

## Standardisation de la clairance plasmatique de l'iohexol : un consensus du consortium EKFC

### INTRODUCTION

L'utilisation à plus large échelle de la mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG) est un objectif soutenu par les recommandations internationales. Il existe différentes méthodes de mesure, avec différents traceurs, et des procédures différentes pour une même méthode, conduisant à des reproductibilités imparfaites entre les centres. Les dernières recommandations KDIGO de 2024 sur l'évaluation et la prise en charge de la maladie rénale chronique ont préconisé d'harmoniser et normaliser les protocoles de mesures du DFG.

Le consortium européen pour la fonction rénale (EKFC pour *European Kidney Function Consortium*) a donc établi une recommandation pour standardiser la mesure de la clairance plasmatique de l'iohexol, publiée dans *Kidney International* en août 2024 : <https://doi.org/10.1016/j.kint.2024.06.029>

Nous proposons une synthèse de ces recommandations dans cette fiche.

### CONTRE-INDICATIONS A LA MESURE DU DFG PAR CLAIRANCE DE L' IOHEXOL ?

- 1- La mesure du DFG par clairance de l'iohexol n'est pas recommandée en cas de surcharge hydrosodée se manifestant par exemple par des œdèmes et/ou de l'ascite.
- 2- Un antécédent de réaction indésirable grave à un produit de contraste iodé constitue une contre-indication à la mesure du DFG par clairance de l'iohexol.

### PREPARATION DU PATIENT

- 1- Le test doit être reporté en cas de maladie aiguë intercurrente. La déplétion et l'hyperhydratation extracellulaire devant être évitées, ainsi que les médicaments et comportements, notamment diététiques, qui pourraient affecter la mesure du DFG, s'ils ne sont pas présents habituellement pour le patient.
- 2- En cas d'injection de produit de contraste iodé pour une indication clinique, il est préférable d'attendre 7 jours avant de mesurer le DFG par clairance plasmatique de l'iohexol, a fortiori si le sujet a un DFG diminué.

## INJECTION DE L'IOHEXOL ET PRELEVEMENTS SANGUINS

- 1- L'iohexol doit être injecté en moins de 120 secondes dans le bras opposé à celui où les échantillons de sang seront prélevés. La dose d'iohexol administrée doit être déterminée au préalable et peut être calculée en poids ou en volume. La dose la plus communément injectée est 5 ml d'Omnipaque 300 (647 mg d'iode/ml) soit 3235 mg d'iohexol. L'heure exacte de l'injection doit être consignée et sert de temps 0 à partir duquel sont déterminés les temps des prélèvements sanguins ultérieurs.
- 2- Après l'injection, la tubulure doit être rincée avec au moins 10 mL de sérum physiologique.
- 3- La seringue avec l'aiguille peut être pesée avant et après injection pour calculer le plus précisément possible la dose injectée (Dose d'iohexol (mg) = Différence de poids de la seringue (g) x concentration d'iohexol (mg/mL) / gravité spécifique de la solution d'iohexol (g/mL). Cependant, si une balance de précision n'est pas disponible, il a été montré que noter le volume injecté fournit une précision suffisante à la mesure du DFG.
- 4- Pour une mesure du DFG par protocole à plusieurs points, les délais de prélèvements des premier et dernier échantillons sanguins dépendent du DFG estimé :
  - a. Si DFG estimé > 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> : prélèvements toutes les 30 à 60 min entre 2 et 4 h après l'injection ;
  - b. Si DFG estimé entre 30 et 59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> : Prélèvements toutes les 60 à 90 minutes entre 3 et 7h après l'injection ;
  - c. Si DFG estimé < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> : Prélèvements toutes les 1 à 2h entre 4 et 10h après l'injection (ou jusqu'à 8h ou 24h s'il n'est pas possible logistiquement que la procédure dure 10h)
- 5- Pour une mesure du DFG par protocole à un seul point, le délai pour réaliser le prélèvement sanguin est calculé selon le DFG estimé, et le volume extracellulaire estimé.
  - a. Délai (min) = Volume extra-cellulaire estimé (ml) / DFG estimé (ml/min)
  - b. Le volume extra-cellulaire pouvant être calculé ainsi :
    - i. 166 x poids (Kg) + 2490 pour les hommes
    - ii. 95 x poids (Kg) + 6170 pour les femmes
- 6- Les prélèvements sanguins peuvent être réalisés dans des tubes de sérum ou des tubes de plasma, en purgeant au préalable la tubulure d'environ 1,5 mL de sang, puis en la rinçant avec 5 mL de sérum physiologique après le prélèvement.
- 7- Les tubes doivent être centrifugés entre 835 et 1960 g pendant 5 à 10 minutes (pour des tubes de sérum, attendre au préalable 30 à 60 min la coagulation du sang), puis adressés au laboratoire à température ambiante, ou congelés (-20°C) en cas d'analyse faite à distance.

## DOSAGE DE L'IOHEXOL

- 1- L'iohexol doit être dosé dans un laboratoire accrédité disposant de procédures de contrôle de la qualité permettant de surveiller la précision et la reproductibilité du dosage. L'iohexol est très stable et l'on peut donc travailler aisément avec un laboratoire « expert ».
- 2- L'exactitude et la reproductibilité du dosage doivent être contrôlées régulièrement à l'aide d'un système d'évaluation externe de la qualité.
- 3- L'iohexol peut être quantifié à l'aide de techniques telles que la chromatographie liquide haute performance avec détection de lumière ultraviolette ou la chromatographie liquide avec spectrométrie de masse en tandem. Le dosage de l'iohexol utilisé doit avoir une imprécision analytique < 3%.

## PROTOCOLE DE MESURE ET CALCULS DU DFG

- 1- Les 2 protocoles possibles pour mesurer le DFG sont :
  - a. Le protocole à prélèvement multiple avec au moins 4 prélèvements
  - b. Le protocole à prélèvement unique, plus simple à mettre en œuvre, moins coûteux, mais attendu comme moins précis que le protocole à plusieurs points.
- 2- Les délais pour la réalisation des prélèvements sanguins sont précisés plus haut.
- 3- Le calcul du DFG par la méthode à plusieurs échantillons nécessite de convertir les concentrations sériques ou plasmatiques d'iohexol en valeurs logarithmiques naturelles, et de déterminer l'équation de la droite de régression de cette décroissance logarithmique en fonction du temps. Le coefficient de détermination (R<sup>2</sup>) de cette régression linéaire doit être > 0,975. Des valeurs aberrantes de façon évidente (résultat non plausible) doivent être éliminées.
- 4- La clairance plasmatique de l'iohexol est calculée par un modèle pharmacocinétique à 1 compartiment avec l'équation suivante : Clairance plasmatique (Cl<sub>iohexol</sub>) = Dose d'iohexol injectée / (Aire sous la courbe de la décroissance plasmatique de l'iohexol). Un facteur de correction est appliqué pour compenser la non-prise en compte de la décroissance du traceur par sa distribution dans le volume extracellulaire (1ère pente) : l'équation la plus communément utilisée est celle de Bröchner -Mortensen :
$$\text{DFG mesuré (ml/min)} = 0,990778 \times \text{Cl}_{\text{iohexol}} - 0,001218 \times \text{Cl}_{\text{iohexol}}^2$$
- 5- Le DFG mesuré doit ensuite être indexé à la surface corporelle (SC) calculée par exemple par la formule de Dubois et Dubois.
$$\text{DFG mesuré (ml/min/1.73m}^2\text{)} : \text{DFG mesuré (ml/min)} / \text{SC} \times 1,73\text{m}^2$$
- 6- Pour le calcul du DFG mesuré à partir d'un seul échantillon, il est recommandé d'utiliser les équations de Jacobsson en les indexant ensuite à la surface corporelle.

## MISE EN ŒUVRE DE LA CLAIRANCE PLASMATIQUE DE L'IOHEXOL POUR LA MESURE DU DFG DANS LA PRATIQUE CLINIQUE

- 1- La mise en œuvre de la clairance plasmatique de l'iohexol dans la pratique clinique peut être facilitée par la désignation d'un promoteur local : un clinicien ou un biologiste qui se consacre à la réalisation des mesures du DFG.
- 2- Parmi les exigences relatives à la mise en place des tests de mesure de la clairance de l'iohexol, on peut citer :
  - a. L'attribution d'un site spécifique pour les tests ambulatoires, qui comprendrait des capacités de surveillance des signes vitaux de base (par exemple, une « clinique de perfusion » préexistante, un bureau ambulatoire, un hôpital de jour ou une unité de dialyse)
  - b. L'utilisation d'une interface de dossier médical électronique ;
  - c. L'obtention du soutien de la pharmacie pour l'achat, le stockage, le contrôle et la distribution de l'iohexol ;
  - d. L'utilisation de protocoles infirmiers pour l'administration de l'iohexol et la surveillance des effets indésirables, comme cela se fait couramment pour d'autres perfusions de routine ;
  - e. L'utilisation d'un protocole pour les prélèvements sanguins accompagné d'instructions pour le traitement des échantillons ;
  - f. Assurer le respect de la réglementation
  - g. Faciliter l'envoi au laboratoire pour les dosages d'iohexol
  - h. Le remboursement des frais des tests de dosage, incluant le temps infirmier, les prélèvements sanguins, les dosages d'iohexol dont le personnel et le matériel de laboratoire, ainsi que le temps de personnel pour la revue des données et le calcul du DFG.

### Source du document

Rédacteurs : **Dr Thomas STEHLE, Dr Pierre DELANAYE**

Validation : **Dr Claire CARTERY, Dr Victor GUEUTIN et Dr Jacques FOURCADE**  
pour la Commission Néphrologie clinique de la SFNDT

Date de publication : **Décembre 2024.**