. : 88% (32). Le CVa a été déterminé par le laboratoire de biologie, par la répétition de la mesure sur un même échantillon urinaire.

2.7 Méthodes de mesure

Les prélèvements sanguins étaient réalisés sur tubes héparinés. Initialement, les échantillons biologiques étaient stockés sur le lieu de prélèvement à une température comprise entre 2°C et 8°C. A l'issue de chaque période du suivi, les échantillons étaient transportés au laboratoire de biologie médicale du Centre Hospitalier Emile Durkheim à Epinal (20 minutes de transport non réfrigéré). Après centrifugation du sang hépariné, les échantillons plasmatiques et urinaires étaient stockés à -80°C. La cystatine C plasmatique est stable 48 heures à 25°C et une semaine à 4°C (49). La NGAL urinaire est stable 48 heures à 25°C et 48 heures entre 2 et 8°C (50).

La concentration plasmatique en cystatine C a été mesurée par une méthode immuno-turbidimétrique réalisée sur Cobas® 6000 c501 (CVa = 9,6%). La concentration urinaire en NGAL a été mesurée par une méthode ELISA sur microplaque (Human NGAL ELISA kit 036, Bioporto Diagnostics®), réalisée manuellement. Les concentrations plasmatiques et urinaires en créatinine ont été mesurées par une méthode enzymatique réalisée sur Cobas® 6000 c501 (CVa = 1,7% et 1,0% respectivement).

2.8 Analyse statistique

Les variables quantitatives sont présentées sous forme de médianes [1^{er} quartile ; 3^e quartile]. Les variables catégorielles sont présentées sous la forme d'effectifs et de pourcentages. Le test des rangs signés de Wilcoxon (test bilatéral) a été utilisé pour la comparaison des données appariées (paramètres biologiques au départ et à l'arrivée de la course). Le test de la somme des rangs de Wilcoxon (test bilatéral) a été utilisé pour la comparaison de groupes indépendants. Le seuil de signification choisi est le suivant : $p < 0,05$.

L'analyse des données a été réalisée en intention de traiter (ITT). Une analyse de sensibilité per protocole (PP) a également été réalisée, excluant les personnes suivantes :

- sujets ayant pris un traitement AINS et/ou corticoïde ;
- sujets n'ayant pas terminé l'épreuve sportive ;
- sujets pour lesquels les prélèvements n'ont pas été réalisés dans les conditions définies.

3. RESULTATS

3.1 Population de l'étude

Les données fournies par les organisateurs de L'INFERNAL 120 km 2017 indiquent que 214 coureurs ont pris le départ de la course, dont 13 femmes (6,1%). 56 coureurs n'ont pas terminé l'épreuve (26,1% des partants). Concernant l'étude, 66 coureurs ont été inclus au moment du retrait des dossards, dont une femme (1,5%). Au sein de cet échantillon, 15 coureurs n'ont pas terminé l'épreuve (22,7%).

Figure 2. Diagramme de flux

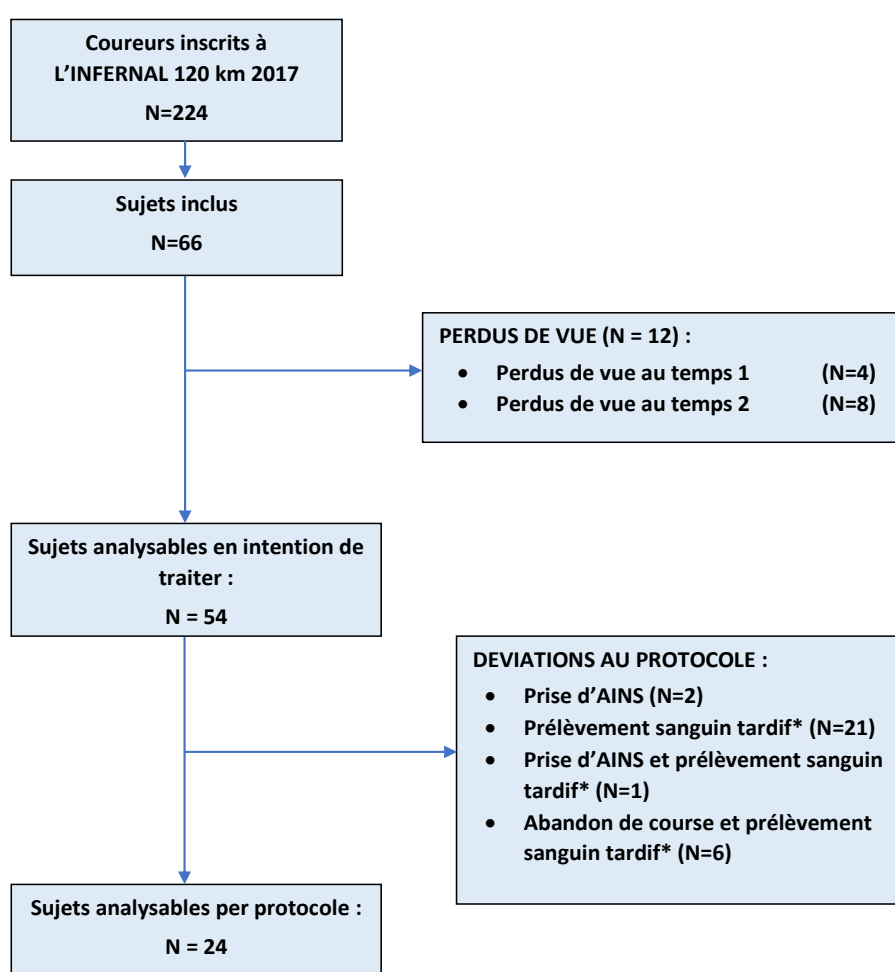


Figure 2. Diagramme de flux

*Prélèvement sanguin réalisé plus de 20 minutes après l'arrêt de l'effort.

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien, N : effectif, temps 1 : visite au départ de l'épreuve sportive, temps 2 : visite à la fin de l'épreuve sportive

Au cours du suivi, 12 sujets (18,2%) ont été perdus de vue : 4 au temps 1 et 8 au temps 2. Le nombre de sujets à chaque étape de l'étude est présenté sous la forme d'un diagramme de flux (figure 2). La population d'analyse en ITT comporte 54 sujets. Le tableau 2a présente leurs caractéristiques anthropométriques ainsi que les données relatives à leur pratique sportive.

Tableau 2a. Descriptif des 54 sujets analysables en ITT : caractéristiques anthropométriques et pratique sportive

	N	%	médiane	Q1	Q3	min	max
Age [années]	54		38,0	33,0	45,0	24,0	68,0
Genre							
Masculin	53	98,1					
Féminin	1	1,9					
Poids [kg]	54		72,0	66,0	77,0	55,0	88,0
Taille [cm]	54		176,0	173,0	183,0	163,0	192,0
IMC [kg/m²]	54		22,9	21,4	23,8	19,4	26,5
Nombre d'années de pratique du trail	54		4,0	3,0	6,0	0,0	32,0
Nombre de trails terminés sur 3 ans	54		6,0	5,0	8,0	0,0	20,0
Nombre d'ultra-trails terminés sur 3 ans	54		1,0	1,0	3,0	0,0	10,0
Entraînement moyen* [h/semaine]	54		8,0	6,0	10,0	3,0	18,0
Entraînement moyen* [km/semaine]	54		60,0	50,0	80,0	10,0	150,0

Tableau 2b. Descriptif des 54 sujets analysables en ITT : déroulement de L'Infernal 120 km 2017 et déviations au protocole

	N	%	médiane	Q1	Q3	min	max
Issue de la course							
Finisher	48	88,9					
Abandon	6	11,1					
Temps de course [h]	54		23,9	20,0	26,6	9,0	29,9
Vitesse moyenne [km/h]	54		4,9	4,5	5,8	4,0	7,2
Prise(s) d'AINS							
Non	51	94,4					
Oui	3	5,6					
Prise(s) de corticoïdes							
Non	54	100,0					
Délai entre l'arrêt de l'effort et le second prélèvement sanguin [min]	54		21,5	15,0	40,0	6,0	363,0
Recueil d'un échantillon des premières urines émises après l'arrêt de l'effort							
Manquant	1						
Non	1	1,9					
Oui	52	98,1					

*Entraînement moyen au cours des trois mois précédant la course.

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien, IMC : indice de masse corporelle, min : minimum, max : maximum, N : effectif, Q1 : premier quartile, Q3 : troisième quartile

La comparaison des 12 sujets perdus de vue aux 54 sujets analysables en ITT ne montre pas de différence significative concernant les caractéristiques suivantes : âge, indice de masse corporelle (IMC), nombre d'années de pratique du trail et nombre d'heures d'entraînement par semaine lors de la préparation (tableau 3). Tous les sujets qui se sont présentés au temps 1 et qui ont terminé la course se sont présentés au temps 2. Les résultats de la course indiquent que les 8 sujets perdus de vue au temps 2 n'ont pas terminé l'épreuve.

Tableau 3. Comparaison des caractéristiques des 12 perdus de vue aux 54 sujets analysables en ITT

	Perdus de vue N=12 (18,2%)				ITT N=54 (81,8%)				<i>p</i> *
	N	Med	Q1	Q3	N	Med	Q1	Q3	
Age [années]	12	41,5	37,0	48,0	54	38,0	33,0	45,0	0,2690
IMC [kg/m²]	12	22,7	22,0	28,5	54	22,9	21,4	23,8	0,3344
Nombre d'années de pratique du trail	12	5,0	3,0	10,0	54	4,0	3,0	6,0	0,4682
Nombre d'heures d'entraînement par semaine	11	10,0	7,0	13,0	54	8,0	6,0	10,0	0,3136

*test de Wilcoxon

IMC : indice de masse corporelle, ITT : intention de traiter, Med : médiane, N : effectif, Q1 : premier quartile, Q3 : troisième quartile

3.2 Données et résultats obtenus

3.2.1 Déroulement de la course et déviations au protocole

Parmi les 54 sujets analysables en ITT, 48 ont terminé la course (88,9%). Le temps de course médian était de 23,9 heures [20,0 ; 26,6] et la vitesse médiane de 4,9 km/h [4,5 ; 5,8]. 3 sujets ont déclaré une prise d'AINS pendant l'épreuve (5,6%) et aucun n'a déclaré prendre de corticoïdes (tableau 2b).

Le délai médian entre l'arrêt de l'effort et le second prélèvement sanguin était de 21,5 minutes [15 ; 40]. Ce prélèvement a été réalisé moins de 20 minutes après l'arrêt de l'effort chez 26 sujets (48,1%). 52 coureurs ont recueilli un échantillon des premières urines émises après l'arrêt de l'effort. Un échantillon a été constitué lors d'une miction ultérieure, et un coureur n'a pas recueilli d'échantillon urinaire au temps 2 (tableau 2b).

3.2.2 Evolution du débit de filtration glomérulaire

La différence de DFG CKD-EPI cystatine C entre le début et la fin de l'épreuve est différente de 0 ($p = 0,0196$). Le descriptif des données indique qu'il s'agit d'une augmentation : 0 ml/min/1,73m² [0 ; 17] (tableau 4a). Le DFG estimé à l'aide la cystatine C augmente donc significativement entre le début et la fin de la course.

La différence de DFG CKD-EPI créatinine entre le début et la fin de l'épreuve est différente de 0 ($p = 0,0009$). Le descriptif des données indique qu'il s'agit d'une diminution : -4,5 ml/min/1,73m² [-14 ; 4] (tableau 4b). Le DFG estimé à l'aide la créatinine diminue donc significativement entre le début et la fin de la course.

Tableau 4a. Evolution de la cystatinémie et du DFG CKD-EPI cystatine C (analyse en ITT, N=54)

	N	médiane	Q1	Q3	min	max
Cystatinémie au départ [mg/l]	54	0,8	0,7	0,9	0,5	1,1
Cystatinémie à l'arrivée [mg/l]	54	0,8	0,6	0,9	0,5	1,0
DFG CKD-EPI cystatine C au départ [ml/min/1,73m²]	54	113,5	97,0	120,0	74,0	147,0
DFG CKD-EPI cystatine C à l'arrivée [ml/min/1,73m²]	54	116,5	99,0	127,0	83,0	150,0
Différence de DFG CKD-EPI cystatine C (arrivée - départ) [ml/min/1,73m²]	54	0,0	0,0	17,0	-23,0	39,0
Taux de variation du DFG CKD-EPI cystatine C [%]	54	0,0	0,0	15,7	-15,6	52,7

Tableau 4b. Evolution de la créatininémie et du DFG CKD-EPI créatinine (analyse en ITT, N=54)

	N	médiane	Q1	Q3	min	max
Créatininémie au départ [mg/l]	54	8,8	7,9	9,6	5,0	12,0
Créatininémie à l'arrivée [mg/l]	54	9,3	8,2	10,7	5,9	13,7
DFG CKD-EPI créatinine au départ [ml/min/1,73m²]	54	107,5	96,0	114,0	75,0	136,0
DFG CKD-EPI créatinine à l'arrivée [ml/min/1,73m²]	54	100,0	87,0	112,0	67,0	135,0
Différence de DFG CKD-EPI créatinine (arrivée - départ) [ml/min/1,73m²]	54	-4,5	-14,0	4,0	-40,0	28,0
Taux de variation du DFG CKD-EPI créatinine [%]	54	-4,2	-13,9	3,4	-36,1	32,9

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration, DFG : débit de filtration glomérulaire, ITT : intention de traiter, min : minimum, max : maximum, N : effectif, Q1 : premier quartile, Q3 : troisième quartile

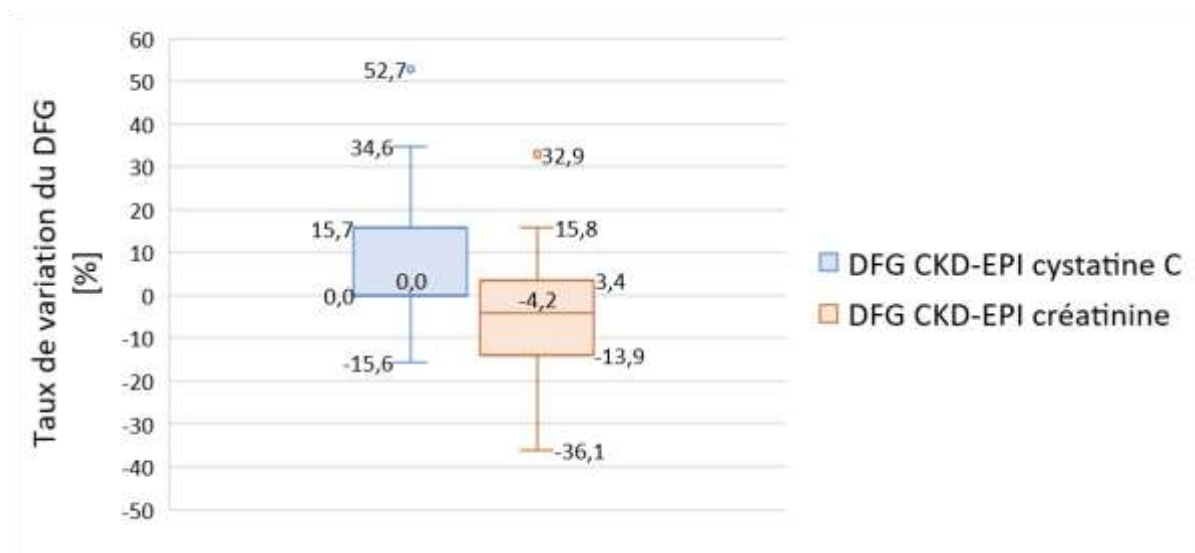


Figure 3. Evolution du DFG estimé par deux marqueurs de fonction rénale : cystatine C et créatinine (analyse en ITT, N=54)

La boîte représente l'écart interquartile (EIQ). La valeur de la médiane est indiquée au centre de la boîte. Les « moustaches » incluent les valeurs comprises entre $Q1 - 1,5(EIQ)$ et $Q3 + 1,5(EIQ)$. Chaque valeur située en dehors de cet intervalle est représentée par un point.

3.2.3 Prévalence de l'insuffisance rénale aiguë

Entre le début et la fin de l'épreuve, nous observons une diminution du DFG CKD-EPI cystatine C chez 13 sujets (24,1%). Aucun ne présente d'IRA en fin de course, quel que soit le stade de la classification RIFLE. Le taux de variation le plus bas observé dans l'échantillon est de -15,6% (figure 3).

En comparaison, le DFG CKD-EPI créatinine diminue chez 38 coureurs (70,4%). La prévalence de l'IRA stade *Risk* en fin de course est égale à 1/18 (5,6%). Aucun sujet ne présente d'IRA stade *Injury* ou *Failure*. Si l'on considère les critères de la classification KDIGO actuellement recommandée ($\geq 1,5 \times$ créatininémie basale et/ou augmentation de la créatininémie $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$)(51), la prévalence de l'IRA reste égale à 1/18 (5,6%). Le taux de variation le plus bas observé dans l'échantillon est de -36,1% (figure 3).

3.2.4 Prévalence de l'atteinte rénale structurelle

Parmi les 54 sujets analysables en ITT, un coureur n'a pas constitué l'échantillon urinaire prévu au temps 2. L'analyse suivante a donc été réalisée sur une population de 53 coureurs.

Dans cette étude, le CVa de la NGAL urinaire mesurée par ELISA est de 803,5%. Le CVa de la créatinine urinaire est de 1,0%.

D'après la loi de propagation des incertitudes :

$$CVa(uNGAL/uCr) = \sqrt{CVa(uNGAL)^2 + CVa(uCr)^2} = \sqrt{803,5^2 + 1,0^2} = 803,5\%$$

La RCV du rapport ($uNGAL/uCr$) est calculée comme suit :

$$RCV = 1,65 \times \sqrt{2} \times \sqrt{88^2 + 803,5^2} = 1886,1\%$$

Le taux de variation du rapport ($uNGAL/uCr$) est supérieur à la RCV chez 6 coureurs (11,3%) (tableau 5). Ce pourcentage est significativement supérieur à 0 ($p < 0,0001$; intervalle de confiance à 95% : [2,8 ; 19,9]). Aucun de ces sujets ne présente de diminution du DFG CKD-EPI cystatine C (taux de variation médian 16,7% [13,3 ; 26,0]). Aucun de ces sujets n'a déclaré prendre d'AINS ni de corticoïdes pendant l'épreuve.

Tableau 5. Evolution de la NGAL et de la créatinine urinaire (analyse en ITT, N=54)

	N	% [IC 95%]	p	médiane	Q1	Q3	min	max
uNGAL au départ [ng/ml]	54			29,8	4,0	52,6	2,0	669,1
uNGAL à l'arrivée [ng/ml]	53			62,5	23,2	126,6	2,0	476,1
Différence de uNGAL (arrivée - départ) [ng/ml]	53			9,0	-28,8	95,0	-606,6	423,5
uCr au départ [mg/ml]	54			1,0	0,4	1,5	0,0	3,1
uCr à l'arrivée [mg/ml]	53			1,5	1,1	1,8	0,4	2,6
Différence de uCr (arrivée - départ) [mg/ml]	53			0,4	-0,1	0,9	-1,7	2,0
Rapport uNGAL/uCr au départ [ng/mg]	54			27,9	8,9	86,7	0,7	2.987,1
Rapport uNGAL/uCr à l'arrivée [ng/mg]	53			40,7	13,8	85,7	0,8	397,4
Différence du rapport uNGAL/uCr (arrivée - départ) [ng/mg]	53			3,7	-45,4	40,7	-2.945,0	368,9
Taux de variation uNGAL/uCr [%]	53			14,5	-58,5	571,9	-99,3	7.817,2
Taux de variation uNGAL/uCr > RCV unilatérale (=1886,1)								
Manquant	1							
Non	47	88,7						
Oui	6	11,3 [2,8 ; 19,9]	<0.0001					

IC : intervalle de confiance, ITT : intention de traiter, min : minimum, max : maximum, N : effectif, Q1 : premier quartile, Q3 : troisième quartile, RCV : reference change value, uCr : concentration urinaire en créatinine, uNGAL : concentration urinaire en neutrophil gelatinase-associated lipocalin

3.3 Analyse de sensibilité per protocole

3.3.1 Population d'analyse per protocole

La population d'analyse PP comporte 24 sujets (figure 2). Le tableau 6a présente leurs caractéristiques anthropométriques ainsi que les données relatives à leur pratique sportive.

Tableau 6a. Descriptif des 24 sujets analysables PP : caractéristiques anthropométriques et pratique sportive

	N	%	médiane	Q1	Q3	min	max
Age [années]	24		36,5	32,5	45,0	24,0	57,0
Genre							
Homme	23	95,8					
Femme	1	4,2					
Poids [kg]	24		71,5	64,5	77,0	55,0	87,0
Taille [cm]	24		177,0	175,0	183,0	166,0	189,0
IMC [kg/m²]	24		22,6	20,9	22,9	19,5	26,5
Nombre d'années de pratique du trail	24		4,0	3,0	11,0	1,0	32,0
Nombre de trails terminés sur 3 ans	24		7,0	5,5	9,0	2,0	20,0
Nombre d'ultra trails terminés sur 3 ans	24		1,5	0,5	3,5	0,0	10,0
Entraînement moyen* [h/semaine]	24		8,0	7,0	10,0	3,0	15,0
Entraînement moyen* [km/semaine]	24		70,0	60,0	95,0	30,0	150,0

Tableau 6b. Descriptif des 24 sujets analysables PP : déroulement de L'Infernal 120 km 2017 et déviations au protocole

	N	%	médiane	Q1	Q3	min	max
Temps de course [h]	24		23,1	20,3	27,9	16,6	29,9
Vitesse moyenne [km/h]			5,2	4,3	5,9	4,0	7,2
Recueil d'un échantillon des premières urines émises après l'arrêt de l'effort							
Manquant	1						
Oui	23	100,0					

*Entraînement moyen au cours des trois mois précédant la course.

IMC : indice de masse corporelle, N : effectif, PP : per protocole, Q1 : premier quartile, Q3 : troisième quartile, min : minimum, max : maximum.

La comparaison des 30 sujets avec une déviation au protocole aux 24 sujets analysables PP ne montre pas de différence statistiquement significative sur les caractéristiques suivantes : âge, IMC, nombre d'années de pratique du trail et nombre d'heures d'entraînement par semaine lors de la préparation (tableau 7). On remarque que les sujets analysés per protocole ont tendance à avoir un IMC plus faible et un nombre d'années de pratique de trail plus élevé ($p = 0,0719$ et $p = 0,0893$ respectivement)

Tableau 7. Comparaison des caractéristiques des 30 sujets avec une déviation au protocole aux 24 sujets analysables PP

	Sujets avec déviation du protocole N=30 (55,6%)				Sujets Protocole N=24 (44,4%)				p^*
	N	Med	Q1	Q3	N	Med	Q1	Q3	
Age [années]	30	38,5	33,0	44,0	24	36,5	32,5	45,0	0,8691
IMC [kg/m²]	30	23,4	21,6	24,6	24	22,6	20,9	22,9	0,0719
Nombre d'années de pratique du trail	30	3,0	2,0	5,0	24	4,0	3,0	11,0	0,0893
Nombre d'heures d'entraînement par semaine	30	8,0	6,0	10,0	24	8,0	7,0	10,0	0,8066

*test de Wilcoxon

IMC : indice de masse corporelle, PP : per protocole, Med : médiane, N : effectif, Q1 : premier quartile, Q3 : troisième quartile

3.3.2 Evolution du débit de filtration glomérulaire

La différence de DFG CKD-EPI cystatine C entre le début et la fin de l'épreuve est significativement différente de 0 ($p = 0,0433$). Le descriptif des données indique qu'il s'agit d'une augmentation : 4,5 ml/min/1,73m² [-7,5 ; 23,0] (tableau 8a). Le DFG estimé à l'aide la cystatine C augmente donc significativement entre le début et la fin de la course.

La différence de DFG CKD-EPI créatinine entre le début et la fin de l'épreuve n'est pas significativement différente de 0 mais on remarque une tendance ($p = 0,0779$). Le descriptif des données indique qu'il s'agit d'une diminution -3,5 ml/min/1,73m² [-11,5 ; 3] (tableau 8b). Le DFG estimé à l'aide la créatinine tend à diminuer entre le début et la fin de la course mais cette différence n'est pas statistiquement significative.

Tableau 8a. Evolution de la cystatinémie et du DFG CKD-EPI cystatine C (analyse PP, N=24)

	N	médiane	Q1	Q3	min	max
Cystatinémie au départ [mg/l]	24	0,8	0,7	0,9	0,5	1,1
Cystatinémie à l'arrivée [mg/l]	24	0,8	0,6	0,8	0,5	1,0
DFG CKD-EPI cystatine C au départ [ml/min/1,73m²]	24	113,5	97,5	119,0	74,0	147,0
DFG CKD-EPI cystatine C à l'arrivée [ml/min/1,73m²]	24	118,5	110,0	126,5	83,0	148,0
Différence de DFG CKD-EPI cystatine C (arrivée - départ) [ml/min/1,73m²]	24	4,5	-7,5	23,0	-23,0	39,0
Taux de variation du DFG CKD-EPI cystatine C [%]	24	3,8	-6,2	21,2	-15,6	52,7

Tableau 8b. Evolution de la créatininémie et du DFG CKD-EPI créatinine (analyse PP, N=24)

	N	médiane	Q1	Q3	min	max
Créatininémie au départ [mg/l]	24	8,6	7,9	9,4	6,4	12,0
Créatininémie à l'arrivée [mg/l]	24	8,9	7,3	10,3	6,6	13,7
DFG CKD-EPI créatinine au départ [ml/min/1,73m²]	24	107,0	97,0	114,5	75,0	133,0
DFG CKD-EPI créatinine à l'arrivée [ml/min/1,73m²]	24	102,0	88,0	116,5	69,0	135,0
Différence de DFG CKD-EPI créatininémie (arrivée - départ) [ml/min/1,73m²]	24	-3,5	-11,5	3,0	-39,0	28,0
Taux d'évolution du DFG CKD-EPI créatininémie [%]	24	-3,3	-10,0	2,5	-36,1	32,9

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration, DFG : débit de filtration glomérulaire, PP : per protocole, N : effectif, Q1 : premier quartile, Q3 : troisième quartile, min : minimum, max : maximum

3.3.3 Prévalence de l'insuffisance rénale aiguë

Entre le début et la fin de l'épreuve, nous observons une diminution du DFG CKD-EPI cystatine C chez 7 sujets (29,2%). Aucun ne présente d'IRA en fin de course, quel que soit le stade de la classification RIFLE. Le taux de variation le plus bas observé dans la population d'analyse PP est de -15,6%.

En comparaison, le DFG CKD-EPI créatinine diminue chez 16 coureurs (66,7%). La prévalence de l'IRA stade *Risk* en fin de course est égale à 1/24 (4,2%). Aucun sujet ne présente d'IRA stade *Injury* ou *Failure*. Si l'on considère les critères de la classification KDIGO actuellement

recommandée ($\geq 1,5 \times$ créatininémie basale et/ou augmentation de la créatininémie $\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$)(51), la prévalence de l'IRA reste égale à 1/24 (4,2%). Le taux de variation le plus bas observé dans la population d'analyse PP est de -36,1%.

3.3.4 Prévalence de l'atteinte rénale structurelle

Parmi les 24 sujets analysables PP, un coureur n'a pas constitué l'échantillon urinaire prévu au temps 2. L'analyse suivante a donc été réalisée sur une population de 23 coureurs.

Le taux de variation du rapport ($u\text{NGAL}/u\text{Cr}$) est supérieur à la RCV chez 3 coureurs (13,0%) (tableau 9). Ce pourcentage est significativement supérieur à 0 ($p < 0,0001$; intervalle de confiance à 95% : [2,8 – 33,6]).

Tableau 9. Evolution de la NGAL et de la créatinine urinaire (analyse PP, N=24)

	N	% [IC 95%]	<i>p</i>	médiane	Q1	Q3	min	max
uNGAL au départ [ng/ml]	24	41,8		20,1	7,0	41,1	2,0	328,8
uNGAL à l'arrivée [ng/ml]	23	71,1		53,1	2,0	103,7	2,0	376,1
Différence de uNGAL (arrivée - départ) [ng/ml]	23	28,1		10,2	-27,9	95,0	-273,2	351,9
uCr au Départ [mg/ml]	24	1,0		0,9	0,4	1,3	0,1	2,7
uCr à l'arrivée [mg/ml]	23	1,4		1,4	1,0	1,8	0,4	2,6
Différence de uCr (arrivée - départ) [mg/ml]	23	0,4		0,5	0,1	0,9	-1,7	2,0
Rapport uNGAL/uCr au départ [ng/mg]	24	63,1		23,7	7,5	59,3	1,5	517,8
Rapport uNGAL/uCr à l'arrivée [ng/mg]	23	57,6		35,5	3,9	59,6	0,9	313,4
Différence du rapport uNGAL/uCr (arrivée - départ) [ng/mg]	23	-7,6		-2,3	-45,4	39,2	-475,7	308,8
Taux de variation uNGAL/uCr [%]	23	717,3		-6,2	-91,9	508,4	-99,3	6.778,4
Taux de variation uNGAL/uCr > RCV unilatérale (=1886,1)								
Manquant	1							
Non	20	87,0						
Oui	3	13,0 [2,8 ; 33,6]	<0.0001					

IC : intervalle de confiance, min : minimum, max : maximum, N : effectif, PP : per protocole, Q1 : premier quartile, Q3 : troisième quartile, RCV : reference change value, uCr : concentration urinaire en créatinine, uNGAL : concentration urinaire en neutrophil gelatinase-associated lipocalin

4. DISCUSSION

4.1 Résultats clés

Le DFG CKD-EPI cystatine C augmente de façon significative entre le début et la fin de l'épreuve ($p = 0,0196$). Le taux de variation médian du DFG CKD-EPI cystatine C est de 0% [0 ; 15,7] (tableau 4a).

Le DFG CKD-EPI créatinine diminue de façon significative entre le début et la fin de l'épreuve ($p = 0,0009$). Le taux de variation médian du DFG CKD-EPI créatinine est de -4,2% [-13,9 ; 3,4] (tableau 4b).

En considérant l'évolution du DFG CKD-EPI cystatine C, la prévalence de l'IRA en fin d'épreuve est nulle au sein de notre échantillon, quel que soit le stade de la classification RIFLE. En considérant l'évolution de la créatininémie et du DFG CKD-EPI créatinine, la prévalence de l'IRA stade *Risk* en fin d'épreuve est de 5,6%.

Le marqueur urinaire de lésions rénales augmente de façon significative chez 11,3% des sujets ($p < 0,0001$; intervalle de confiance à 95% : [2,8 ; 19,9]) (tableau 5). Le caractère significatif de cette élévation a été déterminé individuellement à l'aide d'une RCV qui permet de prendre en compte la variabilité intra-individuelle et analytique du marqueur.

L'analyse PP confirme les résultats obtenus en ITT dans les conditions physiologiques que nous souhaitons étudier : réalisation d'un effort sur 120 km en l'absence d'automédication des coureurs par AINS ou corticoïdes, et respect des conditions standards de réalisation des prélèvements biologiques.

4.2 Limitations et biais

4.2.1 Echantillonnage

L'échantillon n'a pas été constitué par un processus de randomisation, ce qui pose la question de sa représentativité.

La proportion de femmes au sein de l'échantillon (1,5%) est inférieure à la proportion de femmes ayant pris le départ de la course (6,1%). Nous supposons que les femmes ont plus souvent refusé de participer à l'étude que les hommes. Cela peut induire un biais de sélection si le fait d'être un homme ou une femme est lié au critère d'évaluation.

La prise d'AINS ou de corticoïdes avant l'épreuve constituait un critère de non inclusion. Par ailleurs le protocole de l'étude prévoyait l'interdiction de ces traitements au cours de la recherche. Nous supposons que les sujets utilisant ces traitements en automédication ont

moins souvent participé à l'étude que les autres. Cela peut induire un biais de sélection si la pratique de l'automédication est liée au critère d'évaluation, indépendamment d'un effet propre aux médicaments concernés (motivation, recherche de performance, niveau d'entraînement).

Le taux d'abandon de course au sein de l'échantillon (22,7%) est comparable à celui de la population source (26,1%). C'est un argument fort contre l'hypothèse d'un processus de sélection sur le niveau d'entraînement.

4.2.2 Données manquantes

Douze sujets ont été perdus de vue au cours du suivi, soit 18,2% des sujets inclus. Cela peut être à l'origine d'un biais d'attrition si le fait d'être perdu de vue est lié au critère d'évaluation. Cela semble peu probable concernant les quatre sujets perdus de vue au temps 1, c'est-à-dire avant le départ de la course. Concernant les huit sujets perdus de vue au temps 2, les résultats de la course indiquent qu'aucun d'eux n'a terminé l'épreuve. L'abandon de course est probablement le facteur explicatif de la rupture du suivi. Or, il est possible qu'il existe un lien entre le fait de ne pas terminer l'épreuve et l'évolution de la fonction rénale à l'effort.

Toutefois, il n'y a pas de différence significative entre les 12 sujets perdus de vue et les 54 sujets analysables en ITT concernant l'âge, l'IMC, le nombre d'années de pratique du trail et le nombre d'heures d'entraînement par semaine (tableau 3). Cela plaide contre un processus de sélection entre la population des sujets inclus et celle des sujets analysables en ITT, en particulier sur le niveau d'entraînement.

4.2.3 Critère d'évaluation principal

L'IRA est définie par une diminution aiguë de la filtration glomérulaire. Il est actuellement recommandé d'utiliser les critères KDIGO (2012) pour établir le diagnostic d'IRA (au moins 1 des 3 critères suivants) :

- augmentation de la créatinine plasmatique $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ en 48 h ;
- augmentation de la créatinine plasmatique $\geq 1,5$ fois la valeur de base au cours des 7 derniers jours ;
- diurèse $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ pendant 6 h (51).

L'évolution du DFG ne figure pas parmi ces critères. L'utilisation des formules d'estimation du DFG n'est pas recommandée en situation d'IRA car celles-ci ont été développées et

validées à partir de populations en situation stable, essentiellement composées de patients insuffisants rénaux chroniques (23). Dans notre étude, l'équation CKD-EPI cystatine C est donc utilisée en dehors de son cadre de validité.

Par ailleurs, le marqueur endogène idéal pour l'estimation du DFG doit présenter les caractéristiques suivantes :

- production constante et concentration plasmatique constante en l'absence de variation du DFG ;
- variabilité intra-individuelle faible ;
- absence de liaison aux protéines plasmatiques pour permettre une filtration complète au niveau glomérulaire ;
- absence de sécrétion, de réabsorption ou de métabolisme tubulaire ;
- absence de clairance extrarénale (19).

Si l'effort modifie l'un de ces paramètres, la variation du marqueur en question risque d'être attribuée à tort à une variation du DFG. Dans cette étude, nous avons envisagé au départ la possibilité qu'une lyse musculaire d'effort puisse majorer la créatininémie indépendamment d'une diminution du DFG. La cystatine C est un marqueur de fonction rénale beaucoup moins dépendant de la masse maigre que la créatinine. A ce titre, nous supposons qu'elle permet une estimation moins biaisée du DFG dans le contexte très spécifique des courses d'ultra-endurance. Toutefois, en l'absence d'une méthode de référence, c'est-à-dire la mesure du DFG à l'aide d'un marqueur exogène, il est impossible de conclure définitivement quant à la validité de chacun de ces deux marqueurs en situation d'effort prolongé.

Enfin, il est possible que le DFG instantané connaisse de nombreuses variations au cours de l'épreuve. En effet, les coureurs adaptent constamment leur allure au terrain, s'arrêtent aux différents points de ravitaillement, s'alimentent pendant la course et gèrent parfois leur fatigue par la réalisation de micro-siestes. A l'échelle d'un individu, une élévation du DFG CKD-EPI cystatine C indique une tendance globale entre le début et la fin de l'épreuve, mais n'exclut pas des épisodes de diminution transitoire du DFG, pouvant jouer un rôle dans la survenue des cas d'IRA sévère décrits en ultra-trail.

4.2.4 Critère d'évaluation secondaire

La NGAL urinaire est un marqueur de lésions rénales. Nous avons choisi de le rapporter à la créatinine urinaire pour prendre en compte la variation de concentration des urines entre le départ et l'arrivée de l'épreuve. Cette approche implique que l'excrétion urinaire de

créatinine soit constante (52). Or, ce paramètre est dépendant du DFG et de la créatininémie. S'il existe une augmentation du DFG lors de cet effort et/ou une élévation de la créatininémie par lyse musculaire, l'excrétion urinaire de créatinine pourrait augmenter pendant l'épreuve. Cela tendrait à diminuer le rapport ($uNGAL/uCr$) en fin de course et donc à sous-estimer la prévalence de l'atteinte rénale structurelle.

Par ailleurs, nous avons choisi d'utiliser une RCV pour prendre en compte la variation analytique et intra-individuelle du rapport ($uNGAL/uCr$). La validité de ce concept est soumise aux prérequis suivants :

- La variation pré-analytique est négligeable (standardisation des procédures de prélèvement) ;
- Les variations prises en compte suivent une distribution gaussienne autour d'un point d'homéostasie ;
- Les variations prises en compte sont constantes et indépendantes de la concentration des analytes ;
- Les concentrations urinaires en NGAL et créatinine sont indépendantes l'une de l'autre.

4.2.5 Méthodes de mesure

L'équation CKD-EPI cystatine C a été développée et validée avec une technique de dosage standardisée du marqueur (néphélémétrie sur appareil Siemens®)(23). Dans cette étude, la concentration plasmatique en cystatine C a été mesurée par une méthode immuno-turbidimétrique réalisée sur Cobas® 6000 c501. L'équation CKD-EPI cystatine C est donc utilisée en dehors de son cadre de validité. Toutefois, le critère d'évaluation principal étant basé sur la différence entre deux mesures réalisées avec la même technique, nous pouvons argumenter qu'il n'y a pas de biais de mesure différentiel.

Dans cette étude, la variabilité analytique de la NGAL urinaire est très importante (CVa = 803,5%). Nous l'expliquons par la réalisation manuelle de la méthode ELISA. Cette forte variabilité diminue la probabilité qu'une variation observée entre deux mesures soit supérieure au bruit analytique. La proportion de sujets présentant une élévation significative du rapport ($uNGAL/uCr$) pourrait ainsi être sous-estimée.

4.3 Interprétation des résultats

Contrairement à l'hypothèse de départ, l'évolution de la cystatine C semble indiquer une augmentation du DFG entre le début et la fin de L'INFERNAL 120 km 2017. **Il n'y aurait donc pas d'hypoperfusion rénale prolongée au cours de cet effort, du moins pas de nature à mettre en défaut les mécanismes adaptatifs visant à maintenir le DFG.** L'élévation du DFG pourrait-être liée à l'augmentation des apports hydrosodés pendant la course. Les boissons et aliments habituellement consommés en ultra-trail constituent une source considérable de sodium.

L'estimation du DFG à l'aide de marqueurs différents aboutit à des conclusions opposées : augmentation du DFG CKD-EPI cystatine C ($p = 0,0196$) et diminution du DFG CKD-EPI créatinine ($p = 0,0009$). Ces résultats sont cohérents avec les hypothèses physiologiques que nous avons formulées a priori :

- une lyse musculaire d'effort pourrait majorer la créatininémie indépendamment d'une diminution du DFG ;
- l'évaluation de la fonction rénale à l'aide de la créatininémie pourrait ainsi être biaisée au décours d'un effort prolongé ;
- les risques d'un tel biais seraient les suivants :
 - conclure à tort à une IRA,
 - surestimer la sévérité d'une IRA ;
- la cystatine C, beaucoup moins dépendante de la masse maigre, permettrait une évaluation moins biaisée de la fonction rénale dans le contexte très particulier des courses d'ultra-endurance.

Le surdiagnostic d'IRA potentiellement induit par un tel biais reste relativement faible dans cette étude : 3 sujets (5,6%) présente une IRA stade *Risk* avec la créatinine ($\geq 1,5 \times$ créatininémie basale et/ou diminution du DFG CKD-EPI créatinine $> 25\%$), alors qu'aucun sujet ne présente d'IRA avec la cystatine C (diminution du DFG CKD-EPI cystatine C $> 25\%$).

L'utilisation d'une méthode de référence, c'est-à-dire la mesure du DFG à l'aide d'un marqueur exogène de fonction rénale, permettrait d'évaluer la validité de chacun de ces deux marqueurs endogènes en situation d'ultra-endurance.

Par ailleurs, **il semble qu'une atteinte rénale structurelle puisse survenir chez une proportion non négligeable de coureurs lors de ce type d'épreuve, sans retentissement fonctionnel.** L'utilisation d'une technique de dosage automatisée de la NGAL urinaire permettrait d'évaluer plus précisément la prévalence de cette atteinte structurelle.

Se pose alors la question de l'origine du processus lésionnel : stress oxydatif lié à la production de dérivés réactifs de l'oxygène au cours de l'effort (53), toxicité tubulaire de la myoglobine libérée par lyse musculaire (54) ?

Existe-il un continuum pathologique entre ces lésions et les cas d'IRA sévère rapportés en ultra-trail ? Le cas échéant, quels seraient les facteurs favorisant l'apparition de ces lésions et ceux favorisant leur progression ?

4.4 Validité externe

Les résultats de cette étude ne sont pas généralisables aux coureurs prenant des AINS ou des corticoïdes, avant et/ou pendant les épreuves.

La faible proportion de femme au sein de l'échantillon (1,5%) pose un problème de validité externe. Les résultats de ce travail ne peuvent pas être généralisés à la population des femmes pratiquant des courses d'ultra-trail.

L'évolution de la fonction rénale en ultra-trail est probablement dépendante des conditions climatiques que subissent les coureurs. Dans cette étude, les températures étaient comprises entre 8,6°C et 11,1°C. En cas de températures élevées, plusieurs mécanismes de thermorégulation pourraient entraîner une diminution du débit sanguin rénal :

- une redistribution du débit cardiaque vers la peau ;
- une déshydratation extra-cellulaire liée à la sudation.

La chaleur, en favorisant le processus de lyse musculaire à l'effort, pourrait également conduire à l'accumulation de lésions tubulaires jusqu'à une situation d'IRA (55). Les résultats de ce travail ne sont donc pas généralisables aux épreuves se déroulant dans des conditions climatiques différentes de celles étudiées ici.

Les résultats de ce travail ne sont pas généralisables aux épreuves dont le format est différent de celui étudié ici. Lors des épreuves plus courtes (marathon et trail), la vitesse moyenne des coureurs est plus élevée, et les besoins en dioxygène au niveau musculaire sont plus importants. La redistribution du débit cardiaque vers ces tissus pourrait alors

entraîner une diminution du débit sanguin rénal suffisamment profonde pour impacter le DFG.

4.5 Cohérence externe

À notre connaissance, il n'existe pas d'autre étude utilisant la cystatine C comme marqueur endogène de fonction rénale en ultra-trail. Les données disponibles en marathon sont les suivantes :

- Mingels et al. (33) ont décrit une augmentation significative de la cystatine C ;
- Dans l'étude de McCullough et al. (34), la cystatinémie médiane était plus élevée en fin de course comparativement aux valeurs obtenues 4 semaines avant l'épreuve et 24 heures après ($p = 0.001$) ;
- Hewing et al. (37) ont décrit une diminution significative du DFG cystatine C, la prévalence de l'IRA stade *Risk* était de 30,3% et la prévalence de l'IRA stade *Injury* était de 8,4%.

Il y a donc une opposition entre les résultats obtenus en marathon et ceux que nous retrouvons en ultra-trail dans cette étude. A partir de cette observation, nous faisons l'hypothèse que le DFG à l'effort est d'autant plus faible que la vitesse des coureurs est élevée.

Plusieurs travaux décrivent la prévalence de l'IRA en ultra-trail. En fonction des publications, celle-ci est comprise entre 33% et 84,6% (tableau 1). Dans cette étude, la prévalence de l'IRA est beaucoup plus faible, quel que soit le marqueur de fonction rénal utilisé (prévalence nulle avec la cystatine C ; 5,6% avec la créatinine). Nous supposons que les facteurs suivants pourraient expliquer une partie de cette différence :

- les températures relativement basses lors de L'INFERNAL 120 km 2017 ;
- la faible consommation d'AINS au sein de notre échantillon.

Il pourrait également exister un surdiagnostic d'IRA dans les travaux utilisant la créatinine comme marqueur de fonction rénale. D'une épreuve à l'autre, l'importance d'un tel surdiagnostic pourrait dépendre de l'ampleur de la lyse musculaire à l'effort.

Concernant l'approche lésionnelle, les résultats de cette étude sont concordants avec les données de la littérature (tableau 1). En marathon, McCullough et al. (34) ont décrit une élévation significative de la NGAL urinaire. Lors d'un trail de 60 km, Lippi et al. (9) ont décrit une élévation significative du rapport($uNGAL/uCr$).

5. CONCLUSION

Les courses d'ultra-endurance sont souvent perçues comme une pratique extrême, où l'organisme humain est poussé au-delà de ses limites physiologiques. À en juger par l'évolution d'un marqueur faiblement dépendant de la masse maigre, la fonction rénale est parfaitement respectée dans les conditions que nous avons étudiées. Cela souligne l'importance des facteurs surajoutés dans la survenue des cas d'IRA sévères rapportés en ultra-trail. Les facteurs fréquemment discutés sont les suivants : la chaleur, la déshydratation, l'automédication par AINS, une maladie chronique (hypertension artérielle, diabète, insuffisance rénale chronique) (4), une infection virale ou bactérienne (56).

Contrairement à l'hypothèse de départ, nous ne mettons pas en évidence d'altération de la fonction rénale entre le début et la fin de L'INFERNAL 120 km 2017. Cette étude n'apporte donc pas de nouvel élément permettant de renforcer les mesures de lutte contre l'automédication par AINS en ultra-endurance. La prise de ces traitements avant et pendant les épreuves reste fortement déconseillée au regard des données de la littérature scientifique (4).

Il semble qu'une proportion non négligeable de coureurs présente en fin d'épreuve une atteinte rénale structurelle sans retentissement fonctionnel. Dans un certain nombre de cas, le *primum movens* de l'IRA sévère en ultra-trail pourrait donc être une atteinte organique plutôt qu'une diminution du débit sanguin rénal à l'effort. Quelle serait l'origine de ce processus lésionnel ? Quels facteurs pourraient favoriser l'apparition et la progression de ces lésions jusqu'à l'IRA sévère ?

6. REMERCIEMENTS

Cette étude a été promue par le Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy (CHRU – Direction de la Recherche et de l’Innovation), F-54000, France. Les analyses biologiques ont été financées et réalisées par le Centre Hospitalier Emile Durkheim d’Epinal, F-88000, France. Le matériel de prélèvement sanguin et les locaux de recherche ont été mis à disposition par les organisateurs de L’INFERNAL Trail des Vosges. L’analyse statistique des données a été réalisée en collaboration avec la Plateforme d’Aide à la Recherche Clinique du CHRU de Nancy (annexe D).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Direction générale des entreprises, Pôle interministériel de prospective et d'anticipation des mutations économiques (FR). Enjeux et perspectives des industries du sport en France et à l'international. Direction générale des entreprises; 2016. (Prospectives : études économiques).
2. Didier S, Vauthier J-C, Gambier N, Renaud P, Chenuel B, Poussel M. Substance use and misuse in a mountain ultramarathon: new insight into ultrarunners population? *Res Sports Med Print*. 2017 Jun;25(2):244–51.
3. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1984 Mar 1;310(9):563–72.
4. Hodgson LE, Walter E, Venn RM, Galloway R, Pitsiladis Y, Sardat F, et al. Acute kidney injury associated with endurance events—is it a cause for concern? A systematic review. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2017 May 1;3(1):e000093.
5. Poussel M, Vauthier J-C, Renaud P, Gambier N, Chenuel B, Ladrière M. [Acute kidney injury following naproxene use in an ultraendurance female athlete]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2013 Sep;42(9 Pt 1):1274–6.
6. Castenfors J. Renal function during prolonged exercise. *Ann N Y Acad Sci*. 1977;301:151–9.
7. Poortmans JR. Exercise and renal function. *Exerc Sport Sci Rev*. 1977;5:255–94.
8. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care Lond Engl*. 2004 Aug;8(4):R204-212.
9. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Salvagno GL, Aloe R, Schena F, Guidi GC. Variation of serum and urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) after strenuous physical exercise. *Clin Chem Lab Med*. 2012 Feb 14;50(9):1585–9.
10. Hou S-K, Chiu Y-H, Tsai Y-F, Tai L-C, Hou PC, How C-K, et al. Clinical Impact of Speed Variability to Identify Ultramarathon Runners at Risk for Acute Kidney Injury. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133146.
11. Arakawa K, Hosono A, Shibata K, Ghadimi R, Fuku M, Goto C, et al. Changes in blood biochemical markers before, during, and after a 2-day ultramarathon. *Open Access J Sports Med*. 2016;7:43–50.
12. Shin K-A, Park KD, Ahn J, Park Y, Kim Y-J. Comparison of Changes in Biochemical Markers for Skeletal Muscles, Hepatic Metabolism, and Renal Function after Three Types of Long-distance Running: Observational Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(20):e3657.

13. Chlíbková D, Knechtle B, Rosemann T, Tomášková I, Novotný J, Žáková A, et al. Rhabdomyolysis and exercise-associated hyponatremia in ultra-bikers and ultra-runners. *J Int Soc Sports Nutr.* 2015;12:29.
14. Skenderi KP, Kavouras SA, Anastasiou CA, Yiannakouris N, Matalas A-L. Exertional Rhabdomyolysis during a 246-km continuous running race. *Med Sci Sports Exerc.* 2006 Jun;38(6):1054–7.
15. Kim HJ, Lee YH, Kim CK. Biomarkers of muscle and cartilage damage and inflammation during a 200 km run. *Eur J Appl Physiol.* 2007 Mar;99(4):443–7.
16. Borsook H, Dubnoff JW. The hydrolysis of phosphocreatine and the origin of urinary creatinine. *J Biol Chem.* 1947 May;168(2):493–510.
17. Vinge E, Lindergård B, Nilsson-Ehle P, Grubb A. Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. *Scand J Clin Lab Invest.* 1999 Dec;59(8):587–92.
18. Macdonald J, Marcora S, Jibani M, Roberts G, Kumwenda M, Glover R, et al. GFR estimation using cystatin C is not independent of body composition. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2006 Nov;48(5):712–9.
19. Séronie-Vivien S, Delanaye P, Pieroni L, Mariat C, Froissart M, Cristol J-P. Cystatine C : point d'étape et perspectives. *Ann Biol Clin (Paris).* 2008 May 1;66(3):301–23.
20. Yong Z, Pei X, Zhu B, Yuan H, Zhao W. Predictive value of serum cystatin C for acute kidney injury in adults: a meta-analysis of prospective cohort trials. *Sci Rep.* 2017 Jan 23;7:srep41012.
21. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int.* 2004 Sep;66(3):1115–22.
22. Sjöström P, Tidman M, Jones I. The shorter T1/2 of cystatin C explains the earlier change of its serum level compared to serum creatinine. *Clin Nephrol.* 2004 Sep;62(3):241–2.
23. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med.* 2012 Jul 5;367(1):20–9.
24. Chakraborty S, Kaur S, Guha S, Batra SK. The Multifaceted Roles of Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) In Inflammation and Cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2012 Aug;1826(1):129–69.
25. Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest.* 2005 Mar;115(3):610–21.
26. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2003 Oct;14(10):2534–43.

27. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2007 Feb;18(2):407–13.
28. Paragas N, Qiu A, Zhang Q, Samstein B, Deng S-X, Schmidt-Ott KM, et al. The Ngal Reporter Mouse Detects the Response of the Kidney to Injury in Real Time. *Nat Med*. 2011 Feb;17(2):216–22.
29. Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P, Forster C, Singer E, Sise M, et al. Diagnostic and Prognostic Stratification in the Emergency Department Using Urinary Biomarkers of Nephron Damage. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jan 17;59(3):246–55.
30. Singer E, Elger A, Elitok S, Kettritz R, Nickolas TL, Barasch J, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin distinguishes pre-renal from intrinsic renal failure and predicts outcomes. *Kidney Int*. 2011 Aug;80(4):405–14.
31. Fraser CG. Reference change values. *Clin Chem Lab Med*. 2012 May;50(5):807–12.
32. Delanaye P, Rozet E, Krzesinski J-M, Cavalier E. Urinary NGAL measurement: biological variation and ratio to creatinine. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2011 Jan 30;412(3–4):390.
33. Mingels A, Jacobs L, Kleijnen V, Wodzig W, Dieijen-Visser M van. Cystatin C a marker for renal function after exercise. *Int J Sports Med*. 2009 Sep;30(9):668–71.
34. McCullough PA, Chinnaiyan KM, Gallagher MJ, Colar JM, Geddes T, Gold JM, et al. Changes in renal markers and acute kidney injury after marathon running. *Nephrol Carlton Vic*. 2011 Feb;16(2):194–9.
35. Hoffman MD, Stuempfle KJ, Fogard K, Hew-Butler T, Winger J, Weiss RH. Urine dipstick analysis for identification of runners susceptible to acute kidney injury following an ultramarathon. *J Sports Sci*. 2013;31(1):20–31.
36. Lipman GS, Krabak BJ, Waite BL, Logan SB, Menon A, Chan GK. A prospective cohort study of acute kidney injury in multi-stage ultramarathon runners: the Biochemistry in Endurance Runner Study (BIERS). *Res Sports Med Print*. 2014;22(2):185–92.
37. Hewing B, Schattke S, Spethmann S, Sanad W, Schroeckh S, Schimke I, et al. Cardiac and renal function in a large cohort of amateur marathon runners. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015;13:13.
38. Lipman GS, Krabak BJ, Rundell SD, Shea KM, Badowski N, Little C. Incidence and Prevalence of Acute Kidney Injury During Multistage Ultramarathons. *Clin J Sport Med Off J Can Acad Sport Med*. 2016 Jul;26(4):314–9.
39. Hoffman MD, Weiss RH. Does Acute Kidney Injury From an Ultramarathon Increase the Risk for Greater Subsequent Injury? *Clin J Sport Med Off J Can Acad Sport Med*. 2016 Sep;26(5):417–22.

40. Mansour SG, Verma G, Pata RW, Martin TG, Perazella MA, Parikh CR. Kidney Injury and Repair Biomarkers in Marathon Runners. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2017 Aug;70(2):252–61.
41. Basse-sur-le-Rupt (Croix des Moinats) (Vosges - France) | Archives des relevés météo du samedi 9 septembre 2017 - Infoclimat [Internet]. [cited 2017 Nov 13]. Available from: <http://www.infoclimat.fr/observations-meteo/archives/9/septembre/2017/basse-sur-le-rupt-croix-des-moinats/000V6.html>
42. Bjarnadóttir M, Grubb A, Olafsson I. Promoter-mediated, dexamethasone-induced increase in cystatin C production by HeLa cells. *Scand J Clin Lab Invest*. 1995 Nov;55(7):617–23.
43. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cited 2017 Nov 13]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0212752.htm>
44. Richard D pharmacien, Jean-Louis S, Pascal R. Corticoïdes et corticothérapie. Paris: Hermann; 1997. 1 vol. (XI-418 p.). (Science et pratique médicales).
45. Fricker M, Wiesli P, Brändle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int*. 2003 May;63(5):1944–7.
46. Viau A, El Karoui K, Laouari D, Burtin M, Nguyen C, Mori K, et al. Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease progression in mice and humans. *J Clin Invest*. 2010 Nov 1;120(11):4065–76.
47. Oikonomou KA, Kapsoritakis AN, Theodoridou C, Karangelis D, Germentis A, Stefanidis I, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in inflammatory bowel disease: association with pathophysiology of inflammation, established markers, and disease activity. *J Gastroenterol*. 2012 May;47(5):519–30.
48. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604–12.
49. Finney H, Newman DJ, Gruber W, Merle P, Price CP. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). *Clin Chem*. 1997 Jun 1;43(6):1016–22.
50. Parikh CR, Butrymowicz I, Yu A, Chinchilli VM, Park M, Hsu C, et al. Urine Stability Studies for Novel Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2014 Apr;63(4):567–72.
51. The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Working Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138.
52. Md Ralib A, Pickering JW, Shaw GM, Devarajan P, Edelstein CL, Bonventre JV, et al. Test Characteristics of Urinary Biomarkers Depend on Quantitation Method in Acute Kidney Injury. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2012 Feb;23(2):322–33.

53. Mrakic-Sposta S, Gussoni M, Moretti S, Pratali L, Giardini G, Tacchini P, et al. Effects of Mountain Ultra-Marathon Running on ROS Production and Oxidative Damage by Micro-Invasive Analytic Techniques. *PloS One*. 2015;10(11):e0141780.
54. Junglee NA, Di Felice U, Dolci A, Fortes MB, Jibani MM, Lemmey AB, et al. Exercising in a hot environment with muscle damage: effects on acute kidney injury biomarkers and kidney function. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013 Sep 15;305(6):F813-820.
55. Neviackas JA, Bauer JH. Renal function abnormalities induced by marathon running. *South Med J*. 1981 Dec;74(12):1457–60.
56. Clarkson PM. Exertional rhabdomyolysis and acute renal failure in marathon runners. *Sports Med Auckl NZ*. 2007;37(4–5):361–3.

ANNEXE A : NOTE D'INFORMATION AUX INSCRITS



L'INFERNAL TRAIL 2017 ETUDE MEDICALE

Madame, Monsieur,

Vous êtes inscrits à L'INFERNAL 120 km, qui se déroulera du samedi 09 septembre 2017 au dimanche 10 septembre 2017.

Dans le cadre de cette épreuve, le Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy vous propose de participer à une étude clinique concernant le fonctionnement des reins en ultra-endurance. Il s'agit d'étudier les conditions de sécurité relatives à l'usage des anti-inflammatoires, parfois pris par les ultra-trailers pendant l'effort.

Pour cela un prélèvement de sang (1 tube de 5 ml) et d'urine (environ 50 ml) seront réalisés avant et après la course. Vous n'aurez pas à prendre de médicament pour les besoins de l'étude.

Les données personnelles recueillies pour cette recherche resteront confidentielles. Les résultats globaux de l'étude vous seront accessibles au cours du premier trimestre 2018.

Vous pourrez décider de participer ou non à la recherche au moment du retrait de votre dossard. Pour plus d'informations, vous pouvez vous adresser au médecin coordonnateur de la manifestation sportive et à son collaborateur, préférentiellement par mail :

Coordonnées téléphoniques et électroniques du responsable médical de L'INFERNAL Trail des Vosges 2017
--

ANNEXE B : AVIS DU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES

Comité de Protection des Personnes Nord Ouest IV

Président : F. VASSEUR
Vice-Président : S. DUHEM
Secrétaire Général : Y. VENDEL

Lille, le 30 juin 2017

Membres titulaires :

R. BEUSCART
S. COSTA
A. De BOUVET
X. LABBEE
R. MATIS
P. ODOU
G. MARCHAL
J.L. CHARDRON
N. MESSAADI
S. BONTEMPS
L. WILLIATTE-PELLETERI

Membres suppléants :

M. DE MEDEIROS
M. FOULARD
P. MACIAG
C. THIERY
F. DANICOURT-BARRIER
T. DANIEL
M-C. DALLE
G. BOLET
L. DELASSUS
F. ASKEVIS - LEHERPEUX
A-F. GERME
S. SION



Mr SIAGHY El Mehdi
Directeur de la Recherche et de
l'Innovation
CHRU de Nancy-Brabois
Bâtiment Recherche
54500 Vandœuvre-lès-Nancy

Mr le Docteur Mathias Poussel
Service des Examens de la Fonction
Respiratoire et de l'Aptitude à l'Exercice
Médecine du Sport
CHRU de Nancy-Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre-lès- Nancy

Projet de recherche mentionné au 2° de l'article L.1121-1 du code de santé publique

COMPTE RENDU DE DELIBERATION : AVIS INITIAL AVIS FAVORABLE AVEC REMARQUE

Référence à rappeler dans toute correspondance : CPP 17/27
N° d'enregistrement : 2017 A00808 45
Intitulé du projet : "Evaluation du risque rénal en ultra-trail : suivi de marqueurs d'atteinte rénale aiguë au cours d'une épreuve de 110 kilomètres - étude infernal trail"
Promoteur : CHU DE NANCY
Investigateur principal : Dr POUSSEL
Référence des documents étudiés:
Courrier du Promoteur daté du 10/04/2017
Formulaire de demande d'autorisation du 07/04/2017
Annexe 1 du formulaire de demande d'autorisation, document non versionné, non daté
Document additionnel à la demande d'avis signé et daté au 07/04/2017
Protocole version 1 du 27/03/2017
Document d'information et formulaire de consentement version 1 du 27/03/2017
Liste des investigateurs version 1 du 16/03/2017
Attestation d'assurance du 24/03/2017
Synopsis de l'étude non versionné, non daté
CV's des investigateurs

Secrétariat :

Marie Noëlle Raux
Bâtiment ex USNB
6 rue du Professeur Lagneau
CHRU LILLE
CS70001
59037 LILLE Cedex

Date de la réunion : jeudi 29 juin 2017

Membres présents :

Mr DUHEM – Représentant des Psychologues
Mr FOULARD – Représentant en matière d'Éthique
Mme DELASSUS - Représentant des Personnes Qualifiées en Recherche Biomédicale
Mr VASSEUR – Représentant des Personnes Qualifiées en Recherche Biomédicale-biostatistique
Mme BOLET - Représentant en matière juridique
Mme VENDEL – Représentant des Personnes Qualifiées en Recherche biomédicale

CPP 17/27

page 1

Tel : 03 20 44 41 65 Fax : 03 20 44 41 63 Email : cppnordouestiv@univ-lille2.fr
<http://www.comite-de-protection-des-personnes-nord-ouest-iv.sitew.fr>

Monsieur le Directeur, Cher Confrère,

Le Comité de Protection des Personnes Nord Ouest IV, lors de sa réunion du jeudi 29 juin 2017, dans le cadre de la procédure allégée article R1123-23 du code de santé publique a pris connaissance des documents concernant l'étude citée en référence.

Le CPP Nord Ouest IV émet un avis favorable à la menée de cette étude.

Il émet cependant une remarque non bloquante et non suspensive en vous demandant de bien vouloir **lui faire parvenir votre récépissé d'engagement à la méthodologie de référence MR-001.**

Cette étude est conforme aux articles L1121-1 et L1123-7 du code de la santé publique définissant les conditions de validité de la recherche.

Cet avis a été rendu sans que les membres éventuellement concernés par l'étude aient pris part au vote.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur, Cher Confrère, à l'expression de mes meilleures salutations.

Docteur Francis VASSEUR
Président du CPP Nord Ouest IV



CPP Nord Ouest IV
Le Président
Bâtiment ex USN B (RDC)
6 rue du Professeur Laguesse
CHRU LILLE - CS 70001
59037 LILLE CEDEX

ANNEXE C : AUTO-QUESTIONNAIRE – VISITE D'INCLUSION

Afin de mieux connaître les participants à cette étude, nous vous proposons de répondre aux questions suivantes :

- Quel est votre poids actuel (en kilos) ? :
- Quelle est votre taille (en centimètres) ? :
- Depuis combien d'années pratiquez-vous le trail (courses de plus de 42 km) ? :
- Combien de trails (entre 42 et 80 km) avez-vous terminés au cours des 3 dernières années ? :
- Combien d'ultra-trails (plus de 80 km) avez-vous terminés au cours des 3 dernières années ? :
- En moyenne, combien d'heures par semaine comptait votre préparation à cette épreuve ces 3 derniers mois ? :
- En moyenne, combien de kilomètres par semaine avez-vous effectués lors de votre préparation ces 3 derniers mois ? :

Veuillez répondre aux questions suivantes en cochant « oui » ou « non » : **OUI** **NON**

- Avez-vous pris un traitement **anti-inflammatoire (voir liste)** par voie orale, rectale, intramusculaire ou intraveineuse depuis le mercredi 06 septembre 2017 à 06h00 ? ☐ ☐
- Avez-vous pris un traitement **corticoïde (voir liste)** par voie orale, rectale, intramusculaire ou intraveineuse depuis le samedi 02 septembre 2017 à 06h00 ? ☐ ☐
- Avez-vous reçu avec une **injection locale de corticoïde (voir liste)**, intra ou périarticulaire, depuis le samedi 26 août 2017 ? ☐ ☐

ANNEXE D : CHRONOLOGIE DE LA RECHERCHE

- **Décembre 2015** : Projet de thèse, premières réflexions.

Directeur de thèse : Docteur Jean-Charles VAUTHIER, Maître de Stage Universitaire, Médecin généraliste et médecin du sport à la Maison de Santé des Trois Monts de Dommartin-lès-Remiremont, Responsable médical de L'INFERNAL Trail des Vosges 2017.

- **02/05/2016** : Présentation du projet de recherche à la Direction de la Recherche et de l'Innovation (DRI) du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Nancy.

Chef de projet à la DRI : Madame Marjorie STARCK.

- **Mai 2016 – Février 2017** : Conception et rédaction du protocole de recherche.

Echanges avec le Pr Luc FRIMAT, Chef de service de Néphrologie au CHRU de Nancy, concernant l'intérêt de la NGAL comme marqueur d'atteinte rénale aiguë en ultra-endurance.

Conception méthodologique en collaboration avec le Professeur Nathalie THILLY, PU-PH Epidémiologie et Santé Publique, Responsable médicale de l'Unité d'Investigation Clinique (UIC) de la Plateforme d'Aide à la Recherche Clinique (PARC - CHRU Nancy).

Mise en place d'un partenariat technique avec le laboratoire de biologie médicale du Centre Hospitalier Emile Durkheim (CH-ED) d'Epinal.

Biologiste référent : Docteur Anthony LEON, Pharmacien biologiste, CH-ED.

- **01/03/2017** : Demande d'accord de promotion, avis favorable du conseil scientifique de la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) du CHRU de Nancy.

L'Etude est classée « Recherche Impliquant la Personne Humaine de type 2 (RIPH2) : Recherches Interventionnelles avec Risques et Contraintes Minimales (RIRCM) ».

Investigateur principal de la recherche : Docteur Mathias POUSSEL, Maître de Conférences de Physiologie et Praticien Hospitalier au Service des Examen de la Fonction Respiratoire et de l'Aptitude à l'Exercice – Médecine du Sport, CHRU de Nancy.

- **Mars 2017** : Mise en place d'une convention entre le CHRU de Nancy et le CH-ED d'Epinal concernant le financement des analyses biologiques.

- **12/04/2017** : Dépôt du projet de recherche au CPP Nord-Ouest IV.

- **28/06/2017** : Réunion des investigateurs et collaborateurs de la recherche à la Maison de Santé des Trois Monts de Dommartin-lès-Remiremont, organisation logistique.
1 infirmière coordinatrice, 1 pharmacien biologiste, 8 médecins.

- **30/06/2017** : Avis favorable du CPP Nord-Ouest IV.

- **05/09/2017** : Réunion de mise en place au CHRU de Nancy avec le Dr Mathias POUSSEL, Madame Marjorie STARCK et Madame Amélie AMIOT, Attachée de Recherche Clinique à la DRI.

- **07/09/2017, 16 h – 23 h** : Inclusion des coureurs, 3 médecins.

- **08/09/2017, 16 h – 20 h** : Inclusion des coureurs, 4 médecins.

- **09/09/2017, 04 h – 06 h** : Première visite de l'étude, au départ de L'INFERNAL 120 km.
4 médecins, 6 infirmières.

- **09/09/2017, 06 h – 10/09/2017, 14 h** : Permanence d'accueil des coureurs pour la dernière visite de l'étude.
2 médecins, 2 infirmières de 20 h à 06 h, 3 infirmières de 08 h à 14 h.

- **Septembre – Décembre 2017** : Réalisation des analyses biologiques et saisie informatique des données. L'analyse statistique des données a été réalisée en collaboration avec la PARC du CHRU de Nancy, sous la responsabilité du Pr Nathalie THILLY.

- **Mars 2018** : Soutenance de thèse.

VU

NANCY, le **5 février 2018**

Le Président de Thèse

NANCY, le **6 février 2018**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Bruno CHENUEL

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10176

NANCY, le **6 février 2018**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUME

Contexte : Des cas d'insuffisance rénale aiguë (IRA) sévère ont été décrits chez des sportifs lors de courses d'ultra-endurance. **Objectif :** Mesurer la variation du débit de filtration glomérulaire (DFG) entre le début et la fin d'une course d'ultra-endurance, en l'absence de prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Objectifs secondaires : décrire la prévalence de l'IRA, et celle de l'atteinte rénale structurelle en fin d'épreuve. **Méthode :** Etude prospective observationnelle, réalisée chez des coureurs participant à un ultra-trail de 120 km. Les sujets acceptaient de ne pas prendre d'AINS pendant l'épreuve. La cystatine C plasmatique, la NGAL urinaire et la créatinine urinaire (Cr) étaient mesurées au départ et à l'arrivée de l'épreuve. Le DFG était estimé à l'aide de l'équation CKD-EPI cystatine C. L'IRA était définie par une diminution du DFG > 25% (classification RIFLE). Nous avons utilisé le rapport NGAL/Cr comme marqueur de lésions rénales. **Résultats :** Parmi les 66 sujets inclus, 54 coureurs ont complété l'ensemble du suivi. Le DFG CKD-EPI cystatine C augmentait entre le début et la fin de l'épreuve ($p = 0,0196$). Le taux de variation médian du DFG CKD-EPI cystatine C était de 0% [0 ; 15,7]. Aucun sujet ne présentait d'IRA. Le marqueur urinaire de lésions rénales augmentait de façon significative chez 11,3% des sujets ($p = 0,0001$; IC 95% : [2,8 ; 19,9]). **Conclusion :** Il semble que la fonction rénale soit parfaitement respectée lors de cette épreuve d'ultra-endurance. Certains coureurs pourraient néanmoins présenter une atteinte rénale structurelle, sans altération fonctionnelle.

Titre en Anglais : Risks of Kidney Attack during Ultra-Endurance Events: Monitoring of Cystatin C and Urinary NGAL during a 120-km Ultramarathon

THESE : MEDECINE GENERALE ANNEE 2018

MOTS CLEFS : Insuffisance rénale aiguë, atteinte rénale aiguë, ultra-trail, ultra-endurance, cystatine C, NGAL

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
