

ORIGINAL ARTICLE**Evaluation of Renal Function in Living Kidney Donors by Isotopic Measurement of Glomerular Filtration Rate with ^{99m}Tc-DTPA**Amel Khelifa¹, Abdesslam Lyazidi², Salah Eddine Bouyoucef¹

1. Service de Médecine Nucléaire et d'Imagerie Moléculaire, CHU Bab El Oued. Alger, Algérie
2. Service d'Epidémiologie, CHU Bab El Oued. Alger, Algérie

ABSTRACT

Introduction. Accurate assessment of kidney function in living kidney donors is essential prior to surgery. The aim of this study is to demonstrate the value of ^{99m}Tc-DTPA isotope Glomerular Filtration Rate measurements (GFR_{mDTPA}) in kidney donors compared to the estimated technique (GFR_{eMDRD}). **Methods.** 203 kidney donor's candidates (119 women and 84 men) had a GFR_{mDTPA} after intravenous injection of 37 MBq ^{99m}Tc-DTPA, followed by two blood samples at 2h and 4h post-injection. DFG_{mDTPA} was compared to GFR_{eMDRD} and patients were classified according to KDIGO 2012 stages. Patients selected for transplantation were those with a GFR ≥ 80ml/min/1.73m². **Results.** Mean GFR_{mDTPA} was 93 ml/min/1.73m² versus 95 ml/min/1.73m² for GFR_{eMDRD}. 124 patients (61.1%) were at stage 1 with GFR_{mDTPA} vs 113 by GFR_{eMDRD} (55.7%). 73 patients (36%) at stage 2 by GFR_{mDTPA} vs 87 by GFR_{eMDRD} (42.9%). 6 patients (3%) were at stage 3 by GFR_{mDTPA} and 3 by GFR_{eMDRD} (1.5%). A total of 151 patients achieved a GFR_{mDTPA} ≥ 80ml/min/1.73m² and selected into the transplant protocol, compared to 146 by GFR_{eMDRD}. 52 patients with GFR_{mDTPA} less than 80ml/min/1.73m² compared to 57 by estimated technique were rejected from the transplant protocol based on GFR_{mDTPA} results. **Conclusion.** GFR_{mDTPA} is a referent method in the evaluation and selection of potential kidney donors' candidates with an impact on the transplant decision, but requires indications adapted to this population.

ARTICLE HISTORYReceived 16 Mar 2024
Accepted 09 Apr 2024**KEYWORDS**GFR, ^{99m}Tc-DTPA, MDRD,
Kidney donors**CORRESPONDING AUTHOR**Amel KHELIFA
a.khelifa@alger-univ.dz**1. INTRODUCTION**

L'insuffisance rénale chronique (IRC), définie par une diminution continue du débit de filtration glomérulaire constitue un problème majeur de santé publique, atteignant environ 5 % de la population mondiale [1]. La prévalence de l'IRC est en recrudescence dans le monde et l'Algérie ne fait pas exception [2,3]. A l'extrême, l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) expose à une lourde prise en charge débutant par l'épuration extra rénale et aboutissant à la transplantation rénale [4].

La transplantation rénale constitue le traitement de choix de l'IRCT, mais nécessite un protocole rigoureux incluant une mesure précise de la fonction rénale du donneur vivant avant

don. De manière consensuelle, il est largement admis que le débit de filtration glomérulaire (DFG) représente le paramètre physiologique qui évalue le mieux la fonction rénale [5].

Le DFG est défini comme le volume de plasma complètement épuré d'une substance donnée par les reins et par unité de temps [6]. En pratique courante, on a recours à la créatinine, substance endogène en se basant sur l'utilisation de formules multi paramétriques comme le Cockcroft- Gault (CG), le MDRD (Medical Diet in Renal Disease) et le CKD-EPI donnant toutefois une estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG_e). [7-10]. Bien que largement utilisées et recommandées par les sociétés savantes de néphrologie, ces méthodes manquent de sensibilité et peuvent se révéler insuffisantes à cause des

variations de la concentration de la créatinine plasmatique liées à de multiples facteurs endogènes ou exogènes [11].

Il devient de plus en plus nécessaire de mesurer le DFG en ayant recours à des substances exogènes telles que l'inuline, considérée comme le Gold Standard, l'Iohexol, le ⁵¹Cr-EDTA (Ethylène Diamine Tetra Acide acétique marqué au Chrome 51) et le ^{99m}Tc-DTPA (Di ethylène Triamine Penta Acide acétique marqué au Technétium 99 métastable) [12], tout en gardant à l'esprit que la disponibilité de ces substances affecte leur utilisation en pratique courante.

Les traceurs isotopiques sont placés actuellement comme des méthodes de référence dans la mesure du DFG, apparaissant dans de nombreux consensus tel que le RRNCRC (the Report of the Radionuclides in Nephrourology Committee on Renal Clearance) [13] et recommandés par de nombreuses sociétés savantes lorsque disponibles comme celles du KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) publiées en 2012 [14]. Le DFG isotopique mesuré au ^{99m}Tc- DTPA (DFG_{mDTPA}) est devenu de plus en plus pratiqué depuis les nombreuses études le comparant au ⁵¹Cr-EDTA dans l'évaluation de la fonction rénale qui retrouvent une excellente corrélation entre les deux médicaments radiopharmaceutiques (MRP). [15-17]. Les patients sélectionnés au don de rein sont ceux dont le DFG est supérieur ou égal à 80ml/min/1,73m² [18].

Le but de cette étude est de démontrer l'intérêt du DFG isotopique au ^{99m}Tc-DTPA (DFG_{mDTPA}) chez les donneurs de rein par rapport à la technique d'estimation du DFGe par MDRD (DFGeMDRD) dans l'objectif d'une meilleure sélection au don avant toute intervention chirurgicale.

2. MATERIEL ET METHODES

203 Candidats vivants au don de rein, apparentés ont été adressés au service de Médecine Nucléaire du CHU Bab El Oued pour mesure du DFG_{mDTPA} parmi lesquels des patients ayant une créatinine douteuse, un diabète, une hypertension ou un âge avancé. Au total 119 femmes et 84 Hommes d'une moyenne d'âge de 48,12 ans ± 14,87 ont été recrutés.

Les patients ont eu tous une mesure de créatinine plasmatique exprimée en mg/l et une estimation de DFG par formule MDRD (DFGeMDRD) [19, 20, 21]. La procédure de mesure DFG_{mDTPA} est celle utilisé dans les procédures de bonnes pratiques de la BNMS (British Nuclear Medicine Society) [22, 23]. Après préparation des patients, La mesure DFG_{mDTPA} est effectuée par l'injection de 37MBq de ^{99m}Tc-DTPA. Deux prélèvements plasmatiques sur tubes héparinés sont effectués chez le patient au niveau du bras controlatéral à l'injection du MRP à 120 min et 240 min après injection intraveineuse du ^{99m}Tc-DTPA. Le calcul DFG_{mDTPA} est ensuite obtenu en utilisant la méthode mono-exponentielle « Slope- Intercept method », qui s'exprime par l'activité injectée

divisée par l'aire de la courbe de clairance plasmatique selon l'équation suivante [24] :

$$GFR = \frac{Q \ln \left(\frac{P1}{P2} \right)}{T2 - T1} e^{\frac{T1 \ln P2 - T2 \ln P1}{T2 - T1}}$$

Q est l'activité administrée, P1 et P2 sont les concentrations plasmatiques du MRP ^{99m}Tc-DTPA aux temps T1 et T2 (120 min et 240 min, respectivement) après injection IV. Le DFG_{mDTPA} est corrigé et normalisé à la Surface Corporelle (SC) (DFG x1.73 /SC). La surface corporelle est calculée par la méthode de DUBOIS and DUBOIS [25] :

SC (m²) = 0,007184 x H^{0,725} x W^{0,425} (H, Taille en cm; W, Poids en kg)

Enfin, la correction de Brochner- Mortensen est appliquée pour avoir négligé la première exponentielle selon la formule : [26, 27]

$$DFG = 0,99 \times DFG_{cor} - 0,0012 \times DFG_{cor}^2$$

Le DFG_{mDTPA} final est exprimé en ml/min/ 1.73m².

Une feuille de calcul Excel a été mise en place au service de Médecine Nucléaire du CHU Bab El Oued pour l'ensemble des étapes de la mesure afin de faciliter le calcul de routine.

Prognostic, fréquence (ris par an) et stratégie de suivi des maladies rénales chroniques (MRC) en fonction du débit de filtration glomérulaire et de l'albuminurie KDIGO 2012				Albuminurie ou protéinurie (mg/g ou mg/mmol)		
				A1	A2	A3
				Normale à légèrement augmentée	Légèrement à modérément augmentée	Augmentée/modérément augmentée
			<30 ou <25	30-300 ou 150-500 3-30 ou 25-50	>300 ou >500 >30 ou >50	
Débit de filtration glomérulaire estimé (formule CKD-EPI 2009) estimé en ml/min/1,73m ²	G1	Normal à haut	>90	1 ou MRC	1 Suivi MG	2 Avis Néphro
	G2	légèrement diminué	60-89	1 ou MRC	1 Suivi MG	2 Avis Néphro
	G3a	légèrement à modérément diminué	45-59	1 Suivi MG	2 Suivi MG	3 Avis Néphro
	G3b	Modérément à sévèrement diminué	30-44	2 Suivi MG	3 Suivi MG	3 Avis Néphro
	G4	Sévèrement diminué	15-29	3 Avis Néphro	3 Avis Néphro	3 Avis Néphro
G5	Insuffisance	<15	4 Avis Néphro	4 Avis Néphro	4 Avis Néphro	

Risque de progression: faible (vert), modéré (jaune), important (orange), très important (rouge)

Tableau 1. Classification KDIGO 2012

Les résultats des mesures DFG_{mDTPA} en valeur brute et corrigée à la surface corporelle ont été comparés à ceux obtenus avec les DFGe estimés par clairance à la créatinine par la méthode MDRD. Les patients ont été classés en stades de maladie rénale chronique selon la classification KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes 2012) [28] basée sur les résultats DFG_{mDTPA} et DFGeMDRD comme suit: Stade 1 ≥90ml/min/1,73m², Stade 2 : 60-89 ml/min/1,73m², Stade 3 :30-59 ml/min/1,73m², Stade 4 : 15-29 ml/min/1,73m² (tableau 1). Dans un deuxième

temps, les patients ont été sélectionnés et acceptés au protocole de transplantation, selon leur résultat de DFG mesurés et estimés si les DFG étaient supérieurs à 80ml/min/1,73m². La technique de référence étant le DFG_{mDTPA}.

L'étude a été réalisée après consentement éclairé des patients, en respectant l'anonymat, en accord avec la déclaration d'Helsinki.

3. DISCUSSION

Le DFG_{mDTPA} est de 93 ml/min/1,73m² versus 95 ml/min/1,73m² par MDRD (tableau 1).

Tableau 2. Résultats des DFG_{mDTPA} et DFG_{eMDRD} chez les donneurs de reins vivants.

	Nombre	DFG _{moyen} ± Et
DFG _{eMDRD} (ml/min/1,73m ²)	203	95,65 ± 24,42
DFG _{mDTPA} (ml/min/1,73m ²)	203	93,43 ± 21,7

Les donneurs de reins ont été classés et comparés selon leurs résultats de DFG obtenus par DFG_{mDTPA}, et leurs résultats de DFG_{eMDRD} en stades KDIGO 2012. 124 patients (61,1%) ont été classés selon leur DFG_{mDTPA} en stade 1 contre 113 par DFG_{eMDRD} (55,7%). 73 patients (36%) ont été classés en stade 2 par DFG_{mDTPA} contre 87 par DFG_{eMDRD} (42,9%). 6 patients (3%) ont été classés en stade 3 par DFG_{mDTPA} et 3 par DFG_{eMDRD} (1,5%). Au total 151 patients ont obtenu un DFG_{mDTPA} supérieur ou égal à 80ml/min/1,73m² contre 146 par DFG_{eMDRD} et 52 patients ont eu un DFG_{mDTPA} inférieur à 80ml/min/1,73m² contre 57 par DFG_{eMDRD} (figure 1).

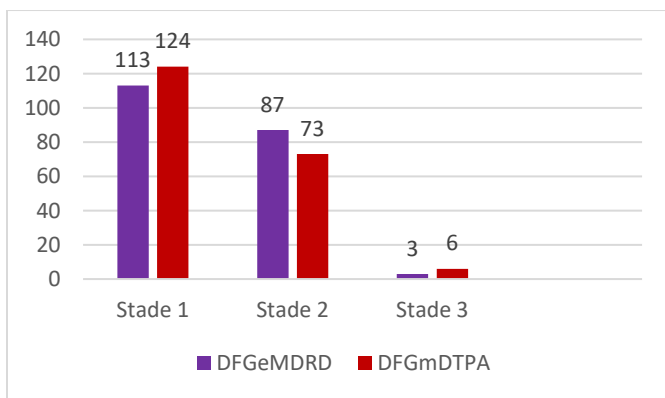


Figure 1. Classification des patients en stades KDIGO selon leur DFG_{mDTPA} et DFG_{eMDRD}

Dans un second temps la sélection au don de rein s'est faite sur la base d'un DFG supérieur ou égal à 80ml/min/1,73m². Après quoi, 151 patients ont été retenus comme candidats potentiels à la transplantation rénale par le DFG_{mDTPA}.

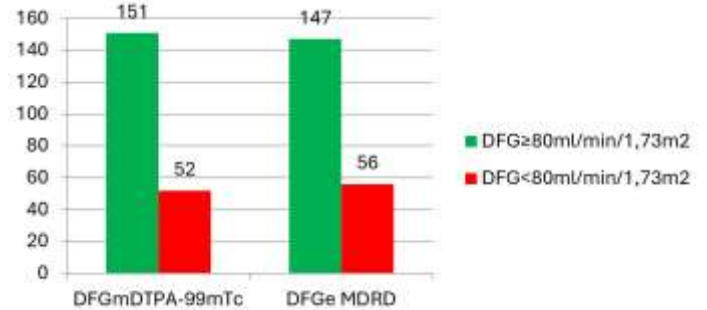


Figure 2. Classification selon le niveau seuil d'acceptabilité au don de rein des DFG_{mDTPA} et DFG_{eMDRD}

52 patients ayant une valeur de DFG_{mDTPA} inférieure à 80ml/min/1,73 m² ont été discutés en comité ou récusés au protocole de transplantation rénale. (figure 2). Une concordance entre les DFG a été retrouvée chez 150 patients (73,89%) et une discordance chez 53 (26,1%), parmi lesquels 29 récusés par DFG_{eMDRD} avec DFG_{mDTPA} > 80 ml/min/1,73m² qui ont finalement été acceptés pour le don et 24 candidats sélectionnés par DFG_{eMDRD} ont été récusés par technique isotopique.

4. DISCUSSION

Le donneur de rein vivant est soumis à un ensemble d'investigations cliniques, biologiques et immunologiques, ainsi que des investigations d'imagerie avant de déterminer sa capacité d'être un donneur de rein potentiel [29]. Il s'agit donc en ce qui concerne la mesure isotopique DFG_{mDTPA} d'une mesure rigoureuse pouvant rassurer sur la qualité de la fonction rénale du donneur [30]. Les recommandations internationales des sociétés savantes ont conclu à l'utilité voire la nécessité de disposer d'une DFG mesurée plutôt qu'une DFG estimée lorsqu'il s'agit d'évaluer les donneurs, particulièrement en cas de créatinine douteuse ou d'association de pathologies telles que le diabète ou l'hypertension artérielle [31].

Les résultats de cette étude ont permis d'obtenir deux valeurs moyennes de DFG_{mDTPA} et DFG_{eMDRD} qui restent voisines, et une concordance des résultats chez la grande majorité des donneurs (73,89 %) ce qui conforte l'utilisation en routine du DFG_{eMDRD} et qui confirme les résultats de la littérature et les conclusions des

conférences de consensus organisées par les sociétés savantes [32]. D'autre part, préserver la pratique de la transplantation rénale c'est bien sélectionner les donneurs de reins à risque d'insuffisance rénale à long terme. Les recommandations KDIGO 2017 proposent deux tests de DFGe et en cas de doute un test DFGm en utilisant un traceur exogène en l'occurrence un médicament radiopharmaceutique tel que le DTPA-^{99m}Tc [28,33].

Deux niveaux seuil pour l'acceptation 90 et 60 ml/min/1,73 m² nous avons opté pour une valeur à 80 ml/min/1,73m² une valeur utilisée dans 67 % des centres de transplantation [33]. Pour les valeurs moyennes de DFG, il y a légère surestimation par MDRD comparé au DFG_{mDTPA} et pour les valeurs hautes de DFG il y a une sous-estimation par DFG_{eMDRD} par rapport au DFG_{mDTPA}

Chez nos patients, le DFG_{mDTPA} a rétabli la précision dans l'évaluation de la fonction rénale comparé au DFG_{eMDRD} chez 53 patients et a reconduit à leur acceptation ou non au don de rein, garantissant les suites du protocole de transplantation rénale. Ainsi, les patients potentiels donneurs de reins sont mieux identifiés par la mesure du DFG isotopique et constituent la première indication de cette technique.

Le radiotraceur utilisé, le ^{99m}Tc-DTPA est peu coûteux, largement disponible dans les services de Médecine Nucléaire, validé dans de nombreuses études internationales depuis 2019 comme celles de Mc Meekin et Vidal-Petiot [16,17] mais nécessite une rigueur dans la procédure de mesure avec contrôle de qualité du médicament radiopharmaceutique. Une valeur de DFG à 80ml/min/1,73m² est considérée comme optimale pour éviter les complications ultérieures chez le donneur et le transplanté.

Les patients donneurs de reins doivent être bien sélectionnés pour la mesure du DFG isotopique car la technique n'est pas disponible partout en Algérie et ceux qui devraient en bénéficier sont les patients avec des créatinine douteuses et basses entraînant des DFGe inférieurs au seuil d'acceptabilité. Les patients apparentés âgés diabétiques, hypertendus, avec des anomalies morphologiques rénales sur les examens d'imagerie représentent les bonnes indications de cette mesure et un confort pour la suite du protocole de transplantation.

5. CONCLUSION

La mesure isotopique du DFG au ^{99m}Tc-DTPA est considérée actuellement comme la technique de référence et permet une sélection fine des donneurs. Cependant au vu de la disponibilité limitée des centres de Médecine Nucléaire en Algérie, il est nécessaire d'abord de déterminer notre propre seuil d'acceptabilité au don de rein dans les centres de transplantation rénale, ainsi que la nécessité de cibler les indications de mesure DFG_{mDTPA} chez les donneurs de reins, tels que les sujets âgés, les DFGe douteux, et ceux ayant des anomalies rénales à l'imagerie

pour permettre la pérennité de la transplantation rénale en Algérie. Assurer un transplant de qualité pour le transplanté, c'est aussi assurer une fonction rénale préservée pour le donneur. Il est également important de souligner que la réussite d'une transplantation rénale est le fruit d'un travail multidisciplinaire en comité de transplantation rénale.

Conflits d'intérêt : aucun en rapport avec cet article.

REFERENCES

1. Annual renal DATA Report [Internet]. 2018. (United States Renal Data System). Disponible sur: <http://www.usrds.org>
2. T. Rayane. Certains traitements innovants ne sont pas encore disponibles dans les centres d'hémodialyses privés. Santé MAG. 2017;Dossier N°61.
3. T. Rayane. Données sur la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale. Congrès national de Néphrologie; 2016 nov.
4. HAS. Evaluation du DFG et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique. Vol 2011; 2012
5. Levey AS, Greene T, Schluchter MD, Cleary PA, Teschan PE, Lorenz RA, et al. Glomerular Filtration Rate Measurements in Clinical Trials. *J Am Soc Nephrol.* 1993;5(4):1159-71
6. Smith HW. Comparative physiology of the kidney. *J Am Med Assoc.* 26 déc 1953;153(17):1512-4
7. Nankivell BJ. Creatinine clearance and the assessment of renal function. *2001;24(1):3*
8. Legris M, Desforges K, Ajustement posologique : pour un choix éclairé de la formule d'estimation de la fonction rénale. *Pharmacothérapie.* 2017;50(1).
9. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
10. Ferreira-Filho SR, Cardoso CC, de Castro LAV, Oliveira RM, Sá RR. Comparison of Measured Creatinine Clearance and Clearances Estimated by Cockcroft-Gault and MDRD Formulas in Patients with a Single Kidney. *Int J Nephrol.* 2011;2011:1-4.
11. Taal MW, Brenner BM, Rector FC, éditeurs. Brenner & Rector's the kidney. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2012. 2 p.
12. Durand E, Chaumet-Riffaud P, Archambaud F, Moati F, Prigent A. Mesure de la fonction rénale par les méthodes radio-isotopiques. *EMC - Néphrologie.* janv 2006;1(1):1-15.
13. Prigent A, Piepsz A, International Scientific Committee of Radionuclides in Nephrourology, éditeurs. Functional imaging in nephro-urology: based on the annual meeting of the International Scientific Committee of Radionuclides in Nephro-Urology (ISCORN), La Baule, 2004. London: Taylor & Francis; 2006. 246 p.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clincial practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. 2013.
15. Biggi A, Viglietti A, Farinelli MC, Bonada C, Camuzzini G. Estimation of glomerular filtration rate and technetium-99m diethylene triamine penta-acetic acid using chromium- 51 ethylene diamine tetra-acetic acid. *Eur J Nucl Med.* juin 1995;22(6):532-6.
16. McMeekin H. ^{99m}Tc DTPA vs. ⁵¹Cr EDTA for GFR measurement is there a systematic difference? *Nucl Med Commun* 2019 Dec;40(12):1224-1229

17. Vidal-Petiot E, Courbebaisse M, Livrozet M: Comparison of ⁵¹Cr-EDTA and ^{99m}Tc DTPA for GFR measurement. *J Nephrol* 2021 Jun;34(3):729-737
18. KDIGO 2017 clinical practice guideline on the evaluation and care of living kidney donors. *Transplantation* 2017 Aug;101(8S Suppl 1): S1-S109
19. 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.* 5 mai 2009;150(9):604-12.
20. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 16 mars 1999;130(6):461-70.
21. Levey AS, Green T, Kusek JW, Beck. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol.* 2000;155 A.
22. Fleming JS, Nunan TO. The new BNMS guidelines for measurement of glomerular filtration rate: *Nucl Med Commun.* août 2004;25(8):755-7.
23. Burniston DM. Clinical Guideline for the measurement of glomerular filtration rate (GFR) using plasma sampling. *Rep BNMS* 2018. 2018;23.
24. Piepsz A, Colarinha P, Gordon I, Hahn K, Olivier P, Sixt R, et al. Guidelines for glomerular filtration rate determination in children. *Eur J Nucl Med.* mars 2001;28(3):BP31-36.
25. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* oct 1989;5(5):303-11; discussion 312-313.
26. Holness J, Fleming J, Warwick J. Measuring GFR Using the Plasma Clearance of ^{99m}Tc-DTPA. *Am J Kidney Dis.* mai 2015;65(5):806.
27. Fleming JS, Zivanovic MA, Blake GM, Burniston M, Cosgriff PS. Guidelines for the measurement of glomerular filtration rate using plasma sampling: *Nucl Med Commun.* août 2004;25(8):759-69.
28. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the diagnosis evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease- Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney international supplements.* juill 2017
29. KDIGO2023 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2024 Apr ;105(4S):S117-S314
30. Levey AS, Inker LA: Assessment of glomerular filtration rate in health and disease: A state of the art review. *Clin Pharmacol Ther* 102:405-419, 2017.
31. Warwick J, Holness J. Measurement of glomerular filtration rate. *Seminars in Nuclear Medicine.* Volume 52, Issue 4, July 2022, Pages 453-466
32. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular disease. *Kidney Int* 2021 Oct;100(4S):S1-S276
33. Mandelbrot DA, Pavlakis M, Danovitch GM, et al. The medical evaluation of living kidney donors: a survey of US transplant centers. *Am J Transplant.* 2007; 7:2333–2343.