

Mesure du débit de filtration glomérulaire par méthode de référence

Measurement of glomerular filtration rate using a reference method

Laurence Chardon¹

Laurence Dubourg²

Chantal Barin-Le Guellec³

Francis Guinard⁴

Thierry Hannedouche⁵

Jean-Michel Halimi⁶

Christophe Mariat⁷

Pour le groupe de travail mixte
SFBC/SFNDT « Actes hors
nomenclature en néphrologie,
quelles priorités ? »^a

¹ Hospices civils de Lyon,
Hôpital Edouard Herriot,
Service de biochimie, Lyon, France

² Hôpital Femme Mère Enfant,
Bron, France ; Néphrologie, Dialyse,
HTA et Exploration fonctionnelle rénale,
Hôpital Edouard Herriot ; Faculté de
médecine Lyon Est, Université Lyon 1,
Lyon, France

³ University of Tours, Tours, France ;
Department of molecular biology,
Tours, France ; Inserm, UMR 1248,
Université de Limoges, Limoges, France

⁴ Laboratoire de biologie médicale
Bioexcel, Saint-Doulchard, France

⁵ Service de néphrologie,
Hôpitaux universitaires de Strasbourg,
Faculté de médecine, Strasbourg,
France

⁶ Néphrologie-Immunologie clinique,
Hôpital Bretonneau, CHRU Tours,
Tours ; EA4245, François-Rabelais
University, Tours, France

⁷ Department of nephrological intensive
care, University Jean Monnet,
Hôpital Nord, Saint-Étienne, France

^a La composition du groupe de travail
est disponible page 370.

Article reçu le 15 mai 2019,
accepté le 24 juin 2019

Correspondance : J.-P. Cristol
<jp-cristol@chu-montpellier.fr>

Résumé. Les techniques de mesure directe du débit de filtration glomérulaire (DFG) sont considérées comme les méthodes de référence d'évaluation de la fonction rénale. Suite au retrait par l'ANSM de la spécialité Proinuline Serb®, l'iohexol reste le plus approprié pour remplacer l'inuline en tant que marqueur pour la détermination du DFG (le ⁹⁹Tc-DTPA étant peu utilisé). Le dosage se fait par chromatographie liquide haute performance (HPLC) couplée à une détection ultra-violet (UV) ou par spectrométrie de masse. La clairance plasmatique de l'iohexol est le protocole de choix. Les protocoles à échantillon unique prédominent, mais les protocoles à échantillons multiples peuvent être plus précis dans des situations spécifiques. Dans certains cas, des protocoles de clairance urinaire doivent être utilisés. Les recommandations nationales et internationales suggèrent d'utiliser une mesure du DFG comme test de confirmation dans les cas où le DFG estimé par la créatinine est inapproprié, c'est-à-dire les situations cliniques caractérisées par une altération importante de la masse musculaire ou du volume de distribution. Les indications retenues par le groupe de travail ont été gradées selon le niveau de recommandations. Les indications indispensables sont le bilan d'un individu candidat à un don de rein, la transplantation rénale à au moins 1 an de greffe, les traitements à marge thérapeutique étroite (anticoagulant, chimiothérapie) chez les patients avec estimation inappropriée du DFG par la créatinine et la recherche clinique en particulier dans les études sur la progression de l'insuffisance rénale chronique ou le démarrage de la dialyse.

Mots clés : débit de filtration glomérulaire, mesure, iohexol, recommandations, indications

Abstract. Direct measurement methods of glomerular filtration rate (GFR) are considered as the gold standard to assess kidney function. Following the withdrawal of the Proinuline Serb® specialty by the French National Health Surveillance Agency, iohexol remains the most suitable marker to replace inulin as the marker for GFR in France. The assay is performed by high performance liquid chromatography (HPLC) coupled with ultraviolet (UV) detection or by mass spectrometry. Plasma clearance measurement is the protocol of choice: single-sample protocols dominate, but multiple-sample protocols may be more accurate in specific situations to improve accuracy. In some cases, urinary clearance protocols may be proposed. National and international recommendations suggest using a GFR measurement as a confirmatory test in cases where the creatinine-based estimated GFR is inappropriate, ie clinical situations characterized by a significant alteration of muscle mass or volume distribution. The indications retained by the working group were graded according to the level of recommendations. The essential indications are the evaluation of living kidney donor, the monitoring of kidney allograft function at one year

post-transplantation, drugs with narrow therapeutic range (anticoagulant, chemotherapy) in patients with inadequate estimation of GFR by creatinine and clinical research.

Key words: glomerular filtration rate, measurement, iohexol, recommendations, indications

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est le paramètre utilisé pour quantifier la fonction rénale. Si le DFG peut être estimé dans la majorité des cas par l'utilisation de diverses formules basées sur la créatininémie ou la cystatinémie, il existe des situations qui requièrent une évaluation précise de la fonction rénale pour lesquelles l'estimation donnée par les équations n'est plus suffisante. Dans ces cas, le DFG est directement mesuré par la détermination de la clairance d'un marqueur exogène (ex : inuline, iohexol, ^{51}Cr -EDTA, ^{99}Tc -DTPA, iothalamate) injecté dans l'organisme par voie intraveineuse et dont l'épuration du compartiment sanguin est exclusivement assurée par le rein. Ces techniques de mesure directe du DFG sont considérées comme les méthodes de référence d'évaluation de la fonction rénale et faisaient l'objet d'une prise en charge financière partielle au titre de la MERRI G03. L'instruction DGOS DGOS/PF4/2015/258 du 31 juillet 2015 n'avait toutefois retenu que la clairance de l'inuline et avait déclassé la méthode à l'iohexol. Des réactions d'hypersensibilité ont conduit l'ANSM à retirer en mars 2018 le seul lot distribué de la spécialité Proinuline Serb®. De même, les méthodes basées sur l'utilisation d'un traceur radioactif (mesure de la clairance radio-isotopique plasmatique (KGQL004) ou mesure de la clairance radio-isotopique plasmatique eu urinaire (KGQL001)) ne sont plus disponibles. L'iohexol reste donc à l'heure actuelle le seul marqueur utilisable sur tout le territoire (le ^{99}Tc -DTPA étant peu utilisé).

Rappel des méthodes

Le test repose sur la détermination de la clairance plasmatique du iohexol après administration intraveineuse et mesure des concentrations plasmatiques au décours. Le dosage se fait par chromatographie liquide haute performance (HPLC) couplée à une détection ultra-violet (UV) ou par spectrométrie de masse. Il est actuellement réalisé par une quinzaine de laboratoires en France. Il existe un organisme de contrôle externe de la qualité (Equalis, Suède) auquel sont inscrits les laboratoires hospitaliers qui réalisent ce dosage. Les résultats des enquêtes montrent une faible dispersion inter-laboratoire traduisant une excellente fiabilité des résultats. Les dosages de iohexol peuvent être réalisés par un laboratoire extérieur au centre hospitalier qui organise le test (acheminement des prélèvements sanguins

réfrigérés selon les procédures habituelles) [1]. Ainsi, le test au iohexol (administration du médicament et prélèvements sanguins) peut être réalisé dans toute structure disposant de l'environnement requis. Les délais d'obtention du résultat (dosage du iohexol et calcul du DFG) sont compatibles avec les besoins cliniques.

La clairance (CL) du iohexol peut être calculée [1] :

- selon un modèle bicompartimental : avec la nécessité d'avoir au moins 6 prélèvements (dont 3 en phase précoce) pour calculer l'aire sous la courbe des concentrations au cours du temps (AUC) et en déduire la clairance ($CL = \text{Dose}/\text{AUC}$) ;
- selon un modèle monocompartimental (plus fréquent) : cette méthode, très simple de réalisation (3 voire 2 mesures de concentration pendant la phase tardive), repose sur l'utilisation d'une formule mathématique avec application d'un facteur de correction pour s'affranchir de la 1^{re} phase de décroissance correspondant à la phase de distribution. Plusieurs formules de correction ont été proposées mais celle de Brochner-Mortensen est de loin la plus utilisée pour les prélèvements multiples. Des méthodes par prélèvement unique à 3 ou 4 h et reposant sur une approximation du volume de distribution à partir du poids ou de la surface corporelle, sont également proposées (formule de Jacobson, ou de Fleming) [2]. Le groupe de travail procède actuellement à une harmonisation des pratiques au plan national pour l'utilisation de ces formules.

Ce test doit être réalisé par du personnel formé (prélèvements sanguins répétés et minutés, durée 4 à 6 heures, conditions de prélèvements rigoureuses sachant que la position debout active le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) modifiant ainsi le DFG) et requiert un environnement médicalisé, principalement justifié par le risque d'intolérance à l'administration du marqueur. Pour ces raisons, il ne peut être réalisé qu'au sein d'une structure de soins spécialisée (hôpital de jour ou plateforme d'exploration fonctionnelle) [3, 4]. Enfin, pour des études de pharmacodynamie ou en cas de DFG très bas (point tardif difficile à gérer en ambulatoire avec la méthode de décroissance), il existe toujours la possibilité de recourir au DFG mesuré par la clairance urinaire du iohexol. La mesure du DFG par méthode au iohexol est une activité de recours régional pour des populations à risque dont la mesure directe du DFG fait partie intégrante de leur prise en charge. Cependant, à ce jour la mesure du DFG par le iohexol n'est pas valorisée comme une hospitalisation

de jour bien qu'elle nécessite la disponibilité d'un lit d'hospitalisation de jour pendant 4 à 6 heures, la présence d'un médecin et d'un chariot d'urgence (bien que le risque allergique soit très faible).

Référentiels nationaux/internationaux

La mesure du DFG par méthode de référence doit être proposée dans un certain nombre de situations cliniques pour lesquelles son estimation par les formules n'est pas suffisamment précise [5-7].

En France, les recommandations pratiques pour l'évaluation de la fonction rénale et de la protéinurie publiées en 2009 par la Société de néphrologie [8], le rapport d'évaluation des technologies de santé de la Haute autorité de santé (HAS) sur l'évaluation du débit de filtration glomérulaire dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte [9], ainsi que les recommandations de la Société française de biologie clinique (SFBC) en 2011 [10] préconisent le recours à la mesure du DFG par marqueur exogène dans toutes les circonstances cliniques nécessitant une évaluation précise du DFG lorsque la créatinine n'est plus un reflet fiable de la fonction de filtration rénale. Les situations cliniques sont les suivantes :

- patients âgés de plus de 75 ans ;
- patients de poids extrême ou dont la masse musculaire est élevée ou faible ;
- patients dénutris ou ayant une alimentation pauvre en protéines animales [3, 9, 11] ;
- patients suivant un régime restreint en protides dans le cadre des traitements conservateurs.

Dans ces cas, une épreuve de filtration glomérulaire par marqueur exogène pourra être utile, dans un cadre spécialisé.

Les recommandations des *Kidney disease improving global outcomes* (KDIGO) confirment que la mesure du DFG par la clairance plasmatique ou urinaire d'un traceur exogène constitue le *gold standard* [12, 13]. Elles suggèrent d'utiliser une mesure du DFG comme test de confirmation dans les cas où le DFG estimé par la créatinine est inapproprié, c'est-à-dire les situations cliniques caractérisées par une altération importante de la masse musculaire ou du volume de distribution [12]. Une mesure du DFG est requise dans certaines situations où une évaluation précise du DFG aura un impact sur la prise en charge. Les KDIGO recommandent ainsi une mesure directe du DFG lorsque se pose la question de la prescription d'un traitement à élimination et/ou à toxicité rénale et/ou si le DFG estimé à partir de la créatininémie (eDFGcreat) n'est pas fiable (par exemple, en raison de la faible masse musculaire) [12]. Il s'agit par exemple de la prescription de certaines chimiothérapies, de traitements antibiotiques itératifs (ex : mucoviscidose),

ou de traitements à index thérapeutique étroit chez la personne âgée, chez l'insuffisant cardiaque, chez le patient obèse ou anorexique (ex : nouveaux anticoagulants oraux). Les KDIGO recommandent également de recourir à une méthode de mesure directe du DFG pour l'évaluation précise de la fonction rénale d'un individu candidat à un don de rein [14], et ce d'autant plus qu'avec le développement de la « greffe donneur vivant », l'éligibilité au don de rein peut maintenant concerner des personnes plus âgées, porteuses de certaines comorbidités susceptibles d'altérer la fonction rénale. Un travail récent montre en effet que même les meilleures méthodes d'estimation (CKD-EPI ou FAS) conduisent à récuser du don de rein un nombre important de sujets, alors même que leur DFG mesuré était compatible avec le don [15]. Ainsi, un quart des sujets étaient récusés à tort lorsque le seuil de e-DFG était fixé à 90 mL/min/1,73 m² et environ 5 % lorsqu'on utilisait un seuil décisionnel âge-dépendant.

Après transplantation rénale, la fonction et la longévité du greffon sont idéalement évaluées par la mesure et le suivi longitudinal du DFG par une méthode de référence. Dans les transplantations d'organes autres que le rein, la prévalence de la maladie rénale chronique préexistante ou secondaire à la transplantation est beaucoup plus élevée que dans la population générale. Il est important dans ce contexte d'avoir une évaluation et un suivi précis de la fonction rénale tout particulièrement en raison de la possibilité de ralentir ou de prévenir l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale en limitant l'utilisation des traitements immunosuppresseurs néphrotoxiques (avis d'experts) [14, 16].

Indications retenues par le groupe de travail

Les indications de recours aux méthodes de référence de mesure du DFG en pratique clinique sont relativement limitées et consensuelles et recoupent les recommandations internationales. La liste ci-après reprend les indications justifiant la mesure du DFG par la clairance du iohexol et le niveau de recommandation associé :

- bilan donneur vivant (indispensable) ;
- patients avec masse musculaire ou volume de distribution altéré :
 - dénutrition, alimentation parentérale, anorexie (nécessaire),
 - maladies chroniques (cancérologie, insuffisance hépatique, insuffisance cardiaque, etc.) (souhaitable),
 - diminution de la masse musculaire (myopathie, paraplégie) (nécessaire),
 - obésité/morphologie extrême (souhaitable),

- syndromes œdémateux (insuffisance cardiaque, insuffisance hépatocellulaire, insuffisance cardiaque) (souhaitable),
- traitements glucocorticoïdes ou anticalcineurines prolongés (souhaitable),
- insuffisance rénale chronique avec dissociation entre estimation du DFG et clinique (nécessaire) ;
- pédiatrie et transition enfant/adulte (souhaitable) ;
- transplantation rénale au moins à 1 an de greffe (indispensable) ;
- transplantation autre que rénale au moins à 1 an de greffe (souhaitable) ;
- traitement à marge thérapeutique étroite (anticoagulante, chimiothérapie) chez les patients de l'une des catégories ci-dessus (indispensable) ;
- recherche clinique en particulier dans les études sur la progression de l'IRC ou le démarrage de la dialyse (recommandations EDTA) (indispensable).

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. Delanaye P, Ebert N, Melsom T, Gaspari F, Mariat C, Cavalier E, *et al.* Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research : a review. Part 1 : how to measure glomerular filtration rate with iohexol ? *Clin Kidney J* 2016 ; 9 : 682-99.
2. Burniston M, British Nuclear Medicine Society Professional Standards Committee (BNMS). Clinical Guideline for the measurement of glomerular filtration rate (GFR) using plasma sampling. Report 2018 replaces 2004 guideline - available from <https://www.bnms.org.uk/bnms-clinical-guidelines/clinical-guideline-for-the-measurement-of-glomerular-filtration-rate-gfr-using-plasma-sampling.html>.
3. Haute Autorité de Santé (HAS). *Bon Usage des technologies de santé*. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique. HAS, 2012.
4. Farrington K, Covic A, Aucella F, Clyne N, de Vos L, Findlay A, *et al.* Clinical practice guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min/1.73 m²). *Nephrol Dial Transplant* 2016 ; 31 : ii1-66.
5. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2473-83.
6. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 2305-13.
7. Agarwal R, Delanaye P. Glomerular filtration rate : when to measure and in which patients ? *Nephrol Dial Transplant* 2018.[Epub ahead of print].
8. Groupe de travail de la Société de néphrologie. Evaluation of glomerular filtration rate and proteinuria for the diagnosis of chronic kidney disease. *Nephrol Ther* 2009 ; 5 : 302-5.
9. Haute Autorité de Santé (HAS). *Rapport d'évaluation des technologies de santé*. Evaluation du débit de filtration glomérulaire et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. HAS, 2011.
10. Bargnoux AS, Boutten A, Cambillau M, Carlier M-C, Cavalier E, Cristol JP, *et al.* Recommendations for the selection and alignment techniques for the determination of creatinine. *Ann Biol Clin* 2011 ; 69 : 9-16.
11. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, *et al.* KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 63 : 713-35.
12. Kidney disease : improving global outcomes (KDIGO), CKD, work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013 ; 3 : 1-150.
13. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA, *et al.* KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and care of living kidney donors. *Transplantation* 2017 ; 101 : S1-109.
14. Kidney disease : improving global outcomes (KDIGO) transplant work group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009 ; 9 : S1-155.
15. Gaillard F, Courbebaisse M, Kamar N, Rostaing L, Jacquemont L, Hourmant M, *et al.* Impact of estimation versus direct measurement of predonation glomerular filtration rate on the eligibility of potential living kidney donors. *Kidney Int* 2019 ; 95 : 896-904.
16. Bia M, Adey DB, Bloom RD, Chan L, Kulkarni S, Tomlanovich S. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : 189-218.