



HAL
open science

Arrêt de production du chrome-51 (^{51}Cr) a usage clinique : quelles alternatives possibles pour les services de radiopharmacie et de médecine nucléaire ?

Pierre Decazes, Sébastien Thureau, Romain Modzelewski, Mathilde Damilleville-Martin, Pierre Vera, Juliette Dinet, Joseph Le Cloirec, Stéphanie Becker, Alice Salles, Pierre Bohn

► To cite this version:

Pierre Decazes, Sébastien Thureau, Romain Modzelewski, Mathilde Damilleville-Martin, Pierre Vera, et al.. Arrêt de production du chrome-51 (^{51}Cr) a usage clinique : quelles alternatives possibles pour les services de radiopharmacie et de médecine nucléaire ?. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2020, 78 (4), pp.335-342. 10.1016/j.pharma.2020.01.006 . hal-03222819

HAL Id: hal-03222819

<https://hal.science/hal-03222819v1>

Submitted on 16 Jun 2022

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

ARRET DE PRODUCTION DU CHROME-51 (^{51}Cr) A USAGE CLINIQUE :

QUELLES ALTERNATIVES POSSIBLES POUR LES SERVICES DE RADIOPHARMACIE ET DE MEDECINE NUCLEAIRE ?

Discontinuation of Chromium-51 for clinical use: What are the possible alternatives for radiopharmacies and nuclear medicine departments?

J. Dinet^a, J. Le Cloirec^a, S. Becker^{a,b}, A. Salles^a, P. Bohn^{a,b}

^a Centre Henri Becquerel, 76038 Rouen cedex, France

^b QuantIF - LITIS [EA4108 – FR CNRS 3638], IRIB, Université de Rouen, France

Résumé

Objectifs

En octobre dernier, les services de médecine nucléaire ont été informés de la fermeture de la chaîne de production du chrome-51 à usage clinique. Ce radionucléide possède différentes indications diagnostiques en néphrologie et en hématologie. Il a donc été indispensable de mettre en place des protocoles alternatifs d'exploration pour pallier cet arrêt de production.

Méthodes

L'EDTA marqué au chrome-51 a été remplacé par du DTPA marqué au technétium-99m pour la technique de mesure du débit de filtration glomérulaire. Le chromate de sodium a été substitué par du pertechnétate de sodium pour la détermination des volumes globulaires. Une analyse rétrospective des données obtenues à l'aide du chrome-51 a été réalisée suivi d'une étude prospective, de janvier à **décembre** 2019 pour les traceurs technétiés.

Résultats

144 patients ont été inclus dans l'étude. 42 examens à l'EDTA- ^{51}Cr et **30** au DTPA- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ont été réalisés et comparés. Il n'existait aucune différence significative entre les méthodes d'évaluation de la fonction rénale ($p=0,355$). Pour la détermination des volumes globulaires et plasmatiques, 47 examens au ^{51}Cr et à l' ^{125}I et **25** examens au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ et à l' ^{125}I ont été réalisés et comparés. Il n'existait aucune différence significative concernant la détermination des volumes totaux ($p=0,325$) et globulaires ($p=0,148$).

Conclusions

L'étude réalisée permet de démontrer l'absence de différence significative entre les résultats obtenus avec le chrome-51 et les traceurs technétiés. Ainsi, l'activité clinique a pu être maintenue dans de bonnes conditions.

Summary

Objectives

Last October, the nuclear medicine departments were informed of the closure of the chromium-51 production line for clinical use. This radionuclide has different diagnostic indications in nephrology and hematology. It was therefore essential to set up alternative exploration protocols to overcome this production stoppage.

Methods

Chromium-51 EDTA has been replaced by technetium-99m DTPA for the determination of glomerular filtration rates. Sodium chromate was substituted by sodium pertechnetate for the determination of globular volumes. A retrospective analysis of the chromium-51 data was performed followed by a prospective study, from January to December 2019 for technetium tracers.

Results

144 patients were included in the study. 42 EDTA-⁵¹Cr and 30 DTPA-^{99m}Tc exams were conducted and compared. There were no significant differences between the methods used to assess renal function ($p=0.355$). For the determination of blood cell and plasma volumes, 47 tests with ⁵¹Cr and ¹²⁵I and 25 tests with ^{99m}Tc and ¹²⁵I were performed and compared. There were no significant differences in the determination of total ($p=0.325$) and globular ($p=0.148$) volumes.

Conclusions

The study carried out shows that there is no significant difference between the results obtained with chromium-51 and technetium tracers. As a result, clinical activity was maintained in good conditions.

Mots clés

Radiopharmacie, Chrome-51, débit de filtration glomérulaire, volume sanguin

Keywords

Radiopharmacy, Chrome-51, glomerular filtration rate, blood volume

Introduction

Dans un contexte de rupture plus en plus présent et d'arrêt de commercialisation de certaines spécialités pharmaceutiques au sein des hôpitaux en France [1,2], la radiopharmacie, spécialité de la pharmacie hospitalière n'est pas épargnée. En effet, depuis quelques temps elle est confrontée à des ruptures de générateurs et de troussees nécessaires à la préparation des médicaments radiopharmaceutiques. Les ruptures touchant le circuit du médicament peuvent donc être préjudiciables à la qualité et à la sécurité de la prise en charge thérapeutique du patient. L'impact clinique peut être mineur si le médicament possède de nombreuses alternatives thérapeutiques sur le mar-

ché. En revanche, celui-ci peut devenir majeur lorsqu'il n'en existe aucune. Elles ont donc un impact sur l'ensemble des professionnels de santé qui se retrouvent parfois démunis face à un examen très important à réaliser.

En octobre 2018, les services de médecine nucléaire ont été informés de l'arrêt de commercialisation de deux médicaments radiopharmaceutiques : le chromate (⁵¹CrO₄⁻) de sodium et l'édétate de chrome-51 [3]. Cet arrêt, dû à la fermeture de la chaîne de production de chrome-51 par le laboratoire GE Healthcare® n'a pas été sans conséquence au sein de notre service. En effet, il s'agit d'un radionucléide qui possède diverses utilisations diagnostiques en médecine nucléaire. En hématologie par exemple, il est utilisé pour le marquage radioactif *in vitro* / *ex vivo* des hématies

afin de déterminer le volume total des hématies circulants, sous forme de chromate. Ceci peut permettre le diagnostic de polyglobulies et de « pseudo-anémie » pouvant survenir suite à une expansion du volume plasmatique. Il permet également d'estimer la durée de vie des érythrocytes dans la recherche d'hémoglobinopathie, d'hémorragies gastro-intestinales, d'anémies hémolytiques ou chez des patients ayant eu une réaction transfusionnelle chez lesquels il est nécessaire d'évaluer le besoin en transfusion sanguine. Les hématies marquées au ^{51}Cr peuvent également être utilisées pour mettre en évidence certains sites de séquestrations cellulaires dans le foie ou dans la rate chez des patients atteints d'hémolyse chronique ou de purpura thrombocytopenique idiopathique. [4,5]

En néphrologie, sous forme d'édétate, il est employé dans l'évaluation fonctionnelle du débit de filtration glomérulaire (DFG) d'un donneur vivant pour une transplantation rénale. Il s'agit d'une technique d'exploration isotopique physiologique non invasive qui présente un intérêt clinique et médico-légal [6,7].

Ces différents examens présentent un réel bénéfice quant à la prise en charge des pathologies citées précédemment, il a donc fallu trouver rapidement une solution alternative afin de pouvoir pallier cet arrêt imprévu de commercialisation mettant en difficulté les professionnels de santé. Effectivement cela a été décidé sans concertation ni entente au préalable avec l'ensemble des acteurs de santé, faisant ainsi abstraction de l'impact d'une telle décision sur la prise en charge des patients. Le ^{51}Cr était un radiopharmaceutique ayant l'AMM dans ces indications, et aujourd'hui on peut uniquement le trouver sous dénomination « radiochimique » [8]. Il est employé dans ce cadre pour s'assurer de la survie des CAR T-cells par exemple [9].

Le chrome-51 ne peut plus être administré directement à un patient puisqu'il a perdu son statut de médicament radiopharmaceutique. De ce fait, l'objectif principal de cette étude est la mise en place de protocoles alternatifs pour les examens

de débit de filtration glomérulaire et de volume globulaire grâce à un autre radioélément ayant l'autorisation de mise sur le marché en France.

En effet, le DTPA marqué au technétium-99m dispose de l'AMM pour l'estimation du débit de filtration glomérulaire tandis que le pyrophosphate marqué au technétium-99m dispose de l'AMM pour l'estimation du volume globulaire des hématies. Les médecins nucléaires ont donc demandé aux radiopharmaciens des solutions pratiques pour continuer d'assurer la continuité des examens cliniques.

Nous présentons, dans cette étude, le remplacement urgent de méthodes très robustes utilisant le chrome-51, (relativement longue période radioactive, peu de relargage pour les marquages cellulaires, pas ou peu de métabolisation hépatique pouvant nuire à l'estimation des débits de filtration glomérulaire) employées dans un service de médecine nucléaire suite à un arrêt rapide de commercialisation. Malheureusement, cela implique que nous n'avons pu comparer les résultats chez les mêmes patients et nous avons donc dû nous assurer que les groupes de patients furent homogènes pour assurer la réalité des résultats.

Méthodes

Afin d'alimenter une réflexion approfondie sur ces protocoles, nous avons réalisé une recherche bibliographique sur le sujet du remplacement du chrome-51 par le technétium-99m et sur les potentielles alternatives existantes et réalisables au sein d'un service de médecine nucléaire.

Les nouvelles procédures sont détaillées et disponibles dans les compléments électroniques.

Débit de filtration glomérulaire

Les techniques de clairance plasmatiques isotopiques sont fondées sur l'hypothèse que le traceur est éliminé exclusivement par le rein. De nombreuses études contrôlées ont démontrées que le chrome-51 avait une excellente corrélation à la

mesure du DFG par l'inuline, technique de référence [10,11]. Ainsi on peut mesurer la filtration de ce dernier en mesurant sa disparition du plasma.

– Ancienne procédure à l'EDTA et ⁵¹Cr –

L'activité injectée d'EDTA-⁵¹Cr au patient est de 4 MBq. Une activité de référence connue est réalisée pour faire un standard. Les prélèvements s'effectuent aux temps déterminés en amont avec le médecin responsable de l'examen soit 60 min, 120 min, 180 min et 240 min post-injection. Cet examen est couplé à une scintigraphie au DMSA-^{99m}Tc. Le temps exact auquel est réalisé le prélèvement doit être noté précisément. Le comptage des échantillons est réalisé 48 h après l'examen au DMSA par un compteur à scintillation Wallac 2480.

La feuille de calcul permet de calculer le coefficient de détermination et de déterminer les paramètres pharmacocinétiques tel que la constante d'élimination (k_E), la concentration au temps $t = 0$ (C_0 en CPM.ml⁻¹) et la clairance (Cl en ml.min⁻¹) du patient.

– Nouvelle procédure au DTPA ^{99m}Tc –

Un autre radiopharmaceutique est excrété de manière quasi-exclusive par filtration glomérulaire. Il s'agit du diéthylène-triamine-pentétate marqué au technetium-99m (^{99m}Tc-DTPA) [12-14]. On prélève une dose d'activité égale à 111 MBq de solution DTPA -^{99m}Tc. Une activité de référence connue est réalisée pour faire un standard. Le patient est mis sous caméra afin de lancer l'acquisition simultanée des images scintigraphiques. On injecte la solution préparée puis on procède aux prélèvements à des temps déterminés à 90 min, 120 min, 150 min et 180 min post-injection. Le comptage des échantillons est réalisé après le dernier prélèvement et on remplit la feuille de calcul afin de déterminer les différents paramètres cinétiques évoqués précédemment.

En parallèle, la concentration de la créatinine plasmatique chez le patient est déterminée ce qui permet d'estimer le DFG par l'équation de l'étude MDRD.

Volume Globulaire

Le volume sanguin total est la somme du volume globulaire qui est le volume occupé par les hématies et du volume plasmatique. Il est possible de le déterminer grâce à une technique de dilution isotopique utilisant les érythrocytes du patient. On réinjecte alors une activité déterminée et connue dans les hématies et le plasma qui va se diluer et s'homogénéiser dans la circulation sanguine. On déduira le volume des deux compartiments (globulaire et plasmatique) après prélèvement et détermination de la radioactivité présente dans un volume connu d'hématies et de plasma.

– Ancienne procédure au ⁵¹Cr et ¹²⁵I –

Après prélèvement sanguin du patient, on réalise une centrifugation afin de séparer le plasma des hématies. On marque le plasma par 55,5 kBq de sérumalbumine-¹²⁵I et par 740 à 925 kBq de ⁵¹CrO₄Na pour les hématies. On laisse incubé pendant 30 minutes. On réalise en parallèle des solutions de référence nommées DVP (Dilution Volume Plasmatique) et DVG (Dilution Volume Globulaire). On détermine au préalable les différents volumes à réinjecter. Les prélèvements sanguins du patient ont lieu à 10, 20 et 30 minutes après la réinjection. Enfin, on réalise le comptage des échantillons à J₀ pour le chrome-51 et l'iode-125.

– Nouvelle procédure au ^{99m}Tc et ¹²⁵I –

Il est possible de réaliser le radiomarquage des érythrocytes par le pertechnétate de sodium (^{99m}TcO₄Na) en remplacement du ⁵¹CrO₄Na. On réalise un prélèvement sanguin du patient suivi d'une séparation du plasma et des hématies

par centrifugation. Les hématies sont mises au contact d'une solution de pyrophosphate d'étain. On marque le plasma par 55,5 kBq de séralbumine marquée à l' ^{125}I et les hématies par 2,5 MBq de technétium-99m. On réalise en parallèle des solutions de référence nommées DVP (Dilution Volume Plasmatique) et DVG (Dilution Volume Globulaire). On détermine en amont les différents volumes à réinjecter. Les prélèvements sanguins du patient ont lieu à 10, 20 et 30 minutes après la réinjection. Enfin, on réalise le comptage des échantillons à J_0 pour le technetium-99m et à J_3 pour l'iode-125.

Afin de pouvoir vérifier si les nouvelles procédures permettent d'obtenir des résultats acceptables et comparables aux anciennes d'un point de vue clinique et statistique, les données acquises sont comparées à celles des patients ayant consulté en 2018. Le recueil s'est effectué durant 12 mois (de Janvier 2019 à Décembre 2019).

Patients

L'analyse rétrospective concerne les résultats obtenus suite aux anciennes procédures réalisées à l'ensemble des patients en 2018 et aux nouvelles effectuées en 2019, *sans sélection a priori ou a posteriori*. L'ensemble des patients sont majeurs et viennent consulter dans l'indication de l'examen. Tous ces patients ont signé un consentement selon lequel leurs données biologiques peuvent être utilisées à des fins scientifiques de façon anonyme.

Opérateurs

Toutes les manipulations ont été réalisées dans notre hôpital par des personnes spécifiquement formées avec les procédures rédigées.

Analyse statistique

Des analyses statistiques ont été effectuées afin d'évaluer la qualité des nouvelles procédures. La comparaison des résultats issus des deux populations a été réalisée à l'aide d'un test de Fischer

afin de vérifier l'hypothèse d'une distribution gaussienne. Si l'hypothèse est vérifiée, alors le test t de Student permet de comparer les mesures d'une variable quantitative effectuées sur deux groupes de sujets indépendants définis par les modalités de la variable qualitative.

Des *boîtes à moustaches* de Tukey ont été utilisées pour comparer les résultats obtenus avec l'ancienne méthode de référence au chrome-51 et les nouvelles.

Les intervalles de confiance ont été calculés et permettent d'indiquer la précision de la mesure

Enfin, une valeur $p < 0,05$ est considérée comme statistiquement significative.

Résultats

Au total, 144 patients ont été inclus dans l'étude. 42 examens d'évaluation du débit de filtration glomérulaire (EDTA- ^{51}Cr) et 47 déterminations de volumes globulaires (^{51}Cr - ^{125}I) ont été réalisées en 2018 et 30 examens d'évaluation du débit de filtration glomérulaire (DTPA- $^{99\text{m}}\text{Tc}$) et 25 déterminations de volumes globulaires ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ - ^{125}I) en 2019. Les résultats sont présentés dans la Figure 1.

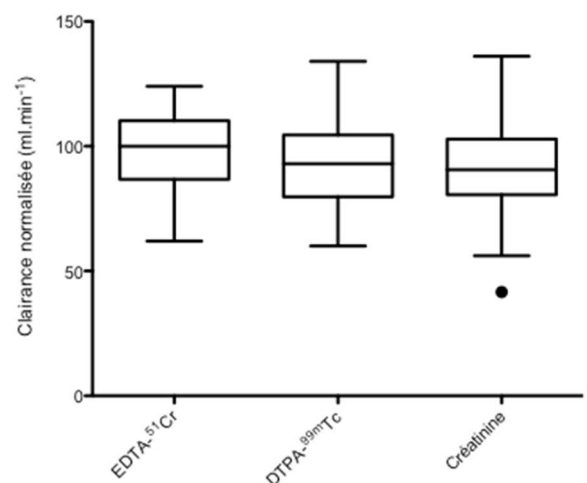


Figure 1. Comparaison de la clairance rénale estimée par les méthodes isotopiques et la créatinine chez 145 patients. La clairance a été normalisée pour une surface corporelle de 1,73 m². Les deux méthodes employant des radionucléides sont corrélées entre elles et avec la clairance de la créatinine. *Comparison of renal clearance estimated by isotopic methods and creatinine in 145 patients. Clearance was normalized for a body surface area of 1.73 m². Both methods using radionuclides are correlated with each other and with creatinine clearance.*

Débit de filtration Glomérulaire

Les patients bénéficiant de l'évaluation de leur fonction rénale étaient des potentiels donneurs vivants sains d'un de leur rein.

– Ancienne procédure à l'EDTA et ⁵¹Cr –

27 femmes et 15 hommes ont été recrutés dans ce bras de l'étude avec une moyenne d'âge de 50 ans. Les mesures à l'EDTA-⁵¹Cr ont permis d'obtenir une clairance rénale moyenne de 98,2 ml⁻¹.min⁻¹.1,73 m⁻², avec un écart type de 15,7 ml⁻¹.min⁻¹.1,73 m⁻² [95% CI : 93,3 - 103,1].

Les mesures ont permis de diagnostiquer une insuffisance rénale avec DFG < 90 ml⁻¹.min⁻¹.1,73 m⁻² chez 13 patients soit dans 31% des cas. Le reste des patients obtient un DFG dans la norme c'est à dire ≥ 90 ml⁻¹.min⁻¹.1,73 m⁻². En revanche, aucun patient ne présente une insuffisance rénale ≤ 60 ml⁻¹.min⁻¹.1,73 m⁻².

La corrélation réalisée entre la détermination de la clairance rénale isotopique et celle évaluée grâce à la créatinine montre une corrélation statistiquement significative entre les deux clairances (p<0,001) avec un coefficient de corrélation de 0,64.

– Nouvelle procédure au DTPA ^{99m}Tc –

14 femmes et 16 hommes ont été recrutés dans ce bras de l'étude avec une moyenne d'âge de 48 ans. Les mesures au DTPA-Technétium-99m ont permis d'obtenir une clairance rénale moyenne de 94,2 ml⁻¹.min⁻¹.1,73 m⁻² avec un écart type de 20,2 ml⁻¹.min⁻¹.1,73 m⁻² [95% CI : 90,5 - 112,3].

Les mesures ont permis de diagnostiquer une insuffisance rénale avec DFG < 90 ml⁻¹.min⁻¹.1,73 m⁻² chez 10 patients soit dans 33% des cas. Un patient présente une insuffisance rénale ≤ 60 ml⁻¹.min⁻¹.1,73 m⁻². Le reste des patients obtient un DFG dans la norme c'est à dire ≥ 90 ml⁻¹.min⁻¹.1,73 m⁻².

La corrélation réalisée entre la détermination de la clairance rénale isotopique et celle évaluée grâce à la créatinine montre une corrélation statistiquement significative entre les deux clairances (p<0,001) avec un coefficient de corrélation de 0,86.

Comparaison des deux méthodes

Dans un premier temps, afin de vérifier les conditions de validité du test de Student nous avons effectué un test de Fischer. Chacun des calculs réalisés a prouvé l'égalité des variances.

Dans un second temps, grâce à l'acceptation des hypothèses d'égalités nous avons pu comparer les différentes moyennes obtenues à l'aide du test de Student. Nous retrouvons qu'il n'existe aucune différence significative entre les méthodes d'évaluation de la fonction rénale (p=0,355) par le chrome-51 et le technétium-99m.

Volume Globulaire

L'ensemble des indications portaient sur une suspicion ou suivi de polyglobulies et la maladie de Vaquez (principales indications cliniques actuelles)

– Ancienne procédure au ⁵¹Cr et ¹²⁵I –

12 femmes et 35 hommes ont été recrutés dans ce bras de l'étude avec une moyenne d'âge de 64 ans. Le volume total moyen mesuré est de 4928 ml, avec un écart type de 882 ml [95% CI : 4009,1 - 5167,0]. Les mesures avec le chrome-51 ont permis d'obtenir un volume globulaire moyen de 2150,1 ml avec un écart type de 453,5 ml [95% CI : 2017,0 - 2283,2].

Une corrélation statistique a été réalisée entre les volumes mesurés et les volumes théoriques déterminés par le modèle publié par Pearson et al. [15]. On obtient une corrélation statistiquement significative entre les volumes totaux ($p < 0,001$) et globulaires ($p < 0,001$) avec des coefficients de corrélation respectif de 0,84 et 0,79. Les résultats sont présentés dans la Figure 2.

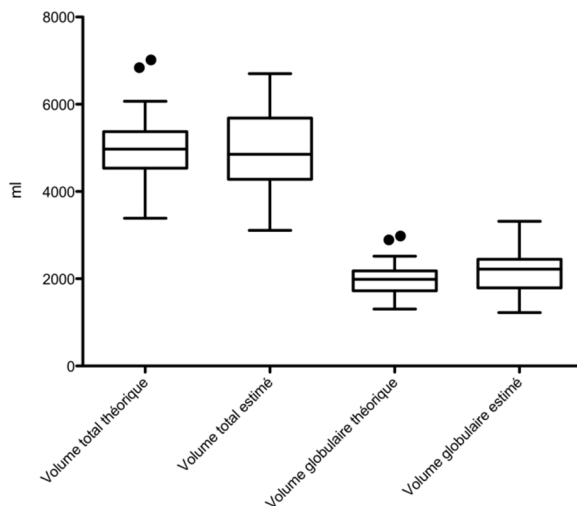


Figure 2. Détermination des volumes globulaires par le chrome-51 et totaux chez 47 patients. Les volumes sont exprimés en ml. *Assessment of red-cell volumes by use of chromium-51 and total volumes in 47 patients. Volumes are expressed in ml.*

– Nouvelle procédure au ^{99m}Tc et ^{125}I –

9 femmes et 16 hommes ont été recrutés dans ce bras de l'étude avec une moyenne d'âge de 55,8 ans. Le volume total moyen mesuré est de 5162,3 ml, avec un écart type de 1083,5 ml [95% CI : 4715,0 – 5609,5]. Les mesures avec le technétium-99m ont permis d'obtenir un volume globulaire

moyen de 2334,8 ml avec un écart type de 605,1 ml [95% CI : 2085,0 – 2584,6].

Une corrélation statistique a été réalisée entre les volumes mesurés et les volumes théoriques. On obtient une corrélation statistiquement significative entre les volumes totaux ($p = 0,002$) et globulaires ($p = 0,008$) avec des coefficients de corrélation respectif de 0,67 et 0,51. Les résultats sont présentés dans la Figure 3.

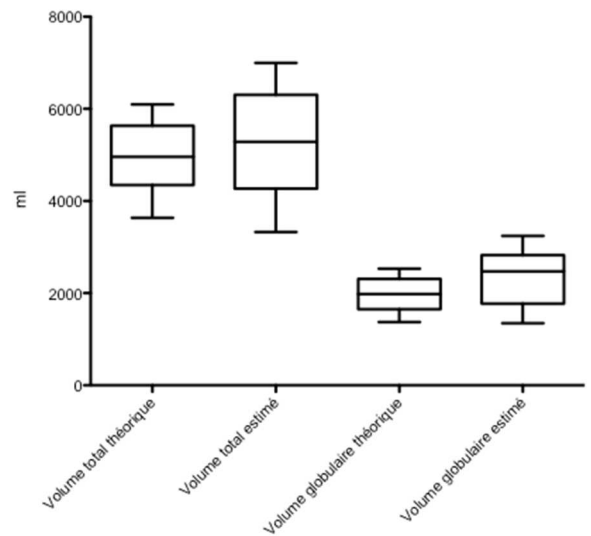


Figure 3. Détermination des volumes globulaires par le technétium-99m et totaux chez 25 patients. Les volumes sont exprimés en ml. *Assessment of red-cell volumes by use of technetium-99m and total volumes in 25 patients. Volumes are expressed in ml.*

Comparaison des deux méthodes

Dans un premier temps, afin de vérifier les conditions de validité du test de Student nous avons effectué un test de Fischer. Les calculs ont prouvé l'égalité des variances.

Dans un second temps, grâce à l'acceptation des hypothèses d'égalités nous avons pu comparer les différentes moyennes obtenues à l'aide du test de Student. Nous retrouvons qu'il n'existe aucune différence significative concernant la détermination du volume total ($p = 0,325$) et du volume glo-

bulaire ($p=0,148$) par le chrome-51 ou le technétium-99m.

Enfin, nous n'avons pas comparé les déterminations de volumes plasmatiques car le traceur (sérumalbumine marquée à l'iode-125) est le même dans ces deux méthodes.

La comparaison entre les volumes plasmatiques évalués par la méthode isotopique employant la sérumalbumine marquée à l'iode-125 ($n=72$) et l'hématocrite obtenu par les laboratoires de biologie chez les mêmes patients montre une différence significative ($p<0,0001$). Le volume plasmatique estimé par l'hématocrite était de 2968,6 ml avec un écart-type de 388,1 ml (erreur type de la moyenne : 45 ml) tandis que celui obtenu par la méthode isotopique était de 2795,1 ml avec un écart-type de 536,3 ml (erreur type de la moyenne : 63 ml). Ceci montre que les patients soumis à un examen de volume sanguin sont pathologiques comparativement à une normale.

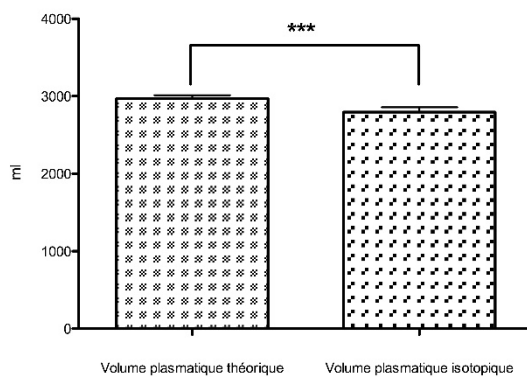


Figure 4. Détermination des volumes plasmatiques chez 72 patients. Les volumes avec erreur type de la moyenne sont exprimés en ml. La méthode par estimation de l'hématocrite donne des résultats significativement supérieurs à la méthode isotopique signifiant la pathologie des patients. *Determination of plasma volumes in 72 patients. Volumes and S.E.M are expressed in ml. The hematocrit estimation method gives significantly larger results than the isotopic method highlighting the pathology of patients.*

Discussion

Afin que les nouvelles procédures utilisant des radionucléides puissent être agréées, elles doivent obtenir des résultats concordants et similaires à ceux obtenus précédemment.

Dans la littérature, des études parfois anciennes fournissent des informations limitées sur de potentiels radionucléides pouvant convenir et certains résultats peuvent être questionnant.

La revue de Taylor présente les différents radiopharmaceutiques utilisés pour les explorations rénales et notamment le DTPA-^{99m}Tc, l'EDTA-⁵¹Cr et l'iothalamate-¹²³I, pour l'estimation du débit de filtration glomérulaire [16].

Pour l'exploration du débit de filtration glomérulaire par utilisation d'éléments radioactifs, nous avons choisi de remplacer l'EDTA-⁵¹Cr par le DTPA-^{99m}Tc pour des raisons de disponibilité de la trousse DTPA.

L'EDTA-⁵¹Cr et le DTPA-^{99m}Tc sont des complexes métalliques stables qui se lient faiblement aux protéines plasmatiques et sont excrétés presque totalement par filtration glomérulaire.

L'étude de Carlsen de 1980 obtenait des résultats similaires entre le DTPA-^{99m}Tc et l'EDTA-⁵¹Cr [17]. L'étude de Mårtenssen de 1998 montrait également des résultats comparables entre les deux traceurs malgré une clairance au DTPA-^{99m}Tc légèrement surestimée en comparaison avec celle déterminée à l'EDTA-⁵¹Cr [18]. Enfin, la méta-analyse de Soveri publiée en 2014 suggérait que la clairance plasmatique du DTPA-^{99m}Tc assimilée à un traceur du débit de filtration glomérulaire n'avait pas un niveau de preuve suffisant, sans préciser les modalités de réalisation des examens [19]. Les lignes directrices françaises montrent qu'en l'absence d'inuline, traceur historique retiré du marché, les méthodes radioisotopiques sont les méthodes de référence. Les méthodes que nous employons sont conformes à celles-ci [20].

Nous avons réalisé les examens en 4 prélèvements sur 3 heures pour pouvoir tracer la droite d'interception avec un coefficient de détermination supérieur ou égal à 0,99. Nous avons évité de recourir à la technique en un seul prélèvement, bien que plus rapide, du fait d'absence de contrôle

qualité sur la mesure et donc du risque d'erreur important [21]. Toutefois, cette dernière technique est reprise dans les lignes directrices anglaises pour les patients ne présentant pas de troisième compartiment comme une ascite par exemple [22].

Nous montrons dans cette étude que les résultats obtenus avec le DTPA-^{99m}Tc sont comparables avec la méthode utilisant l'EDTA-⁵¹Cr avec l'absence de différence significative ($p=0,355$). Les procédures d'administration concernant la détermination de la clairance rénale sont analogues en termes de durée.

Nous n'avons pas validé la méthode pour les patients pédiatriques et les patients présentant une insuffisance rénale $< 60 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ du fait de notre recrutement. Dans ces cas, une modification de l'excrétion rénale du DTPA-^{99m}Tc pourrait apparaître et la méthode de calcul devrait être adaptée.

Nous regrettons de ne pas avoir pu réaliser une étude clinique où les patients auraient été leurs propres témoins du fait de l'arrêt de commercialisation rapide des traceurs au chrome-51.

En second lieu, pour la détermination du volume globulaire par utilisation d'éléments radioactifs, nous remplaçons le ⁵¹CrO₄Na par le ^{99m}TcO₄Na associé à un prétraitement des hématies au pyrophosphate d'étain [23,24].

Si la méthode de marquage des hématies par le technétium-99m est robuste, nous ne pouvons pas déterminer simultanément les activités de technétium-99m (hématies) et d'iode-125 (plasma). Le technétium-99m possède une émission X à 18 keV d'abondance 6 % située dans la fenêtre de comptage de l'iode-125 (15 – 85 keV), comme le montre la Figure 5.

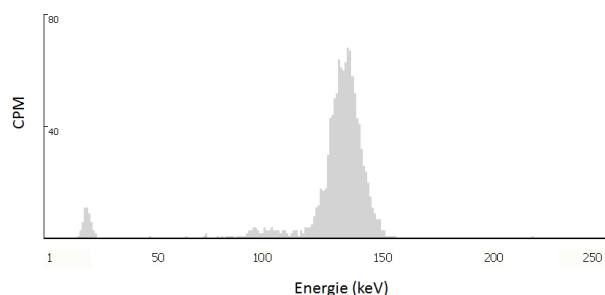


Figure 5. Spectre énergétique du technétium-99m obtenu sur un compteur à scintillations Wallac 2480. On observe l'émission X à 18 keV et le pic gamma principal à 140 keV. *Energy spectrum of technetium-99m with the Wallac 2480 scintillation counter. We observe the X peak at 18 keV and the main gamma peak at 140 keV.*

Nous avons suivi les méthodes de référence pour la détermination des volumes plasmatiques et globulaires décrites par l'*International Committee for Standardization in Haematology* [25]. L'usage du technétium-99m associé au pyrophosphate d'étain pour le marquage des hématies y est retenu, tout comme le marquage plasmatique par l'albumine humaine marquée à l'iode-125.

Dans notre étude, nous retrouvons également des volumes globulaires comparables par l'utilisation du chrome-51 ou du technétium-99m ($p=0,148$). Après optimisation des temps de lavages et d'incubations, la procédure de marquage globulaire par le technétium-99m est plus rapide que celle au chrome-51 bien qu'une étape supplémentaire fut ajoutée. Ainsi, nous sommes économe du temps des manipulateurs ce qui permet un usage pratique dans un service de médecine nucléaire.

De manière ancillaire, le temps de gestion par décroissance radioactive des déchets se trouve en partie simplifiée par utilisation du technétium-99m. En effet, la période du chrome-51 est de 27,7 jours alors que celle du technétium-99m est d'environ 6 heures.

Nous avons maintenu dans notre hôpital la mesure en double isotope. Il peut toutefois être possible de se contenter de mesurer le volume plasmatique seul avec l'albumine marquée et de déduire le volume globulaire à partir de l'hématocrite [26].

Enfin, il serait intéressant de réaliser une étude pharmaco-économique afin d'évaluer et d'analyser l'impact engendré par l'arrêt de commercialisation du chrome-51.

Conclusion

L'étude réalisée afin d'étudier les nouveaux protocoles mis en œuvre suite à l'arrêt de commer-

cialisation du chrome-51 à usage clinique, permet de mettre en lumière l'absence de différences significatives entre les résultats obtenus auparavant avec les anciennes méthodes dans notre hôpital.

En effet, nous avons pu obtenir des volumes globulaires (PYP-^{99m}Tc) et des débits de filtration glomérulaires (DTPA-^{99m}Tc) comparables à ceux précédemment obtenus.

Par conséquence ces nouvelles procédures utilisant des traceurs alternatifs et disponibles dans un service de médecine nucléaire peuvent ainsi être employées avec confiance afin de permettre une prise en charge optimale des patients.

Ce travail démontre pleinement l'importance du radiopharmacien dans un service de médecine nucléaire en permettant d'apporter des solutions pertinentes aux médecins nucléaires.

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier les évaluateurs anonymes pour leurs conseils ayant permis d'améliorer la qualité de ce travail.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Bibliographie

- [1] Ruptures de stock des médicaments Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments> [Consulté le 25 juillet 2019]
- [2] Astier, A. Pénuries de médicaments : un problème qui s'aggrave. *Ann Pharm Fr* 2011;69(5):241–2.
- [3] Courrier de GE Healthcare destiné aux professionnels de santé du 22 octobre 2018, référence MF-18/113, informant de l'arrêt de commercialisation du chrome-51 à usage clinique en décembre 2018.
- [4] Ebaugh FG Jr, Emerson CP, Ross JF. The use of radioactive chromium 51 as an erythrocyte tagging agent for the determination of red cell survival in vivo. *J Clin Invest* 1953;32(12):1260–76.
- [5] Mollison PL, Veall N. The use of the isotope 51Cr as a label for red cells. *Br J Haematol* 1955;1(1):62–74.
- [6] Hourmant M. Evaluation du donneur vivant et critères de sélection. *Nephrol Ther* 2008;4(1):63–6.
- [7] Delanaye P, Chapelle JP, Ferir AM, Gielen J, Krzesinski JM, et al. La mesure du débit de filtration glomérulaire en clinique quotidienne. *Rev Med Liege* 2003;58(2):95–100.
- [8] Chromium-51 Radionuclide, 1mCi, EDTA Complex in 0.005M EDTA (pH 7.0), Perkin Elmer, Disponible sur : <https://www.perkinelmer.com/fr/Product/chromium-51-radionuclide-nez147001mc> [Consulté le 18 juillet 2019]
- [9] Themeli M, Kloss CC, Ciriello G, Fedorov VD, Perna F, et al. Generation of tumor-targeted human T lymphocytes from induced pluripotent stem cells for cancer therapy. *Nat Biotechnol* 2013;31(10):928–33.
- [10] Chantler C, Garnett ES, Parsons V, Veall N. Glomerular filtration rate measurement in man by the single injection methods using 51Cr-EDTA. *Clin Sci* 1969;37(1):169–180.
- [11] Stacy BD, Thorburn GD. Chromium-51 ethylenediaminetetraacetate for estimation of glomerular filtration rate. *Science* 1966;152(3725):1076–7.
- [12] Hilson AJ, Mistry RD, Maisey MN. 99Tcm-DTPA for the measurement of glomerular filtration rate. *Br J Radiol* 1976;49(585):794–6.
- [13] Huttunen K, Huttunen NP, Koivula A, Ahonen A, Puukka R. 99mTc-DTPA—a useful clinical tool for the measurement of glomerular filtration rate. *Scand J Urol Nephrol* 1982;16(3):237–41.
- [14] Rehling M, Møller ML, Thamdrup B, Lund JO, Trap-Jensen J. Simultaneous measurement of renal clearance and plasma clearance of 99mTc-labelled diethylenetriaminepenta-acetate, 51Cr-labelled ethylenediaminetetra-acetate and inulin in man. *Clin Sci (Lond)* 1984;66(5):613–9.
- [15] Pearson TC, Guthrie DL, Simpson J, Chinn S, Barosi G, et al. Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in adults: Expert Panel on Radionuclides of the International Council for Standardization in Haematology. *Br J Haematol* 1995;89(4):748–56.
- [16] Taylor AT. Radionuclides in nephrourology, part 1: Radiopharmaceuticals, quality control, and quantitative indices. *J Nucl Med*. 2014;55(4):608–15.
- [17] Carlsen JE, Møller ML, Lund JO, Trap-Jensen J. Comparison of four commercial Tc-99m (Sn) DTPA preparations used for the measurement of glomerular filtration rate: concise communication. *J Nucl Med* 1980;21(2):126–9.
- [18] Mårtensson J, Groth S, Rehling M, Gref M. Chromium-51-EDTA clearance in adults with a single-plasma sample. *J Nucl Med* 1998;39(12):2131–7.
- [19] Soveri I, Berg UB, Björk J, Elinder CG, Grubb A, et al. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2014;64(3):411–24.
- [20] Anonyme. Guide pour la rédaction de protocoles pour les mesures de clairances rénales glomérulaires. *Médecine Nucléaire* 2008;32(12):635–42.
- [21] Holness JL, Fleming JS, Chirehwa MT, Warwick JM. Propagation of measurement errors in glomerular filtration rate determination: a comparison of slope-intercept, single-sample and slope-only methods. *Nucl Med Commun* 2019;40(4):333–342.
- [22] Clinical Guideline for the measurement of glomerular filtration rate (GFR) using plasma sampling. British Nuclear Medicine Society; 2018. Disponible sur : <https://cdn.ymaws.com/www.bnms.org.uk/resource/re>

smgr/guidelines/bnms_gfr_guidelines_in_bnms_.pdf
[consulté le 24 juillet 2019]

- [23] Srivastava SC, Chervu LR. Radionuclide-labeled red blood cells: current status and future prospects. *Semin Nucl Med* 1984;14(2):68–82.
- [24] Kelly MJ, Cowie AR, Antonino A, Barton H, Kalff V. An assessment of factors which influence the effectiveness of the modified in vivo technetium-99m-erythrocyte labeling technique in clinical use. *J Nucl Med* 1992;33(12):2222–5.
- [25] Anonymous. Recommended methods for measurement of red-cell and plasma volume: International Committee for Standardization in Haematology. *J Nucl Med* 1980;21(8):793–800.
- [26] Margouleff D. Blood volume determination, a nuclear medicine test in evolution. *Clin Nucl Med* 2013;38(7):534–7.