



**HAL**  
open science

# Détermination isotopique du débit de filtration glomérulaire par le pentétate de technétium en pédiatrie. Alternative au médicament radio pharmaceutique de référence, l'édétate de chrome

Charlotte Cyrille Martine Rolet-Laborde

## ► To cite this version:

Charlotte Cyrille Martine Rolet-Laborde. Détermination isotopique du débit de filtration glomérulaire par le pentétate de technétium en pédiatrie. Alternative au médicament radio pharmaceutique de référence, l'édétate de chrome. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02414074

**HAL Id: dumas-02414074**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02414074>**

Submitted on 16 Dec 2019

**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.

## U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2019

Thèse n°67

THESE POUR L'OBTENTION DU

## DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 19/09/2019

Par **Charlotte, Cyrille, Martine ROLET-LABORDE**

Née le 03/06/1989 à Céret

### **DETERMINATION ISOTOPIQUE DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE PAR LE PENTETATE DE TECHNETIUM EN PEDIATRIE**

*Alternative au médicament radiopharmaceutique de référence, l'édétate de chrome*

Directeur de thèse : Dr Mathieu TAFANI

Membres du jury

|                            |                                |            |
|----------------------------|--------------------------------|------------|
| Mme Sylvie CRAUSTE MANCIET | PU-PH – Université de Bordeaux | Présidente |
| Mme Bettina COUDERC        | PU-PH – Université de Toulouse | Jury       |
| M. Benoit NICOL            | PH – CH d'Albi                 | Jury       |
| M. Stéphane DECRAMER       | PU-PH – Université de Toulouse | Jury       |

# Remerciements

---

## A ma présidente de thèse,

**Madame le Professeur Sylvie CRAUSTE-MANCIET,**  
**Professeur de la faculté de pharmacie de Bordeaux, Praticien Hospitalier,**  
*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ma thèse*  
*Veillez recevoir l'expression de mon profond respect.*  
*Sincères remerciements.*

## A mon directeur de thèse,

**Monsieur Jean André Mathieu TAFANI,**  
**Maître de Conférence de la faculté de médecine de Toulouse, Praticien Hospitalier,**  
*Pour m'avoir proposé ce sujet et accepté de diriger cette thèse.*  
*Merci de m'avoir fait découvrir et aimer cet univers qu'est la radiopharmacie.*  
*Merci pour le temps accordé tout au long de mon internat et de ce travail.*  
*Merci pour toutes les connaissances et les opportunités que tu m'as apportées.*  
*Je t'adresse mes remerciements les plus sincères et toute ma reconnaissance.*

## A mes jurys de thèse

**Madame le Professeur Bettina COUDERC**  
**Professeur de la faculté de pharmacie de Toulouse, Praticien Hospitalier,**  
*Pour l'honneur et le plaisir que vous me faites d'accepter, avec ce si grand intérêt, de juger mon travail.*  
*Veillez trouver l'expression de mon respect et de ma gratitude.*  
*Sincères remerciements.*

**Monsieur le Professeur Stéphane DECRAMER**  
**Professeur de la faculté de médecine de Toulouse, Praticien Hospitalier,**  
*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.*  
*Pour votre intérêt marqué pour le sujet, ainsi que l'aide précieuse que vous m'avez apportée.*  
*Soyez assuré de ma plus sincère reconnaissance.*  
*Tous mes remerciements.*

**Monsieur le Docteur Benoit NICOL**

**Docteur en pharmacie, Praticien Hospitalier**

*Pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse.*

*Pour ton encadrement et le partage de tes connaissances.*

*Pour ta gentillesse et l'aide que tu m'as apportée pour que je mène à bien ce travail.*

*Sois assuré de l'honneur que tu me fais.*

*Je t'adresse mes remerciements les plus sincères et toute ma reconnaissance.*

**Je tiens également à remercier,**

**L'équipe de médecine nucléaire du CH d'Albi,**

Fabrice, Philippe, Hélène, Cédric, Nicolas, Marie-Hélène, Andréa, Delphine, Sabine, Magali, Sylvie, Céline, Alexandrine, Rashna, Julie, Isabelle.

*Pour m'avoir soutenue et m'avoir fait rire dans la dernière ligne droite.*

*Pour votre accueil, votre bonne humeur, votre aide et votre professionnalisme.*

*Un grand merci à tous.*

**L'équipe de la pharmacie du CH d'Albi,**

Véronique, Jacqueline, Benoît, Amélie, Lorène, Mélissa, Mélanie, Laura, Marion, Cécile, Maguy, Marielle, Céline, Julie, Dimitri, Walter, Marilyne, Anne-Marie, Joëlle.

*Pour votre gentillesse et votre bienveillance à mon égard.*

*Pour le temps que vous m'avez accordé dans la dernière ligne droite.*

*Un immense merci.*

**Ma mère,**

*Pour ton soutien, ta présence et ta bienveillance durant toutes ces années.*

*Pour l'amour infini que tu m'as toujours apporté.*

*Merci d'avoir toujours été là pour moi.*

**Ma sœur, mon frère et ma belle-sœur,**

*Pour votre grande patience face à mon caractère, votre aide et votre soutien durant toutes ces années studieuses.*

*Pour tous ces moments, bons ou moins bons, passés ensemble et qui resteront à jamais gravés dans ma mémoire.*

*Merci infiniment pour votre amour.*

**Ma tante et mes cousins,**

*Cyrille, pour ton enthousiasme, ta joie de vivre et toute l'aide que tu m'as apportée.*

*Pour le temps que tu as pris à la relecture de ma thèse*

*Merci pour tout.*

**Mes amis,**

Céline Gigi, les chaudes (Jade, Géraldine, Anne-Laure), les teuteus (Imane, Ali, Samuel, Hugo, Maximin), Charlène, Clémentine, Anne, Milena, Camille, Mathilde, Sophie, Michel, Julien V, Thibaut, Claire, Paul, Dorian, Marie B, Aude, Alix, Chloé, Panthéa, Mégane, Céline Sub, Marie C, Nolwenn, Anaëlle, Quentin, Alina, les zouzous (Morgane, Yann, Momo, Simon x3, Flavie), Evelyne, l'équipe de Caecilus (Laure, Solène, Pierre, Aurore, Olivier, Vincent, Noémie, Lucie, Julien B, Hiz), Sonia, Agathe, William, Charline, Sacha, Thomas, Adrien.

*Pour votre joie de vivre, les fous rires et les bons moments passés ensemble.*

*Pour votre simplicité, votre tolérance, votre aide, votre soutien et votre écoute.*

*Pour tout ce que vous m'apportez et m'apporterez.*

*Merci infiniment.*

**Et tous ceux qui ont participé à ce travail,**

Hendrik De Graaf, Mr le Professeur Pascal Houillier, Mme Isabelle Couret, Mme le Professeur Laurence Dubourg, Mme Corinne Smadja, Mme Clara Balouzet, Mme Hélène Carpenet.

Ainsi que tous les autres.

*Pour l'aide précieuse que vous avez apporté à ce travail.*

*Un immense merci et toute ma reconnaissance.*

|  |           |
|--|-----------|
| <b>FIGURES .....</b>   | <b>8</b>  |
| <b>TABLEAUX.....</b>   | <b>10</b> |
| <b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>                                       | <b>11</b> |
| <b>INTRODUCTION.....</b>   | <b>12</b> |
| <b>1. LE REIN .....</b>  | <b>13</b> |
| <b>1.1. Rappels anatomiques et physiologiques.....</b>                   | <b>13</b> |
| 1.1.1. Anatomie rénale .....   | 13        |
| a. Macroscopique .....   | 13        |
| b. Vascularisation rénale.....   | 14        |
| c. Microscopique .....   | 15        |
| Le glomérule rénal ou glomérule de Malpighi.....                         | 16        |
| Le tubule rénal .....  | 16        |
| 1.1.2. Physiologie rénale .....  | 16        |
| a. La filtration glomérulaire .....                                      | 17        |
| b. Régulation du volume extracellulaire .....                            | 19        |
| c. Maintien de l'équilibre acido-basique .....                           | 19        |
| d. Fonction endocrine .....  | 20        |
| Rénine et Système Rénine Angiotensine Aldostérone (SRAA).....            | 20        |
| Métabolisme phosphocalcique.....   | 20        |
| Erythropoïétine.....   | 21        |
| <b>1.2. Clairance et débit de filtration glomérulaire (DFG) .....</b>    | <b>22</b> |
| 1.2.1. Définitions.....  | 22        |
| a. La clairance .....  | 22        |
| La clairance urinaire.....   | 23        |
| La clairance plasmatique .....   | 23        |
| b. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) .....                       | 24        |
| Libre filtration glomérulaire.....                                       | 25        |
| Liaison aux protéines plasmatiques (LPP).....                            | 25        |
| Absence de toxicité.....   | 25        |
| 1.2.2. Méthodes d'estimation du DFG.....                                 | 26        |
| a. Créatinine et clairance à la créatinine.....                          | 26        |
| Dosage plasmatique.....  | 27        |
| Clairance urinaire à la créatinine .....                                 | 28        |
| Formules d'estimation du DFG dérivées de la créatinine plasmatique ..... | 29        |
| b. La cystatine C .....  | 31        |
| Dosage plasmatique.....  | 31        |
| Formules d'estimation du DFG dérivées de la cystatine C.....             | 32        |
| c. L'urée .....  | 32        |
| d. La $\beta$ -2-microglobuline .....                                    | 32        |
| 1.2.3. Méthodes non isotopiques de mesure du DFG .....                   | 33        |
| a. L'inuline.....  | 34        |
| Principe de la technique .....   | 34        |

|   |           |
|---|-----------|
| b. Les produits de contraste iodé (PCI).....  | 35        |
| Principe de la technique .....  | 35        |
| Données de la littérature.....  | 36        |
| 1.2.4. Méthodes isotopiques de mesure du DFG.....   | 37        |
| a. Médicaments radiopharmaceutiques utilisés.....   | 37        |
| Mesure du DFG à l'iothalamate [ <sup>125</sup> I].....  | 37        |
| b. Indications de la mesure isotopique du DFG en pédiatrie .....  | 38        |
| Hématologie et oncologie en service de néphro-pédiatrie .....   | 38        |
| Insuffisance rénale chronique (IRC).....  | 38        |
| Discordance DFG estimé/DFG mesuré.....  | 39        |
| c. Indications de la mesure isotopique du DFG chez l'adulte .....   | 40        |
| <br>  |           |
| <b>2. DETERMINATION ISOTOPIQUE DU DFG :.....</b>  | <b>41</b> |
| <br>  |           |
| <b>2.1. Rappels sur les médicaments radiopharmaceutiques .....</b>  | <b>42</b> |
| 2.1.1. Définition .....   | 42        |
| 2.1.2. Cadre juridique.....   | 42        |
| 2.1.3. Principe du marquage .....   | 43        |
| Origine des radionucléides et des vecteurs .....  | 44        |
| Contrôle de qualité des médicaments radiopharmaceutiques .....  | 44        |
| <br>  |           |
| <b>2.2. Mesure du DFG.....</b>  | <b>45</b> |
| 2.2.1. Principe de la mesure isotopique.....  | 45        |
| a. L'analyse compartimentale.....   | 45        |
| Hypothèses de l'analyse compartimentale.....  | 46        |
| Mise en équation du modèle.....   | 46        |
| b. Utilisation pratique du modèle .....   | 47        |
| c. Comptage des échantillons .....  | 48        |
| 2.2.2. Mode opératoire de la détermination isotopique du DFG .....  | 50        |
| a. Informations générales .....   | 50        |
| b. Déroulement de l'examen .....  | 50        |
| Avant injection.....  | 50        |
| Injection de la dose de MRP .....   | 50        |
| Après injection .....   | 50        |
| c. Échantillons nécessaires aux comptages .....   | 51        |
| 2.2.3. Médicaments radiopharmaceutiques candidats .....   | 51        |
| a. Édétate de chrome [ <sup>51</sup> Cr]-EDTA .....   | 51        |
| Origine du chrome 51 [ <sup>51</sup> Cr].....   | 51        |
| Propriétés radiophysiques du chrome 51 [ <sup>51</sup> Cr] .....  | 52        |
| Présentation de l'édétate de chrome [ <sup>51</sup> Cr]-EDTA.....   | 52        |
| Pharmacocinétique de l'édétate de chrome [ <sup>51</sup> Cr]-EDTA .....                                   | 54        |
| Indication de l'édétate de chrome [ <sup>51</sup> Cr]-EDTA .....  | 54        |
| Posologie en pédiatrie et modalités d'administration de l'édétate de chrome [ <sup>51</sup> Cr]-EDTA..... | 55        |
| Données de dosimétrie de l'édétate de chrome [ <sup>51</sup> Cr]-EDTA.....                                | 55        |
| Précautions d'emploi et contre-indication de l'édétate de chrome [ <sup>51</sup> Cr]-EDTA .....           | 56        |
| Effets indésirables et interactions médicamenteuses de l'édétate de chrome [ <sup>51</sup> Cr]-EDTA ..... | 57        |
| b. Pentétate de technétium [ <sup>99m</sup> Tc]-DTPA .....  | 57        |
| Origine du technétium 99 métastable [ <sup>99m</sup> Tc] .....  | 57        |
| Propriétés radiophysiques du technétium 99 métastable [ <sup>99m</sup> Tc] .....                          | 60        |

|   |            |
|---|------------|
| Présentation du pentétate de technétium [ <sup>99m</sup> Tc]-DTPA .....   | 60         |
| Pharmacocinétique du pentétate de technétium [ <sup>99m</sup> Tc]-DTPA.....   | 62         |
| Préparation de la trousse de pentétate de technétium [ <sup>99m</sup> Tc]-DTPA.....   | 63         |
| Indications du pentétate de technétium [ <sup>99m</sup> Tc]-DTPA.....   | 64         |
| Posologie en pédiatrie et modalités d'administration du pentétate de technétium [ <sup>99m</sup> Tc]-DTPA.....                        | 64         |
| Données de dosimétrie du pentétate de technétium [ <sup>99m</sup> Tc]-DTPA.....   | 65         |
| Précaution d'emploi et contre-indication du pentétate de technétium [ <sup>99m</sup> Tc]-DTPA.....                                    | 66         |
| Effets indésirables et interactions médicamenteuses du pentétate de technétium [ <sup>99m</sup> Tc]-DTPA .....                        | 66         |
| <br>  |            |
| <b>3. MISE AU POINT ET VALIDATION DE LA MESURE ISOTOPIQUE DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE PAR LE PENTETATE DE TECHNETIUM.....</b> | <b>67</b>  |
| <b>3.1. Mise au point de la technique de mesure isotopique du DFG par le pentétate de technétium .....</b>                            | <b>67</b>  |
| 3.1.1. Choix du médicament radiopharmaceutique .....  | 67         |
| a. Données de la littérature .....  | 68         |
| b. Radioprotection patient.....   | 71         |
| c. Expériences des autres centres.....  | 73         |
| 3.1.2. Mise au point du mode opératoire .....   | 74         |
| <b>3.2. Validation de la technique de mesure isotopique du DFG par le pentétate de technétium .....</b>                               | <b>76</b>  |
| 3.2.1. Analyse des résultats de la mesure du DFG par les deux MRP chez l'adulte .....   | 76         |
| a. Mesure du DFG par le pentétate de technétium .....   | 76         |
| b. Mesure du DFG par l'édétate de chrome .....  | 77         |
| c. Interprétation des résultats chez l'adulte.....  | 78         |
| 3.2.2. Détermination du taux de liaison aux protéines plasmatiques du pentétate de technétium .....                                   | 79         |
| a. Données de la littérature .....  | 79         |
| b. En pratique.....   | 83         |
| c. Interprétation des résultats .....   | 84         |
| 3.2.3. Analyse des résultats de la mesure du DFG par le pentétate de technétium en pédiatrie .....                                    | 85         |
| a. Comparaison des valeurs observées entre les deux séries par le test de Wilcoxon .....  | 86         |
| Choix du test statistique .....   | 86         |
| Test des rangs signés de Wilcoxon .....   | 87         |
| Étude de la différence des valeurs du DFG estimé et mesuré.....   | 87         |
| b. Test de régression linéaire .....  | 87         |
| <br>  |            |
| <b>DISCUSSION.....</b>  | <b>89</b>  |
| <br>  |            |
| <b>CONCLUSION.....</b>  | <b>93</b>  |
| <br>  |            |
| <b>ANNEXES .....</b>  | <b>94</b>  |
| <br>  |            |
| <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>  | <b>108</b> |

## **FIGURES**

|  |    |
|--|----|
| Figure 1 - Localisation anatomique des reins.....  | 13 |
| Figure 2 - Coupe longitudinale du rein.....  | 14 |
| Figure 3 - Schéma de la vascularisation rénale .....   | 14 |
| Figure 4 - Le néphron, unité fonctionnelle rénale .....  | 15 |
| Figure 5 - Corpuscule de Malpighi.....   | 16 |
| Figure 6 - Influence des pressions sur le débit de filtration glomérulaire .....   | 18 |
| Figure 7 - Schéma général de l'équilibre acido-basique .....   | 19 |
| Figure 8 - Schéma du système rénine angiotensine aldostérone .....   | 20 |
| Figure 9 - Schéma du métabolisme phosphocalcique .....   | 21 |
| Figure 10 - Devenir d'une substance dans le sang .....   | 22 |
| Figure 11 - Évolution de la concentration plasmatique en fonction du temps .....   | 24 |
| Figure 12 - Relation entre créatinine plasmatique et DFG .....   | 28 |
| Figure 13 - Conditions de recueil des urines des 24heures – Dussol B. 2010.....  | 29 |
| Figure 14 - Indications du Iohexol - RCP.....  | 35 |
| Figure 15 - Evolution de la créatininémie en fonction du temps.....  | 39 |
| Figure 16 - Schéma du principe de marquage des MRP .....   | 43 |
| Figure 17 - Représentation schématique du modèle monocompartimental ouvert .....   | 45 |
| Figure 18 - Représentation graphique de l'élimination plasmatique de l'édétate de chrome   | 47 |
| Figure 19 - Représentation graphique de l'élimination plasmatique de l'édétate de chrome en coordonnées semi-logarithmique .....                                 | 48 |
| Figure 20 - Schéma d'un détecteur à scintillation NaI(Tl) .....  | 49 |
| Figure 21 - Réaction de synthèse du chrome 51 - IRSN .....   | 51 |
| Figure 22 - Filiation du chrome 51 - IRSN.....   | 52 |
| Figure 23 - Formule développée de l'EDTA.....  | 53 |
| Figure 24 - Présentation de la solution d'édétate de chrome 51 .....   | 53 |
| Figure 25 - Indication de l'édétate de chrome .....  | 55 |
| Figure 26 - Schéma de désintégration radioactive du molybdène 99 en technétium 99m ....  | 58 |
| Figure 27 - Schéma du générateur de molybdène 99/technétium 99m Tekcis <sup>TM</sup> CIS bio.....  | 59 |
| Figure 28 - Filiation du technétium 99m - IRSN .....   | 60 |
| Figure 29 - Formule développée du DTPA .....   | 61 |
| Figure 30 - Présentation d'une trousse de pentétate de technétium .....  | 61 |
| Figure 31 - Indications du Technescan DTPA <sup>®</sup> .....  | 64 |
| Figure 32 - Corrélacion entre la clairance urinaire de l'inuline et le DFG mesuré par le pentétate de technétium chez le chien – Galen L. 1976 .....             | 68 |
| Figure 33 - Corrélacion entre les résultats de mesure de la clairance plasmatique du pentétate de technétium et de l'édétate de chrome – Rehling H. 1988.....    | 69 |
| Figure 34 - Corrélacion entre les résultats de mesure de la clairance plasmatique du pentétate de technétium et de l'édétate de chrome – Fleming J.S. 1991 ..... | 70 |

|  |    |
|--|----|
| Figure 35 - Corrélation entre la clairance plasmatique donnée par le pentétate de technétium et par l'édétate de chrome – Vidal-Petiot E. 2019 ..... | 71 |
| Figure 36 - Détermination in vitro de la liaison aux protéines de 4 traceurs rénaux par filtration sur gel et précipitation – Gano L. 1989 .....     | 80 |
| Figure 37 - Droite de corrélation entre le DFG estimé par la formule de Schwartz et mesuré par le pentétate de technétium en pédiatrie .....         | 88 |

## **Tableaux**

|   |    |
|---|----|
| Tableau 1 - Facteur influençant la production de créatinine – Dussol B. 2010.....   | 27 |
| Tableau 2 - Stades de la maladie rénale chronique – Flamant M. 2010.....  | 29 |
| Tableau 3 - Principales formules utilisées pour l'estimation du DFG chez l'adulte.....  | 30 |
| Tableau 4 - Formule de Schwartz.....  | 31 |
| Tableau 6 - Indications de la mesure du DFG.....  | 33 |
| Tableau 7 - Principales émissions du chrome 51 - IRSN.....  | 52 |
| Tableau 8 - Posologies pédiatriques en fonction du poids du patient .....   | 55 |
| Tableau 9 - Estimation des doses absorbées en cas de fonction rénale normale en $\mu\text{G}/\text{MBq}$ – CNHIM 2015 .....                             | 56 |
| Tableau 10 - Estimation des doses absorbées en cas d'insuffisance rénale en $\mu\text{G}/\text{MBq}$ – CNHIM 2015 .....                                 | 56 |
| Tableau 11 - Principales émissions du technétium 99 métastable - IRSN .....   | 60 |
| Tableau 12 - Détermination de la PRC du pentétate de technétium .....   | 63 |
| Tableau 13 - Posologies pédiatriques en fonction du poids du patient .....  | 64 |
| Tableau 14 - Estimation des doses absorbées chez le sujet ayant une fonction rénale normale ( $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$ ) – Dossier du CNHIM 2015 ..... | 65 |
| Tableau 15 - Estimation des doses absorbées chez le sujet ayant une fonction rénale altérée ( $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$ ) – Dossier du CNHIM 2015 ..... | 65 |
| Tableau 16 - Caractéristiques générales des MRP étudiés .....   | 72 |
| Tableau 17 – Tableau récapitulatif des pratiques de mesures isotopiques du DFG dans certaines unités de radiopharmacie françaises .....                 | 74 |
| Tableau 18 - Activités en pentétate de technétium (en MBq) utilisées pour les sujets 1 et 2   | 77 |
| Tableau 19 - Activités en édétate de chrome (en MBq) utilisées pour les sujets 1 et 2 .....   | 77 |
| Tableau 20 - Principales caractéristiques des sujets 1 et 2.....  | 78 |
| Tableau 21 - Résultats de la mesure du DFG chez les sujets 1 et 2 .....   | 78 |
| Tableau 22 - Liaison aux protéines plasmatiques de différents traceurs rénaux isotopiques – Vanlic-Razumenic N. 1992.....                               | 81 |
| Tableau 23 - Détermination in vitro de la LPP (%) de 5 MRP – Rehling M. 2000.....   | 82 |
| Tableau 24 - Estimation in vitro de la fixation plasmatique du pentétate de technétium - Chemlal L. 2013 .....  | 83 |
| Tableau 25 - Feuille de résultats du comptage des échantillons du sujet 2 (en CPM) .....  | 84 |
| Tableau 26 – Taux de liaison aux protéines plasmatiques du pentétate de technétium .....  | 84 |
| Tableau 27 – Principales caractéristiques des patients de néphro-pédiatrie.....   | 85 |
| Tableau 28 - Moyenne et écart-type du DFG estimé par la formule de Schwartz et mesuré par le pentétate de technétium .....                              | 86 |

## **Liste des abréviations**

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament  
CAKUT : Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract  
CCM : Chromatographie sur Couche Mince  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CIPR : Commission Internationale de Protection Radiologique  
CKD-EPI : Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration  
CNHIM : Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament  
CPM : Coups Par Minute  
CSP : Code de la Santé Publique  
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire  
DPR : Débit Plasmatique Rénal  
DTPA : DiéthylèneTriamine PentaAcétate  
EANM : European Association of Nuclear Medicine  
EDTA : ÉthylèneDiamine TétraAcétate  
EPO : Erythropoïétine  
HPLC : High Performance Liquid Chromatography  
IDMS : Isotope Dilution Mass Spectrometry  
IR : Insuffisance Rénale  
IRC : Insuffisance Rénale Chronique  
IRCT : Insuffisance Rénale Chronique Terminale  
ITLC-SG : Instant Thin Layer Chromatography Medium-Silica Gel  
LPP : Liaison aux Protéines Plasmatiques  
MAT : MicroAngiopathie Thrombotique  
MDRD : Modification of Diet in Renal disease  
MRC : Maladie Rénale Chronique  
MRP : Médicament RadioPharmaceutique  
NFS : Numération de la Formule Sanguine  
PCI : Produit de Contraste Iodé  
PRC : Pureté RadioChimique  
PTH : Parathormone  
RCP : Résumé des Caractéristiques Produit  
SAH : Sérum Albumine Humain  
SH : Sérum Humain  
SHU : Syndrome Hémolytique et Urémique  
SOFRA : Société Française de Radiopharmacie  
SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone  
TCD : Tube Contourné Distal  
TCP : Tube Contourné Proximal

## **Introduction**

L'exploration fonctionnelle rénale a pour but de rendre compte de la capacité du rein à remplir ses fonctions. Le paramètre qui caractérise le mieux la fonction rénale est le débit de filtration glomérulaire (DFG), étant donné que sa valeur donne la fonction vraie du rein puisqu'elle est directement corrélée à la quantité de néphrons fonctionnels (1). En routine clinique le DFG est estimé par la clairance de la créatinine ou par les formules qui en dérivent (Cockcroft et Gault, MDRD, CKD-EPI, Schwartz). Cependant ces méthodes d'estimation sont souvent imprécises et peu reproductibles.

Parfois, il est nécessaire d'avoir non plus une estimation mais une mesure précise et vraie du DFG. C'est le cas notamment en néphro-pédiatrie, lorsque le patient est atteint d'une pathologie rénale chronique (MRC) ou qu'il bénéficie d'un traitement néphrotoxique. Cette mesure peut être réalisée grâce à différents traceurs (radioactifs ou non) dont on détermine la clairance rénale.

Fin 2018, la chaîne de production de l'édétate de chrome ( $[^{51}\text{Cr}]$ -EDTA), médicament radiopharmaceutique (MRP) validé et largement utilisé en Europe pour la mesure du DFG, a été arrêtée par le fabricant, alors que quelques mois plus tôt, l'inuline, « gold standard » non radioactif de la mesure du DFG, avait été retirée du marché pour cause de réactions anaphylactiques (2). Les deux principaux traceurs du DFG n'étaient alors plus disponibles. Cependant, il existe d'autres traceurs permettant de mesurer précisément le DFG, tel que le pentétate de technétium ( $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ -DTPA) qui est également un MRP ou encore certains produits de contraste iodés (PCI) tel que l'iohexol.

Le but de ce travail a été de trouver une alternative isotopique à l'édétate de chrome, de valider cette technique pour ensuite la mettre en place dans l'unité de radiopharmacie du CHU de Toulouse. Il était, en effet, absolument indispensable de proposer aux cliniciens, notamment aux néphro-pédiatres, une technique alternative, fiable, précise et reproductible de mesure du DFG.

La première partie de ce travail s'intéresse à la néphrologie et plus particulièrement à l'exploration fonctionnelle rénale avec les différentes méthodes d'estimation et de mesure du DFG. La deuxième partie portera sur la méthode de référence avec l'édétate de chrome ainsi que la méthode alternative utilisant le pentétate de technétium. Pour finir, une troisième partie détaillera la mise au point de la technique de mesure du DFG par le pentétate de technétium puis sa validation, suite à une analyse statistique des résultats de la mesure isotopique du DFG dans le service de néphro-pédiatrie du CHU de Toulouse.

# 1. Le Rein

## 1.1. Rappels anatomiques et physiologiques

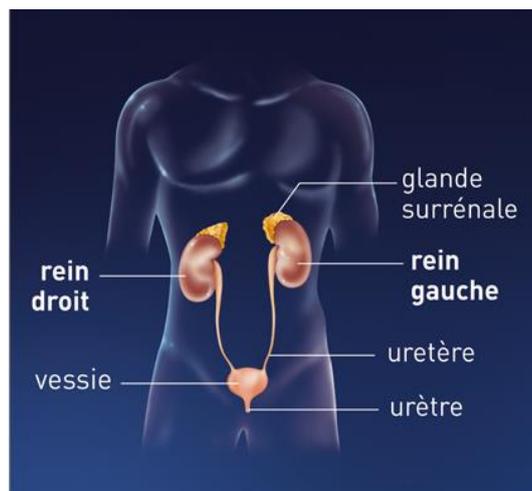
### 1.1.1. Anatomie rénale

#### *a. Macroscopique*

Les reins sont des organes vitaux de localisation rétropéritonéale et paravertébrale dont la forme ressemble à celle d'un haricot (Figure 1). Au nombre de deux, ils sont grossièrement symétriques, ont une couleur rouge-brun, une surface lisse et une capsule solide qui est leur enveloppe de protection.

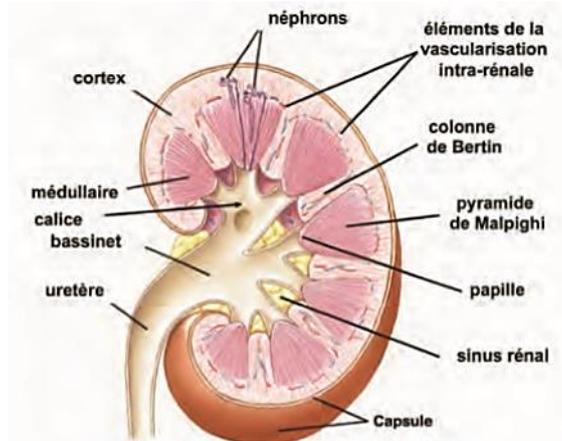
Leur poids est en moyenne de 150 g chacun chez l'homme et de 130 g chacun chez la femme. Leurs dimensions chez l'adulte sont en moyenne de 12 × 6 × 3 cm, ces valeurs étant variables d'un individu à l'autre.

*Figure 1 - Localisation anatomique des reins*



Sur une coupe longitudinale du rein, on observe au niveau de la face interne, le hile qui est la zone de transit des éléments vasculo-nerveux et des voies excrétrices urinaires. Sur cette coupe on observe sous la capsule fibreuse lisse, le parenchyme rénal constitué de deux parties. Le cortex, en périphérie du rein, qui est une zone homogène et abrite les glomérules et la médullaire, partie centrale du rein, qui est formée des pyramides de Malpighi. La médullaire se termine au niveau du pôle urinaire par la papille où l'urine terminale sera excrétée dans le calice (Figure 2).

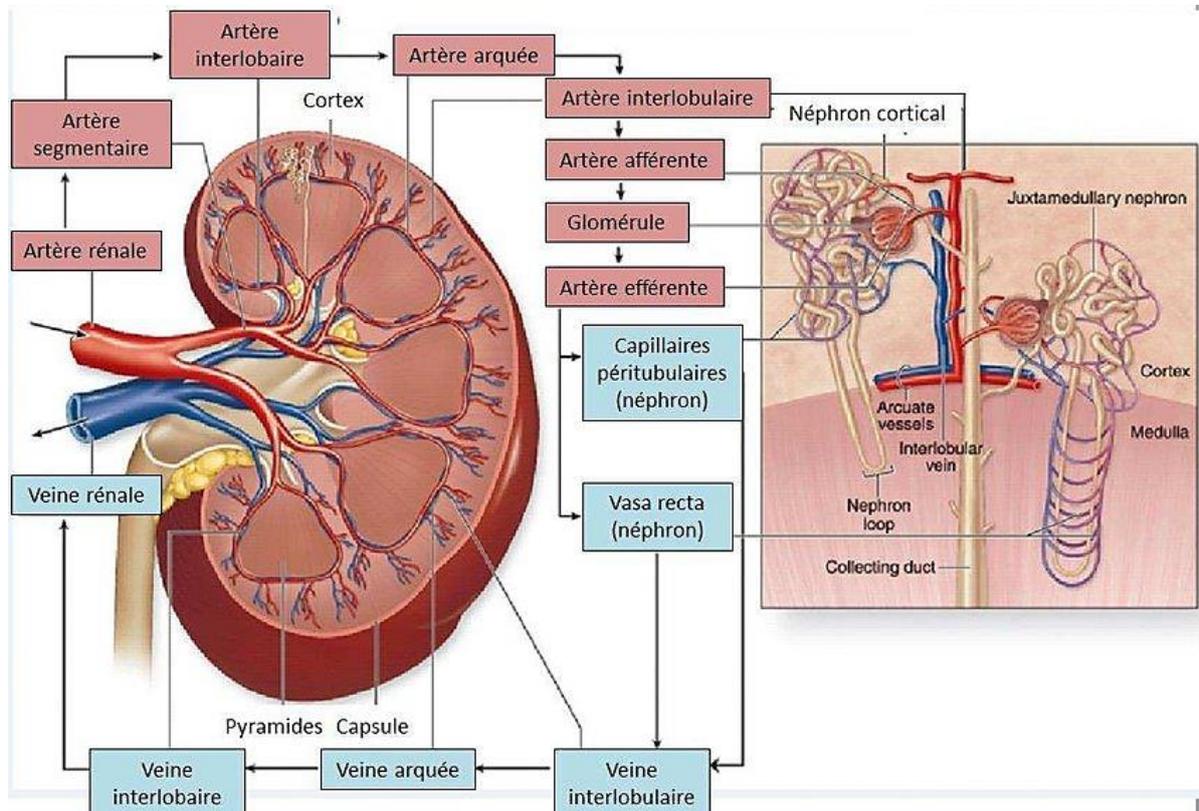
**Figure 2 - Coupe longitudinale du rein**



**b. Vascularisation rénale**

Les reins sont parcourus par de nombreux vaisseaux sanguins, la vascularisation rénale représente d'ailleurs 20 % du débit cardiaque total. Le sang arrive par l'artère rénale, qui provient d'une ramification de l'aorte et donne ensuite naissance aux artères segmentaires puis aux artères interlobaires (Figure 3).

**Figure 3 - Schéma de la vascularisation rénale**



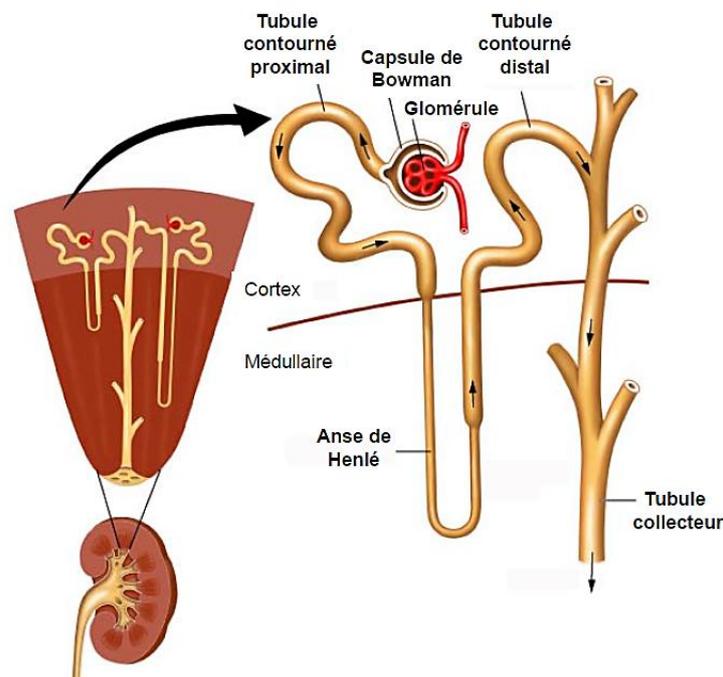
Entre les pyramides de Malpighi se trouvent les colonnes de Bertin où les artères interlobaires pénètrent pour se ramifier et vasculariser le parenchyme rénal (3). Les artères interlobaires se divisent alors en artères arquées puis en artères interlobulaires, qui se ramifient pour vasculariser les glomérules via l'artériole glomérulaire afférente.

L'artère glomérulaire afférente aborde le glomérule par son pôle vasculaire et se divise en 4 ou 6 artérioles, qui donnent naissance à une vingtaine d'anses capillaires. Celles-ci se rejoignent et forment l'artériole glomérulaire efférente, de diamètre plus faible que l'artériole afférente et quitte le glomérule au niveau de son pôle vasculaire. Les veines rénales suivent le même trajet que les artères rénales.

### *c. Microscopique*

La médulla et le cortex sont constitués de millions de néphrons, qui représentent l'unité fonctionnelle rénale (Figure 4). Chaque rein en possède en moyenne 1 à 1,5 millions.

*Figure 4 - Le néphron, unité fonctionnelle rénale*

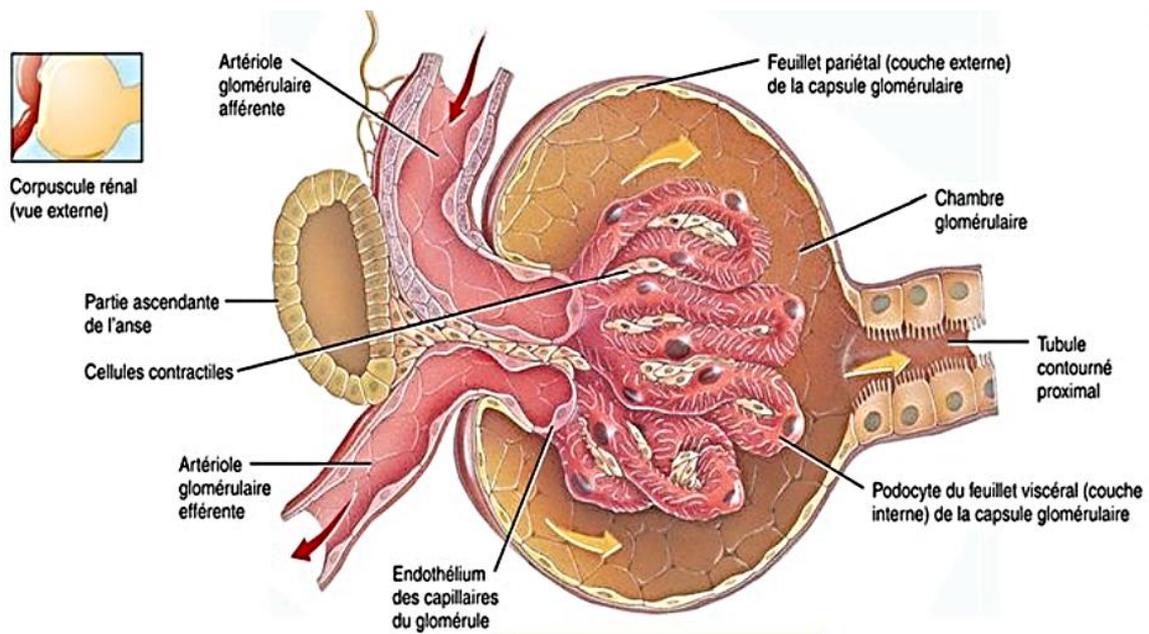


Le néphron est composé de deux parties, le corpuscule de Malpighi et le tubule urinaire lui-même composé du tube contourné proximal, de l'anse de Henlé, du tube contourné distal et du canal collecteur. Le néphron et le corpuscule de Malpighi vont assurer, à eux deux, les opérations de filtration, de réabsorption et de sécrétion qui conduisent à la formation de l'urine définitive (4).

## Le glomérule rénal ou glomérule de Malpighi

Le corpuscule de Malpighi est une sphère creuse composée du glomérule rénal, qui constitue le pôle vasculaire et de la capsule de Bowman, qui est une structure épithéliale à double feuillet, pariétal et viscéral et constitue le pôle urinaire (Figure 5). Le glomérule est un réseau de 4 à 6 capillaires, issus de l'artériole afférente, enroulés autour d'une tige mésangiale.

*Figure 5 - Corpuscule de Malpighi*



## Le tubule rénal

Le tubule rénal est décomposé en plusieurs parties ; le tube contourné proximal (TCP) juste en sortie du glomérule, suivi par l'anse de Henlé, puis par le tube contourné distal (TCD) et enfin par le canal collecteur (Figure 4). Il assure en grande partie la réabsorption de l'eau, du sodium, des bicarbonates, des acides aminés et des petites protéines qui ont été filtrées par les glomérules. Le tubule rénal assure également la production d'ions ammonium qui seront utiles à l'excrétion d'acide sous forme de  $\text{NH}_4^+$  dans le canal collecteur.

### **1.1.2. Physiologie rénale**

Si l'on devait définir la nature de la fonction rénale, on considèrerait probablement que le rôle principal du rein est de maintenir l'homéostasie du milieu intérieur. Pour assurer cette fonction, une régulation fine de plusieurs processus physiologiques intervient dans les différentes régions du néphron (2).

En plus de la filtration glomérulaire, les reins sont des organes vitaux qui remplissent de nombreuses autres fonctions telles que la régulation des liquides extracellulaires, de l'équilibre acido-basique, mais aussi une fonction métabolique avec notamment le métabolisme phosphocalcique et de l'érythropoïétine.

### ***a. La filtration glomérulaire***

La filtration glomérulaire est la capacité du rein à épurer le sang des déchets issus du métabolisme ou de l'alimentation, le débit de filtration glomérulaire (DFG) étant la vitesse d'épuration de ces déchets. La filtration du sang est effectuée dans chaque corpuscule de Malpighi et va donner l'urine primitive par ultrafiltration du plasma, contenu dans les capillaires sanguins, à travers la membrane glomérulaire. L'urine est ensuite collectée dans l'espace de Bowman avant d'être transférée dans le tubule rénal.

Le DFG dépend de nombreux paramètres et notamment de la perméabilité de la membrane de filtration glomérulaire qui agit comme une barrière sélective. Cette dernière est constituée d'une couche de cellules endothéliales, présentant de nombreux pores de 50 à 100 nm de diamètre ; de la membrane basale glomérulaire, composée essentiellement de collagène et de glycoprotéines, donc chargée négativement et d'une couche de cellules épithéliales ou podocytes, qui forment le feuillet viscéral de la capsule de Bowman (4).

Une des principales fonctions du glomérule est la filtration du plasma, qui est sélective selon la taille et la charge des molécules. Concernant la taille des molécules, la sélection est principalement réalisée par le maillage de collagène de la membrane basale glomérulaire ainsi que par le diaphragme de fente situé entre les pieds des podocytes (20 à 50 nm de diamètre) Pour ce qui est de la charge, la membrane glomérulaire étant chargée négativement elle forme une barrière électrostatique, repoussant les molécules chargées négativement et facilitant le passage des molécules chargées positivement.

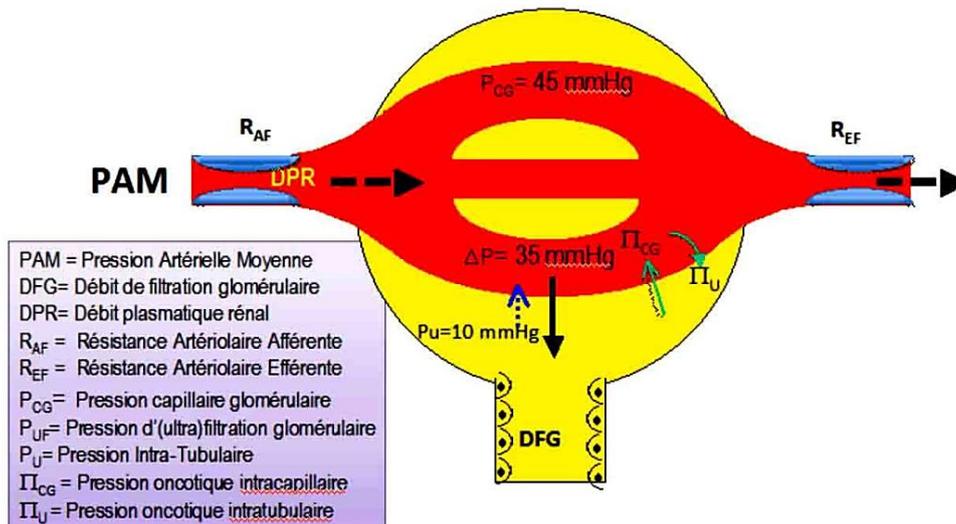
La fraction de filtration pour chaque molécule va donc dépendre de sa taille et de sa charge. Par exemple, une molécule comme l'inuline, qui a une masse moléculaire de 5 200 Da, sera totalement filtrée ; la myoglobine, qui a une masse moléculaire de 17 000 Da sera filtrée partiellement et l'albumine, dont la masse moléculaire est de 65 000 Da ne sera pas filtrée dans les conditions normales (5). A savoir que, la taille maximale d'une molécule filtrée au niveau glomérulaire chez l'homme, est de 60 000 Da.

Le DFG dépend aussi de la différence des pressions hydrostatiques et oncotiques entre le capillaire glomérulaire et la chambre urinaire, comme on peut le voir sur la Figure 6 (3).

La pression hydrostatique exercée par le sang sur la paroi des capillaires est de l'ordre de 45 mm Hg et reste quasi constante tout au long des capillaires. Pour l'urine contenue dans la capsule de Bowman, la pression hydrostatique y est de l'ordre de 10 mm Hg à l'état normal et elle varie très peu. Donc, la différence des pressions hydrostatiques est de l'ordre de

35 mm Hg. C'est cette force qui tend à faire passer l'eau et les substances dissoutes du plasma jusque dans l'espace de Bowman.

*Figure 6 - Influence des pressions sur le débit de filtration glomérulaire*



La pression oncotique quant à elle, est liée à la présence des protéines de part et d'autre de la membrane de filtration glomérulaire. A l'entrée du capillaire dans le corpuscule de Malpighi, elle est de l'ordre de 20 mm Hg. Par contre, il n'y a physiologiquement pas de protéines dans la chambre urinaire, étant donné que la barrière glomérulaire est très peu perméable aux protéines, donc la pression oncotique urinaire est quasi nulle. Cependant, elle augmente progressivement tout au long du capillaire puisque les protéines s'y concentrent au fur et à mesure que la filtration a lieu.

Au sein d'un glomérule, ces différentes pressions varient au fur et à mesure de la filtration, ainsi à l'entrée du glomérule la différentielle de pression hydrostatique et oncotique est favorable à la filtration. Mais après une fraction de filtration de 20 % du sang, la pression oncotique augmente suffisamment dans le capillaire pour rendre nul le flux net de filtration. Le DFG représente alors 20 % du débit plasmatique rénal (DPR), soit environ 120 à 130 ml/min chez l'adulte sain. Les valeurs physiologiques du DFG sont donc comprises entre 120 et 130 ml/min et elles sont rapportées à 1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle, ce qui permet d'utiliser les mêmes valeurs physiologiques de référence quel que soit l'âge, la taille, le poids ou encore la corpulence du sujet.

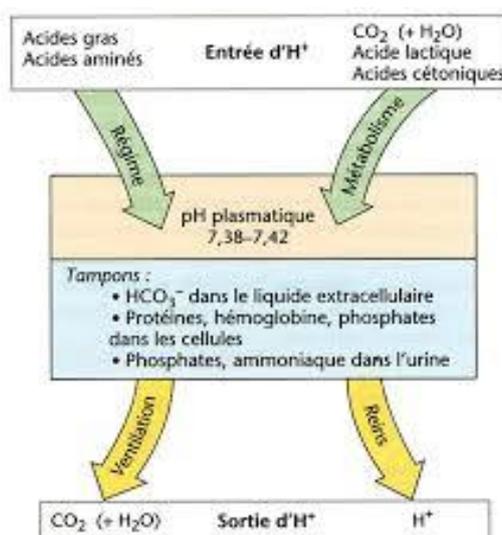
## ***b. Régulation du volume extracellulaire***

Le maintien d'une volémie efficace dépend de la stimulation des barorécepteurs carotidiens et glomérulaires. L'effecteur final est le rein, dans la mesure où il est l'organe ajustant l'excrétion de sodium qui est l'ion principal du volume extracellulaire retenant l'eau dans ce secteur (3). On ne les détaillera pas ici, mais il existe de nombreux mécanismes de régulation pour maintenir constant le DFG, cependant quand la volémie est modifiée de manière importante le DFG va avoir tendance à augmenter en cas d'augmentation du volume extracellulaire et inversement. La balance tubuloglomérulaire correspond à la diminution de la réabsorption tubulaire associée à la diminution du DFG, résultant en une excrétion sodée constante malgré la baisse du DFG. Elle concerne essentiellement l'anse de Henlé et le TCD (6). Ainsi la réabsorption est « flux dépendante », c'est-à-dire dépendante de la quantité filtrée par le glomérule.

## ***c. Maintien de l'équilibre acido-basique***

Les reins avec les poumons sont les deux organes principaux permettant la régulation du pH plasmatique, dans le but de le maintenir à une valeur comprise entre 7,38 et 7,42 (Figure 7). L'apport des  $H^+$  provient essentiellement des 20 000 mmol de  $CO_2$  produit chaque jour par le métabolisme cellulaire, ainsi que par l'alimentation qui en apporte environ 80 mmol/24h. Ces acides sont tamponnés par les bicarbonates plasmatiques ( $HCO_3^-$ ). En excréant la charge acide tamponnée, les reins régénèrent les bicarbonates consommés et permettent de maintenir leur valeur plasmatique aux alentours de 24 mmol/L. C'est donc grâce à aux reins, que les différents systèmes tampons de l'organisme ne sont pas épuisés.

***Figure 7 - Schéma général de l'équilibre acido-basique***

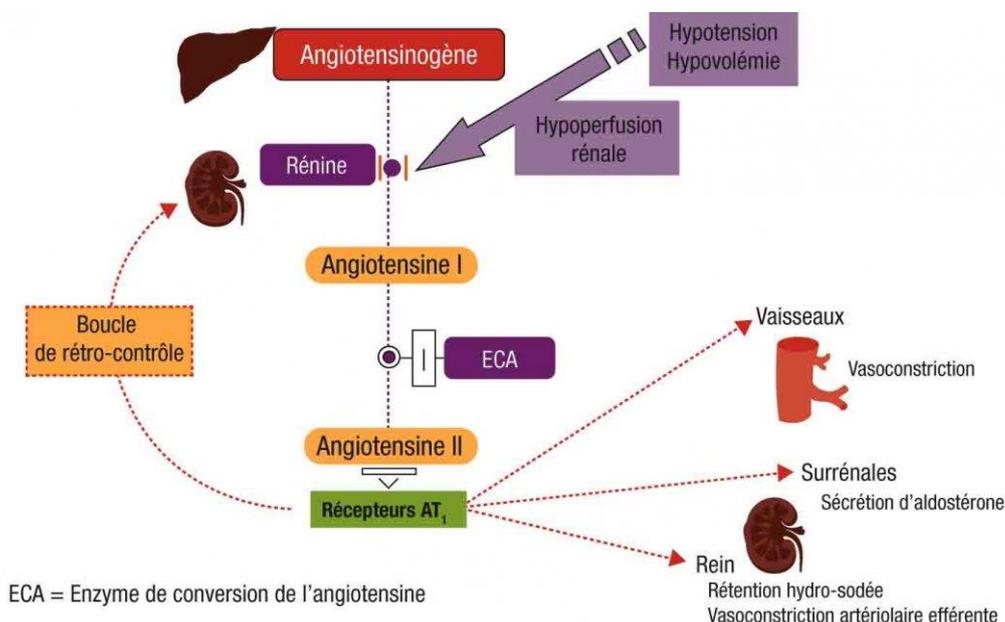


#### ***d. Fonction endocrine***

##### Rénine et Système Rénine Angiotensine Aldostérone (SRAA)

Le rein est le seul organe capable de libérer dans la circulation sanguine de la rénine active. Elle est sécrétée au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire, en réponse aux variations de la volémie. La rénine module le taux de formation de l'angiotensine I dans le plasma, qui sera ensuite convertie en angiotensine II par l'enzyme de conversion. A son tour, l'angiotensine II va stimuler la production et la sécrétion d'une hormone, l'aldostérone (Figure 8). Ce système joue un rôle important dans la régulation de la tension artérielle puisque l'angiotensine II entraîne une vasoconstriction des vaisseaux, une rétention hydrosodée et une production d'aldostérone, hormone hypertensive. L'insuffisance rénale majore l'activation du SRAA, ce qui permet, dans les premiers temps, de maintenir le DFG via l'angiotensine II et de maintenir la volémie via l'aldostérone. Cependant, une production excessive d'angiotensine II entraîne une vasoconstriction efférente excessive qui entraîne à son tour une hypertension sur la paroi des capillaires glomérulaires, ce qui va progressivement aboutir à la sclérose de ses capillaires et donc à la progression de l'insuffisance rénale.

**Figure 8 - Schéma du système rénine angiotensine aldostérone**

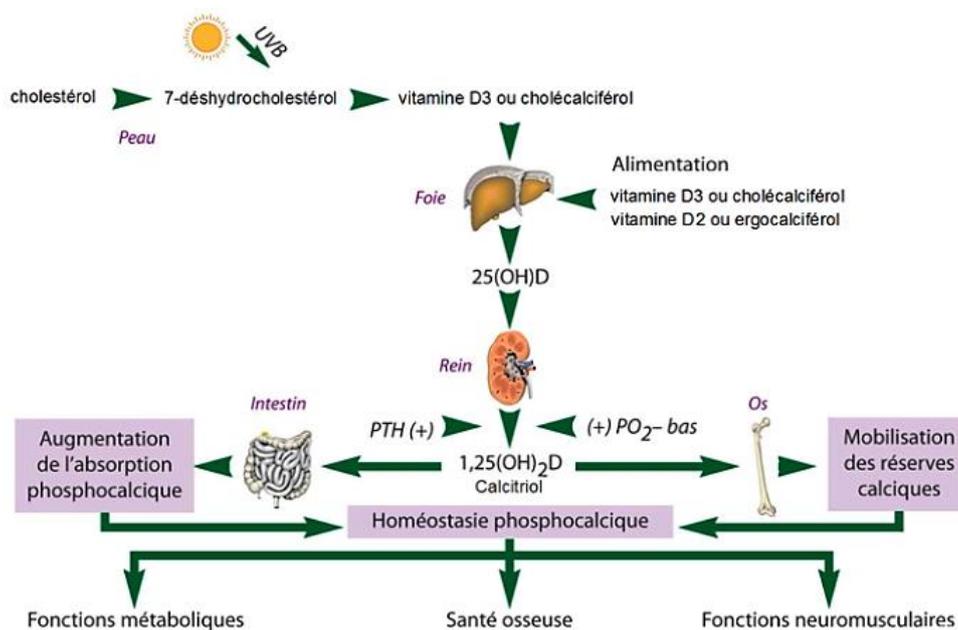


##### Métabolisme phosphocalcique

Les concentrations plasmatiques du phosphate et du calcium sont très faibles et sont soumises à une régulation fine, alors que les stocks osseux, sous forme de cristaux d'hydroxyapatite, sont conséquents. L'homéostasie phosphocalcique implique majoritairement les intestins, les os, les parathyroïdes et les reins. La régulation de leur

concentration dépend de la parathormone (PTH) et de la vitamine D active ou calcitriol (Figure 9). Le calcitriol, provient de l'hydroxylation du cholécalférol en position 25 par le foie (vitamine D native ou 25(OH)-vitamine D3), puis en position 1 en calcitriol par la 1 $\alpha$ -hydroxylase exclusivement rénale, ou en position 24 en métabolite inactif par la 24-hydroxylase qui existe dans de nombreux tissus. Lors d'une insuffisance rénale, la production de 1 $\alpha$ -hydroxylase est diminuée, il y a de ce fait une diminution des concentrations plasmatiques en calcitriol circulant ce qui conduit à terme au développement d'ostéodystrophies par excès de résorption osseuse dans le but de compenser les pertes phosphocalciques.

**Figure 9 - Schéma du métabolisme phosphocalcique**



## Erythropoïétine

Parmi les fonctions endocrines du rein, on peut également parler de la synthèse de l'érythropoïétine (EPO). C'est une glycoprotéine essentielle à la production des érythrocytes et donc au maintien de la masse globulaire. La synthèse de l'EPO est réalisée à 90 % par le rein et 10 % par le foie. Elle est notamment contrôlée par l'hypoxie, qui entraîne l'activation d'un récepteur sensible à la pression artérielle en oxygène (PaO<sub>2</sub>), ce qui induit au niveau cellulaire la production d'un facteur de transcription spécifique de la synthèse de l'EPO. Dans l'insuffisance rénale, la capacité du rein à produire l'EPO se dégrade au fur et à mesure de la dégradation de la fonction rénale, il en résulte une anémie normochrome normocytaire.

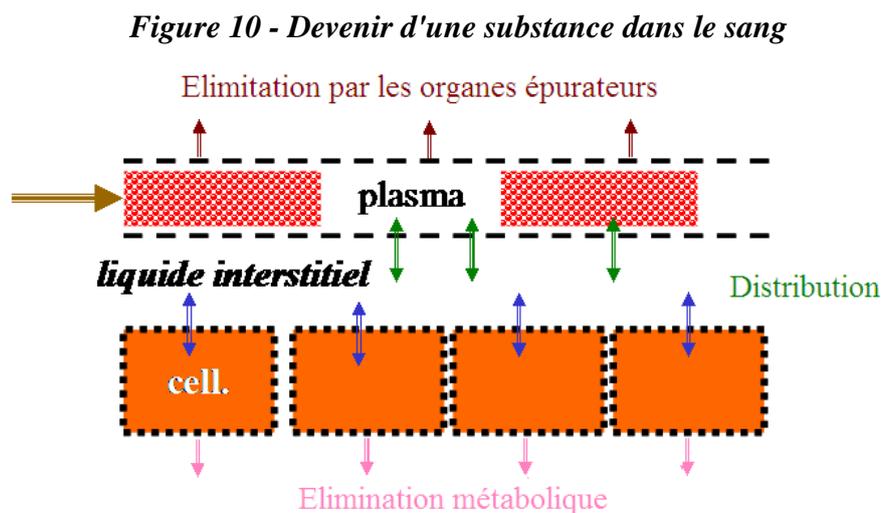
## 1.2. Clairance et débit de filtration glomérulaire (DFG)

### 1.2.1. Définitions

#### a. *La clairance*

La clairance correspond au volume de sang totalement épuré d'une substance par unité de temps. C'est donc une constante de proportionnalité entre la concentration plasmatique et la quantité éliminée par unité de temps de cette substance. De ce fait, elle représente la capacité du corps ou d'un organe à éliminer une substance. La clairance est exprimée en volume par unité de temps (litre/heure ; millilitre/minute).

On distingue la clairance d'un organe et la clairance totale d'une substance qui est la somme des clairances d'organe, c'est-à-dire la somme de tous les processus d'élimination du corps pour cette substance. La clairance totale d'une substance est donnée par sa vitesse d'élimination du compartiment plasmatique. Cette élimination peut se faire par distribution (diffusion passive ou active) et/ou par métabolisation (Figure 10).



En résumé, la clairance totale ( $Cl_T$ ) d'une substance est la somme des clairances de cette substance par :

- Les organes épurateurs (liste non exhaustive) :
  - Le foie → clairance hépatique  $Cl_H$
  - Les reins → clairance rénale  $Cl_R$
  - Les poumons → clairance pulmonaire  $Cl_P$
- Le métabolisme → clairance métabolique  $Cl_M$

Ce qui est simplifié par l'équation suivante :

$$Cl_T = \sum [Cl \text{ organe}] = Cl_H + Cl_R + Cl_P + Cl_M$$

Dans le cas où la substance est excrétée uniquement par le rein, la clairance totale est égale à la clairance rénale ( $Cl_R$ ), qui correspond à la fraction d'épuration d'une substance par le rein. Pour la suite de ce travail nous nous intéresserons uniquement à ce type de substance.

La clairance rénale peut-être estimée ou mesurée par des méthodes urinaires, on parlera de clairance urinaire, ou par des méthodes plasmatiques, on parlera de clairance plasmatique. Les deux méthodes pouvant-être combinées puisque les résultats donnés par chacune d'elles sont complémentaires.

La clairance plasmatique a pour avantage de donner des résultats plus précis que la clairance urinaire, notamment parce que la valeur de la clairance urinaire dépend de la qualité du recueil des urines de 24h, qui n'est pas toujours aisé. Cependant la clairance urinaire, lorsque le recueil des urines a été bien réalisé, a pour avantage d'être plus juste que la clairance plasmatique.

### La clairance urinaire

La clairance urinaire ( $Cl_u$ ) d'une substance est égale au rapport du débit d'élimination par le rein sur la concentration plasmatique ( $P$ ). Sachant que le débit d'élimination urinaire de la substance est égal au volume urinaire ( $V$ ) multiplié par la concentration urinaire ( $U$ ), on obtient l'équation suivante :

$$Cl_u = \frac{U * V}{P}$$

U : concentration de la substance dans l'urine (mg/ml)

V : quantité d'urine produite par 24 h (ml/24h)

P : concentration de la substance dans le sang (mg/ml)

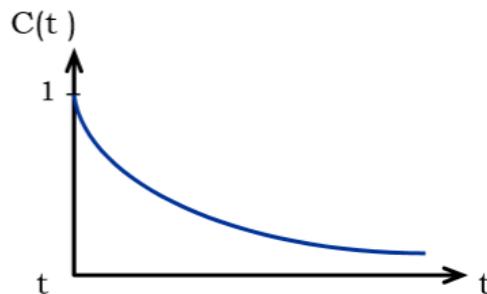
### La clairance plasmatique

La clairance plasmatique est définie par le volume de plasma totalement épuré d'une substance par unité de temps. Pour évaluer ce paramètre, il est nécessaire d'étudier la décroissance plasmatique d'une substance ou marqueur en fonction du temps. Pour cela, le marqueur est injecté par voie intraveineuse (IV) et sa concentration plasmatique est mesurée à différents temps après l'administration, sur des prélèvements sanguins successifs.

Pour exemple, la

Figure 11 représente l'élimination plasmatique d'une substance après son administration par voie IV.

*Figure 11 - Évolution de la concentration plasmatique en fonction du temps*



La clairance plasmatique (**Cl<sub>p</sub>**) se définit aussi par une constante de proportionnalité entre la vitesse d'élimination du marqueur et sa concentration plasmatique.

$$Cl_p = \frac{\text{vitesse d'élimination}}{\text{concentration}}$$

Il n'existe pas de paramètre évident qui permette de quantifier directement la fonction rénale. D'autant plus du fait que, quel que soit la partie du néphron lésée, on considère que c'est le néphron entier qui est atteint (7). C'est la théorie du « néphron sain », elle explique que tout néphron lésé, que ce soit au niveau tubulaire ou glomérulaire, devient inactif. La fonction rénale résiduelle résulte alors de l'activité des néphrons demeurés intacts. Sachant que chaque néphron demeuré sain augmenterait sa réponse excrétrice de façon inversement proportionnelle au nombre de néphrons sains (8). Malgré cette complexité il a été démontré, que le débit de filtration glomérulaire est le paramètre qui reflète le mieux la fonction rénale et c'est donc ce dernier qui est classiquement admis comme représentatif de cette dernière. D'ailleurs, même s'il existe des cas de découplage, la plupart des maladies rénales affectent à la fois les glomérules et les tubules, étant donné que fonction glomérulaire et tubulaire sont liées par le double mécanisme de balance glomérulaire et rétrocontrôle tubuloglomérulaire. Comme il est bien plus aisé de mesurer de manière fiable la fonction glomérulaire, c'est cette dernière qui est considérée comme la référence (2).

## ***b. Le débit de filtration glomérulaire (DFG)***

Il est communément admis que le paramètre le plus représentatif de la fonction rénale est le débit de formation de l'urine primitive ou débit de filtration glomérulaire (DFG) (1). Pour la suite de ce travail on assimilera donc DFG et fonction rénale. A noter que la clairance d'une substance est égale au DFG si cette substance est librement et entièrement filtrée par le glomérule, le débit filtré est alors égal au débit excrété.

Le DFG est le meilleur marqueur quantitatif de la fonction rénale car il est directement corrélé à la quantité de néphrons sains. Sa mesure peut être réalisée à l'aide d'un traceur endogène ou exogène. Mais quelle que soit l'origine du traceur, pour que celui-ci puisse être utilisé pour estimer ou mesurer le DFG il doit être librement filtré par le glomérule, non lié aux protéines plasmatiques, non sécrété et non réabsorbé par les tubules, il ne doit pas non plus être métabolisé. Et il faut par ailleurs, que ce traceur ne soit pas toxique aux concentrations administrées et aisément dosable afin d'être utilisé en routine (2).

### Libre filtration glomérulaire

La filtration glomérulaire d'une substance dans le sang dépend de plusieurs paramètres et notamment de ses caractéristiques intrinsèques physicochimiques. En effet, la charge, la taille et la masse moléculaire de la substance conditionnent sa filtration glomérulaire. Une molécule diffuse d'autant mieux qu'elle est chargée positivement et qu'elle possède une faible masse moléculaire (9). En plus de ça, comme nous l'avons vu précédemment, il existe deux déterminants physiques à la filtration glomérulaire d'une substance, qui sont la perméabilité de la membrane glomérulaire et la pression de part et d'autre de cette membrane.

### Liaison aux protéines plasmatiques (LPP)

Dans le sang et selon son affinité spécifique aux protéines plasmatiques une substance existera sous deux formes : la forme libre et la forme liée aux protéines plasmatiques. L'estimation du taux de LPP est très importante étant donné l'impact que cette fixation peut avoir sur les résultats de la mesure du DFG. En effet cette LPP conditionne la biodistribution de la substance puisque seule la fraction libre est filtrée par le glomérule (10). Par conséquent si la LPP de la substance est trop importante ou présente une variabilité intra et/ou interindividuelle notable, il sera difficile d'interpréter de déterminer le DFG. Le taux de LPP étant étroitement lié aux propriétés pharmacocinétique de la substance il est important de bien connaître ses propriétés pharmacocinétiques.

## Absence de toxicité

Afin d'obtenir une mesure vraie du débit de filtration glomérulaire, le traceur utilisé ne doit pas présenter de toxicité, que ce soit au niveau rénal ou sur le reste de l'organisme. Si une toxicité était présente, cela entraînerait d'une part un risque pour le patient et d'autre part une possible erreur de mesure du DFG si cette toxicité affectait la fonction rénale.

### **1.2.2. Méthodes d'estimation du DFG**

En pratique clinique, il est recommandé d'utiliser les méthodes d'estimation du DFG, la mesure vraie étant réservée à quelques indications particulières (1). Il existe de nombreux moyens d'estimer la fonction rénale, tels que le dosage plasmatique de molécules éliminées par les reins (créatinine, cystatine C, urée,  $\beta$ -2-microglobuline), mais aussi la mesure de la clairance à la créatinine, ou encore les formules d'estimation dérivées de la créatinine plasmatique (11).

#### ***a. Créatinine et clairance à la créatinine***

La créatinine est une petite molécule de 113 Da issue du catabolisme musculaire de la créatine, c'est le marqueur le plus utilisé pour l'estimation du DFG (1). Elle circule librement dans le sang et est filtrée librement au niveau glomérulaire, cela en fait, à première vue une substance intéressante pour estimer le DFG. En fait, et c'est sa principale limite, elle est également sécrétée par le TCP ainsi que par le tube digestif. Cette sécrétion est d'autant plus importante que la fonction rénale est altérée. D'ailleurs, elle est observée dès les premiers stades de l'insuffisance rénale, c'est-à-dire lorsque le DFG est inférieur à 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Cela se traduit par une absence d'élévation de la créatinine sérique malgré la diminution du débit de filtration glomérulaire (11). La créatinine ne peut donc pas être considérée comme un marqueur précis pour la détection d'une insuffisance rénale débutante puisque sa valeur ne s'élève que lorsque le DFG est réduit de plus de 50 % (12).

Ce processus de sécrétion tubulaire a été suspecté dès le début de son utilisation, dans les années 1920 – 1930, car les études montraient que la clairance à la créatinine surestimait la clairance à l'inuline, qui est le Gold Standard pour la mesure du DFG. Et ce d'autant plus que le patient présentait une insuffisance rénale avancée. Le ratio clairance à la créatinine sur clairance à l'inuline peut ainsi varier de 1 à 1,4. Ce qui signifie que 10 à 40 % de la créatinine est sécrétée au niveau tubulaire. Ce ratio peut d'ailleurs dépasser 2 en cas d'insuffisance rénale terminale (13).

Par ailleurs, en plus du fait que la créatininémie surestime le DFG par sécrétion tubulaire et digestive, elle est également soumise à des fluctuations sériques, indépendantes de la

filtration glomérulaire. Cette caractéristique peut entraîner une mauvaise estimation du DFG. Les facteurs pouvant influencer la production de la créatinine plasmatique, ainsi que le sens de variation sont détaillés dans le Tableau 1.

Tableau 1 - Facteur influençant la production de créatinine – Dussol B. 2010

| Facteur  | Effet sur la créatinine sérique |
|--|---------------------------------|
| Âge  | Diminution                      |
| Sexe féminin   | Diminution                      |
| Race (référence : race blanche)  |                                 |
| Noire  | Augmentation                    |
| Hispanique   | Diminution                      |
| Jaune  | Diminution                      |
| Mode de vie  |                                 |
| Musculature  | Augmentation                    |
| Amputation   | Diminution                      |
| Obésité  | Pas de modification             |
| Affections chroniques  |                                 |
| Malnutrition, inflammation (cancer, maladies cardiovasculaires, hospitalisation) | Diminution                      |
| Maladies neuromusculaires  | Diminution                      |
| Régime alimentaire   |                                 |
| Type végétarien  | Diminution                      |
| Type carné   | Augmentation                    |
| Type protéine végétale ou poisson ou œuf   | Pas de modification             |

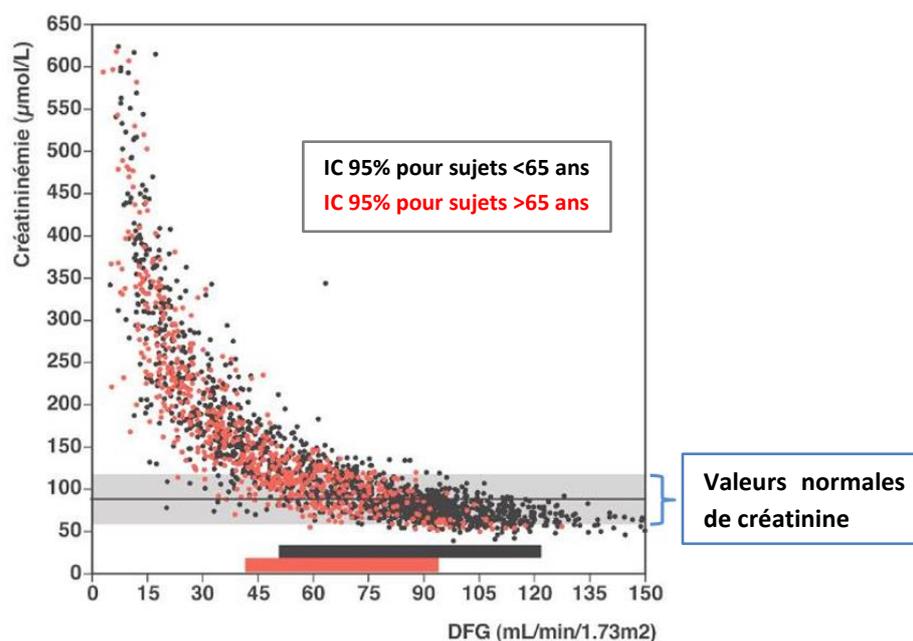
Les variations de la masse musculaire sont le principal facteur de la variation de génération de la créatinine.

## Dosage plasmatique

Le dosage sérique de la créatinine peut être réalisé de plusieurs façons ; par chromatographie en phase liquide (HPLC), par méthode enzymatique ou par méthode colorimétrique (méthode de Jaffé). Au début de son utilisation les dosages étaient calibrés différemment entre laboratoires. Ces disparités ont entraîné la mise au point d'un standard de calibration obtenu par méthode spectrométrique : Isotope Dilution Mass Spectrometry (IDMS) (14).

Quoi qu'il en soit, la relation entre la créatininémie et le DFG est une exponentielle inversée, ce qui signifie que de faibles variations de la créatininémie, surtout dans les valeurs basses, auront une répercussion importante en termes de DFG estimé. Pour exemple, si on regarde la Figure 12, on remarque qu'une augmentation de la créatininémie de 100 à 120  $\mu\text{mol/L}$  ou de 500 à 600  $\mu\text{mol/L}$  traduisent toute les deux une baisse de 20 % du DFG (1).

**Figure 12 - Relation entre créatinine plasmatique et DFG**



Le DFG (en abscisse) est donné en millilitre par minute et a été mesuré par la clairance de l'édétate de chrome.

### Clairance urinaire à la créatinine

La clairance urinaire à la créatinine est définie par le rapport entre la quantité de créatinine excrétée dans les urines et sa concentration plasmatique, soit la relation suivante :

$$Clu = \frac{U * V}{P}$$

U : concentration en créatinine dans l'urine (mg/mL)

V : quantité d'urine produite par 24h (mL/24h)

P : créatininémie (mg/mL)

Cependant, cette formule est affectée surtout par deux paramètres. Le premier, comme nous l'avons vu plus haut, tient au fait que la concentration plasmatique en créatinine présente de nombreuses variations intra- et interindividuelles. Le deuxième correspond au fait qu'il est, en pratique et au vu des conditions de recueil présentés sur la Figure 13, très difficile d'obtenir un recueil complet des urines des 24 h. Pour ces deux raisons, cette technique est de moins en moins utilisée (14).

**Figure 13 - Conditions de recueil des urines des 24heures – Dussol B. 2010**

- Le recueil sera correct si les conditions suivantes sont respectées :
- j0 à 7 h (au lever) : vider la vessie aux toilettes
  - à partir de 7 h : mettre toutes les mictions dans le bocal
  - j1 à 7 h (au lever) : mettre la première miction du matin dans le bocal
- Les erreurs habituelles sont :
- les urines de j0 au lever sont collectées (surestimation de la créatinurie)
  - les mictions au moment des selles ne sont pas collectées (sous-estimation de la créatinurie) »> toujours demander au malade d'uriner avant d'aller à la selle
  - arrêt de la collection des urines une fois le bocal rempli (sous-estimation de la créatinurie)

### Formules d'estimation du DFG dérivées de la créatinine plasmatique

Les faibles performances du dosage de la créatinine plasmatique et de la clairance urinaire à la créatinine pour estimer le DFG, ont conduit à établir des formules prédictives prenant en compte, outre la créatininémie, différentes variables en rapport avec les déterminants endogènes de sa production, ainsi qu'avec les caractéristiques intrinsèques des sujets. Les recommandations insistent sur la nécessité d'estimer le DFG, sur lequel repose le classement des 5 stades de la maladie rénale chronique, présentés sur le Tableau 2, ainsi que les prises en charge spécifiques de chacun d'entre eux.

*Tableau 2 - Stades de la maladie rénale chronique – Flamant M. 2010*

**Classification de la maladie rénale chronique (MRC) en stades évolutifs, adaptée de la référence [3]**

| Stade    | Description   | DFG<br>(mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) |
|----------|---|--------------------------------------|
| <b>1</b> | MRC avec débit de filtration glomérulaire (DFG) normal ou augmenté* | > 90                                 |
| <b>2</b> | MRC avec DFG légèrement diminué*                                    | 60-90                                |
| <b>3</b> | Insuffisance rénale chronique modérée                               | 30-60                                |
| <b>4</b> | Insuffisance rénale chronique sévère                                | 15-30                                |
| <b>5</b> | Insuffisance rénale terminale                                       | < 15                                 |

\* Le diagnostic de MRC stade 1 ou 2 nécessite l'association d'anomalie du sédiment urinaire (hématurie d'origine rénale, leucocyturie) et/ou d'une protéinurie et/ou d'une néphropathie connue.

Plusieurs formules sont proposées pour estimer le DFG, les plus fréquentes étant la formule de Cockcroft et Gault, la formule du MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) et la formule du CKD-EPI (Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration) (15). Cependant,

aucune de ces formules n'est adaptée pour l'estimation du DFG en pédiatrie. La seule à utiliser dans ce cas est la formule de Schwartz. Le Tableau 3 rassemble les principales formules basées sur la créatinine plasmatique utilisées pour estimer le DFG chez l'adulte.

Tableau 3 - Principales formules utilisées pour l'estimation du DFG chez l'adulte

| Nom de la formule              | Formule   |
|--------------------------------|---|
| <b>Cockcroft et Gault (16)</b> | $\frac{(140 - \text{âge})}{(72 * \text{créatininémie})} * \text{poids en kg} (* 0.85 \text{ si femme})$   |
| <b>MDRD abrégé (17)</b>        | $186 * \text{créatininémie}^{-1,154} * \text{âge}^{-0,203} (* 0.742 \text{ si femme})$<br>$(* 1,21 \text{ si afro américain})$  |
| <b>CKD-EPI (18)</b>            | $A * \left( \frac{\text{créatininémie}}{B} \right)^C * 0,993^{\text{âge}}$  |
|                                | <p><i>Si afro-américain, femme et créatininémie ≤ 62 μmol/L : A=166 ; B=0.7 ; C=-0.329</i><br/> <i>Si afro-américain, femme et créatininémie &gt; 62 μmol/L : A=166 ; B=0.7 ; C=-1.209</i><br/> <i>Si afro-américain, homme et créatininémie ≤ 80 μmol/L : A=163 ; B=0.9 ; C=-0.411</i><br/> <i>Si afro-américain, homme et créatininémie &gt; 80 μmol/L : A=163 ; B=0.9 ; C=-1.209</i><br/> <i>Si caucasien, femme et créatininémie ≤ 62 μmol/L : A=144 ; B=0.7 ; C=-0.329</i><br/> <i>Si caucasien, femme et créatininémie &gt; 62 μmol/L : A=144 ; B=0.7 ; C=-1.209</i><br/> <i>Si caucasien, homme et créatininémie ≤ 80 μmol/L : A=141 ; B=0.9 ; C=-0.411</i><br/> <i>Si caucasien, homme et créatininémie &gt; 80 μmol/L : A=141 ; B=0.9 ; C=-1.209</i></p> |

Ces formules ont chacune leurs avantages et leurs inconvénients, qui ne seront pas détaillés ici. Mais un grand nombre d'études ont permis d'évaluer leurs performances chez l'adulte. La conclusion étant que l'utilisation d'une formule plutôt que d'une autre dépend entre autre du stade de la maladie rénale du patient (15).

Chez l'enfant, étant donné que les formules de Cockcroft et Gault, MDRD et CKD-EPI ont été établies chez l'adulte, seule la formule de Schwartz est adaptée (Tableau 4) (19). Dans ce cas, le dosage de la créatinine plasmatique est effectué par méthode de Jaffé non compensée. La principale limite est qu'aux valeurs basses de créatinine, la part attribuable à une réaction croisée avec d'autres chromogènes augmente, puisque la concentration de ces chromogènes chez l'enfant est à *contrario* peu différente de celle de l'adulte.

Le simple dosage de la créatinine plasmatique ne peut donc être utilisé pour estimer de façon fiable la fonction rénale et ce d'autant plus que cette dernière est altérée. Il en est de même pour l'estimation par la clairance à la créatinine dont les résultats sont trop fortement dépendants de la qualité du recueil des urines des 24 h. Quant à la précision des formules basées sur la créatinine elle est très dépendante de la précision de la mesure de la créatinine plasmatique elle-même (13).

Tableau 4 - Formule de Schwartz

| Formule de Schwartz (19)  | $k * \text{taille (en cm)}$     |          |
|---------------------------|---------------------------------|----------|
|                           | <u>créatininémie (en mg/dL)</u> |          |
| < 1 an et poids < 2,5kg   |                                 | k = 0,35 |
| < 1 an et poids > 2,5kg   |                                 | k = 0,45 |
| 2 < âge < 13 ans          |                                 | k = 0,55 |
| > 13 ans et sexe féminin  |                                 | k = 0,55 |
| > 13 ans et sexe masculin |                                 | k = 0,7  |

### ***b. La cystatine C***

L'imprécision des méthodes d'estimations du DFG par la créatinine a encouragé à la recherche de meilleurs marqueurs sériques de la fonction rénale. La cystatine C en fait partie. C'est une protéine basique de 13 000 Da de la famille des inhibiteurs des cystéines protéases, elle est synthétisée par toutes les cellules nucléées chez l'homme. C'est une molécule librement filtrée au niveau glomérulaire puis totalement réabsorbée et catabolisée par le TCP. Ce qui fait qu'elle n'est pas ou très peu excrétée au niveau urinaire.

La cystatine C est présentée comme un marqueur alternatif de la créatinine pour l'évaluation de la fonction rénale, en particulier dans les populations où la relation entre la créatinine et la masse musculaire rend ce paramètre particulièrement inopérant (20). Elle a donc le profil d'un bon marqueur pour l'estimation du DFG. Cependant, certaines études ont montré que dans la population générale, sa concentration plasmatique ne dépend finalement pas que de la fonction rénale. En effet, une relation a été établie entre la cystatine C et l'âge, le sexe, le tabagisme, l'alcoolisme, le taux de CRP et plus généralement un état inflammatoire ou certaines pathologies endocriniennes et métaboliques (21).

#### Dosage plasmatique

Le dosage plasmatique de la cystatine C a d'abord été réalisé par immunodiffusion radiale puis par de nombreux immunodosages avec traceur. Ce n'est qu'en 1994 qu'ont été mises au point des méthodes rapides et entièrement automatisées, basées sur l'agglutination en milieu liquide de particules de latex recouvertes d'anticorps polyclonaux dirigés contre la Cystatine C. En fonction de la nature du signal mesuré, on distingue la PETIA (Particle-Enhanced Turbidimetric Immuno-Assay) qui mesure de la lumière transmise et la PENIA (Particle Enhanced Nephelemetric Immuno-Assay) qui mesure de la lumière diffusée.

## Formules d'estimation du DFG dérivées de la cystatine C

Des formules dérivées de la cystatine C plasmatique ont été élaborées, mais selon plusieurs études leur performance n'est pas supérieure à celles dérivées de la créatinine (1). Les résultats de ces études sont contradictoires, certains en faveur de la cystatine C concluent que l'estimation du DFG par cette dernière à une meilleure valeur que celle donnée par les formules d'estimation dérivées de la créatinine (22). Alors que d'autres ne lui reconnaissent aucune valeur ajoutée (23). En revanche, il semblerait que ces formules ont un intérêt dans certaines sous-populations telles que la pédiatrie. En effet, dans cette tranche d'âge, la cystatine C plasmatique s'établit aux valeurs de l'adulte dès l'âge de 1 an.

Par ailleurs, certains auteurs ont montré l'intérêt d'une formule combinant la créatininémie et la cystatine C plasmatique. Notamment une étude récente réalisée sur 965 enfants, a montré une valeur ajoutée significative d'une formule dérivée des valeurs de la cystatine C plasmatique en combinaison avec celle de la créatinine plasmatique, pour l'estimation du DFG chez l'enfant (24). Une autre étude a développé une formule combinant ces deux paramètres et l'a appliquée sur 243 enfants (25). Les performances de ce type de formules seraient sensiblement supérieures à celles utilisant la créatinine ou la cystatine C seules.

Malgré une standardisation internationale du dosage de la cystatine C en 2010, le coût du dosage reste un frein à son utilisation en routine. Par ailleurs, les variations physiologiques et/ou pathologiques qu'elle présente font que la cystatine C n'est pas un marqueur idéal pour estimer le DFG, même si elle semble globalement présenter un reflet plus fidèle que celui donné par la créatinine (15).

### ***c. L'urée***

L'urée sanguine est un très mauvais marqueur de la fonction rénale et elle ne doit pas être utilisée dans ce but, notamment parce qu'elle est soumise à d'importantes fluctuations qui ne dépendent pas du DFG. Le seul réel avantage du dosage de l'urée est lorsqu'il est nécessaire d'évaluer l'intoxication azotée d'un patient en stade terminal d'insuffisance rénale chronique (11).

### ***d. La $\beta$ -2-microglobuline***

La  $\beta$ -2-microglobuline a le même comportement rénal que la cystatine C sauf qu'elle ne présente pas d'élimination extrarénale même en cas d'IR avancée. Cependant son taux sérique est influencé par des facteurs extrarénaux tels que les infections et les cancers (11). De plus, le dosage de ce marqueur est réalisé par méthode immunologique, ce qui a un impact conséquent en termes de coût. Ces deux paramètres font que la  $\beta$ -2-microglobuline n'est pas un marqueur idéal d'estimation du DFG.

### **1.2.3. Méthodes non isotopiques de mesure du DFG**

Dans certains cas une valeur précise et vraie du DFG sera nécessaire, il faudra alors réaliser non plus une estimation mais une mesure du débit de filtration glomérulaire. Le marqueur biologique endogène idéal pour la mesure du DFG doit respecter les caractéristiques suivantes : absence de toxicité, production et concentration plasmatique constante, absence de liaison aux protéines plasmatiques, filtration glomérulaire exclusive, absence de sécrétion et de réabsorption tubulaire, absence de métabolisme rénal et extrarénal. Un tel marqueur n'existe pas *in vivo*, d'où l'utilisation de traceurs exogènes.

Plusieurs méthodes de mesure du DFG existent, elles font appel à des traceurs exogènes isotopiques ou non isotopiques éliminés exclusivement par voie rénale. L'administration du traceur est réalisée soit par perfusion continue (méthode à l'équilibre) soit par une injection en bolus (méthode en déséquilibre).

Étant donné la complexité et la spécificité de ces techniques, notamment dues aux traceurs utilisés, elles sont réservées à certaines indications spécifiques, dont la liste non exhaustive est présentée sur le Tableau 5. Certaines de ces indications seront détaillées plus loin, notamment celles qui touchent à la population pédiatrique.

*Tableau 5 - Indications de la mesure du DFG*

- 
- Evaluation de l'éligibilité au don du rein ;
  - Suivi fonctionnel du greffon rénal au cours de la première année suivant la transplantation ;
  - En cas d'insuffisance rénale préexistante, évaluation de la perte fonctionnelle rénale attendue post néphrectomie ;
  - Evaluation fonctionnelle d'un rein atrophique avant décision thérapeutique ;
  - Diagnostic et classification de la maladie rénale chronique lorsqu'il y a discordance avec la valeur estimée du DFG ;
  - Bilan pré transplantation d'un autre organe que le rein, en cas d'insuffisance rénale supposée ;
  - En pédiatrie :
    - Lors d'un traitement néphrotoxique, dont chimiothérapies ;
    - En cas d'insuffisance rénale chronique à partir du stade 3 ;
    - Lorsqu'il y a discordance entre le DFG estimé et le DFG mesuré.
- 

Les méthodes non isotopiques, c'est-à-dire par traceurs froids, de détermination du débit de filtration glomérulaire reposent principalement sur l'utilisation de l'inuline ou de l'iohexol.

## ***a. L'inuline***

L'inuline est un polymère de fructose d'origine végétale, son poids moléculaire est d'environ 5 000 Da. Elle est considérée comme le Gold Standard dans la mesure du DFG puisqu'elle présente toutes les caractéristiques d'un marqueur exogène idéal (26). En effet, c'est une substance filtrée librement et entièrement par le glomérule, sans mécanisme de réabsorption ou de sécrétion tubulaire, sans métabolisme et sans liaison aux protéines plasmatiques (27). Sa clairance peut donc être assimilée au DFG. Par ailleurs, sa concentration est aisément mesurable dans le sang et les urines, par méthode acide ou enzymatique (28).

### Principe de la technique

En pratique la méthode de mesure du DFG par l'inuline repose sur la détermination de sa clairance urinaire suite à une perfusion continue, c'est-à-dire une méthode à l'équilibre (29).

La manipulation consiste à administrer une première dose d'inuline, puis à démarrer une perfusion jusqu'à obtenir un taux plasmatique à l'équilibre. Après une phase d'équilibre de 1 heure, un échantillon d'urine est recueilli toutes les 30 minutes pendant 2 heures et un échantillon de sang est prélevé au milieu de chaque recueil urinaire.

A l'état d'équilibre, le débit d'injection d'inuline (débit de perfusion x concentration d'inuline dans la perfusion) correspond au débit d'élimination. Dès lors, la détermination de la concentration plasmatique de l'inuline ( $P_{inu}$ ) est possible et on peut en déduire sa clairance, c'est-à-dire le DFG du patient, par la formule suivante :

$$Clairance = \frac{U_{inu} * V}{P_{inu}}$$

Avec :  $U_{inu}$  = concentration urinaire en inuline

$V$  = volume du recueil des urines

$P_{inu}$  = concentration plasmatique en inuline

L'inconvénient est que son utilisation entraîne une augmentation du risque de choc anaphylactique, ce qui a induit son retrait du marché par l'ANSM le 23 mars 2018 selon les termes suivants : « *Deux spécialités à base de polyfructosan, PROINULINE SERB et INUTEST, à usage diagnostique uniquement et indiquées dans l'exploration fonctionnelle rénale et la mesure directe de la filtration glomérulaire, sont actuellement utilisées en France. Une augmentation du taux de notification des réactions d'hypersensibilité dont certaines avec mise en jeu du pronostic vital ou d'issue fatale a été constatée en France, lors de l'administration de la spécialité PROINULINE SERB. Ces réactions d'hypersensibilité peuvent*

*se manifester par dyspnée, toux, urticaire, érythème, prurit voire choc anaphylactique avec arrêt cardio circulatoire et surviennent quelques minutes après le début de la perfusion.*

*Compte tenu de ces éléments, l'ANSM décide le retrait des spécialités à base de polyfructosan (PROINULINE SERB et INUTEST).*

*Ce rappel entraîne une rupture de spécialités à base de polyfructosan en France. A cet égard, les professionnels de santé sont invités à considérer les alternatives disponibles. »*

## ***b. Les produits de contraste iodé (PCI)***

Le seul traceur non isotopique est de ce fait l'iohexol. C'est un médicament prêt à l'emploi qui contient 755 mg d'iohexol soit un équivalent en iode de 350 mg. L'iohexol est un produit de contraste triiodé, hydrosoluble, non ionique, monomérique et de basse osmolalité. Il ne possède cependant pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans cette indication (Figure 14). Son usage est uniquement diagnostique, notamment chez les patients adultes ou enfants devant être soumis à un examen radiologique. Cependant ses caractéristiques pharmacocinétiques font qu'il est adapté à la mesure du DFG. Son utilisation entraîne, comme l'inuline, une augmentation du risque de choc anaphylactique, au même titre que tous les médicaments de la classe des PCI. Cependant, le fait qu'il soit non ionique entraîne un risque moins élevé de survenue de ces réactions comparativement aux PCI ioniques (30).

### ***Figure 14 - Indications du Iohexol - RCP***

#### **4. DONNEES CLINIQUES**

##### **4.1. Indications thérapeutiques**

Médicament à usage diagnostique uniquement.

Produit de contraste destiné à être utilisé chez l'adulte et chez l'enfant pour:

- urographie
- angiocardigraphie
- angiographie
- tomodensitométrie

### **Principe de la technique**

La mesure du DFG par l'iohexol se fait suite à une administration unique d'un volume de 5 millilitre à 350 mg/ml. La cinétique d'élimination plasmatique est ensuite déterminée suite au dosage de l'iohexol réalisé sur plusieurs prélèvements plasmatiques effectués à différents

temps post injection. La concentration plasmatique de l'iohexol est déterminée par chromatographie liquide haute performance (HPLC).

Par exemple, à Lyon, dans le service du Professeur COCHAT, l'étude de la cinétique du traceur est réalisée sur 3 prélèvements plasmatiques effectués 2 h, 3 h et 4 h après l'injection de 5 ml d'iohexol. La clairance plasmatique est ensuite calculée grâce à la formule suivante :

$$Cl = \frac{Q_0 * k}{C_0}$$

Avec :  $Q_0$  = quantité de iohexol administrée ;  
 $C_0$  = concentration plasmatique en iohexol ;  
 $k$  = constante d'élimination du iohexol.

A savoir que  $\frac{Q_0}{C_0} = Vd$ , avec  $Vd$  correspondant au volume de distribution du iohexol.

Avec cette technique, le recueil des urines n'est pas nécessaire, excepté si le patient présente un troisième secteur (cirrhose, œdème, etc.) ou une insuffisance rénale chronique stade 4 ou 5. Cela permet de s'affranchir du risque d'erreur lié à un recueil urinaire de mauvaise qualité.

### Données de la littérature

De nombreuses études ont eu pour objectif de comparer les résultats de la mesure du DFG par la clairance de l'iohexol à ceux donnés par le « gold standard », la clairance urinaire à l'inuline (31) (32) (33) (34).

La littérature n'a pas montré de différences significatives entre ces deux traceurs, concluant donc au fait que la mesure du DFG pouvait être effectuée par l'iohexol, d'autant plus que sa réalisation est plus aisée que celle à l'inuline. En effet, l'administration du traceur de l'iohexol est réalisée en une injection unique, alors que l'inuline s'utilise en perfusion continue. Cependant dans le cas où la maladie rénale chronique était avancée, c'est-à-dire pour les insuffisance rénale chronique sévère (stade 4) et terminale (stade 5), les résultats donnés par la mesure à l'iohexol étaient moins précis et pouvaient nécessiter de décaler le moment des prélèvements plasmatiques (34).

### **1.2.4. Méthodes isotopiques de mesure du DFG**

Les méthodes isotopiques de détermination du DFG font appel à l'utilisation d'un médicament radiopharmaceutique (MRP). Un MRP est un radionucléide (ou marqueur) couplé à un vecteur, dont les propriétés physicochimiques et biologiques conditionnent son utilisation pour la mesure du DFG.

#### ***a. Médicaments radiopharmaceutiques utilisés***

Actuellement, trois MRP permettent de mesurer le débit de filtration glomérulaire. Leur utilisation dans cette indication tient notamment au fait qu'ils sont excrétés de façon quasi-exclusive par filtration glomérulaire et que leur liaison aux protéines plasmatiques est très faible, propriétés indispensables à la réalisation de cet examen. Ces radiotraceurs sont l'éthylènediamine tétraacétate marqué au chrome 51, aussi appelé édétate de chrome ( $[^{51}\text{Cr}]\text{-EDTA}$ ), qui est le MRP de référence pour la mesure du DFG, le diéthylènetriamine pentaacétate marqué au technétium 99 métastable, aussi appelé pentétate de technétium ( $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{-DTPA}$ ) et l'iothalamate marqué à l'iode 125 (35).

Les techniques qui utilisent le  $[^{51}\text{Cr}]\text{-EDTA}$  et le  $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{-DTPA}$  seront détaillées plus loin dans ce travail, avec notamment leurs caractéristiques ainsi que le mode opératoire de la réalisation de l'examen et l'analyse des résultats.

#### **Mesure du DFG à l'iothalamate [ $^{125}\text{I}$ ]**

Concernant l'iothalamate, c'est un médicament radiopharmaceutique qui est très difficilement disponible en France. Cette partie explique rapidement son rôle dans la mesure du DFG.

L'iothalamate est un produit de contraste tri iodé qui peut être utilisé froid ou marqué à l'iode 125. Les données de la littérature ne l'étiquettent pas comme un marqueur idéal pour la mesure de la fonction rénale. En effet, les résultats donnés par la mesure de sa clairance rénale surestiment significativement ceux donnés par la clairance rénale de l'inuline ou de l'édétate de chrome (36). Cette surestimation serait due au fait qu'il présente une excrétion extra-rénale ainsi qu'une sécrétion tubulaire significative.

L'iothalamate marqué à l'iode 125 ne semble donc pas être une substance idéale pour la détermination du débit de filtration glomérulaire (37). Toutefois, en routine clinique, il peut être utilisé comme marqueur de filtration avec une précision apparente comparable à celle de la créatinine.

## ***b. Indications de la mesure isotopique du DFG en pédiatrie***

A la naissance d'un enfant, la fonction de filtration glomérulaire est immature, le DFG est alors de l'ordre de 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et il ne cessera d'augmenter lors des premières années de vie (9). Vers l'âge de 1 an, la fonction rénale est à 90 % de sa valeur maximale attendue à l'âge adulte, elle atteindra maturité vers l'âge de 2 ans. Avant cet âge il n'est donc pas recommandé de réaliser la mesure du DFG par méthode isotopique. C'est un examen régulièrement utilisé dans les services de néphro-pédiatrie et notamment pour 3 groupes d'indications.

### Hématologie et oncologie en service de néphro-pédiatrie

Le premier groupe concerne les patients des services d'hémo-pédiatrie et oncologie et notamment les enfants atteints d'hémopathie ou de sarcome et recevant une chimiothérapie néphrotoxique telle que la cisplatine. Il faut savoir que le premier paramètre altéré par un traitement néphrotoxique est la filtration glomérulaire, cependant cette altération n'est visible que tardivement avec les méthodes classiques d'estimation du DFG. Seule la mesure du DFG par méthode isotopique (ou non isotopique) permet de détecter une altération précoce de cette filtration glomérulaire. Chez les enfants de ce groupe, la mesure du DFG fait partie du bilan pré thérapeutique mais aussi du suivi de l'évolution de la fonction rénale pendant le traitement.

Au CHU de Toulouse, le DFG sera mesuré avant la mise en place du traitement néphrotoxique afin d'avoir une valeur de référence. Puis il sera mesuré 6 mois après l'initiation de la thérapeutique néphrotoxique et ensuite environ une fois par an ou plus fréquemment en fonction des résultats du DFG estimé. Cela permet de suivre l'évolution de la fonction de filtration glomérulaire et de procéder à une adaptation précoce de la thérapeutique en cas d'altération de cette dernière.

### Insuffisance rénale chronique (IRC)

Le deuxième groupe concerne les enfants atteints d'une insuffisance rénale chronique, la mesure du DFG étant utilisée pour suivre l'évolution de la fonction rénale.

Les patients en stade 1 et 2 d'IRC (DFG > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ne bénéficient habituellement pas de cet examen étant donné que c'est un examen lourd. Pour ces enfants, le suivi est effectué par une estimation du DFG selon la formule de Schwartz (19).

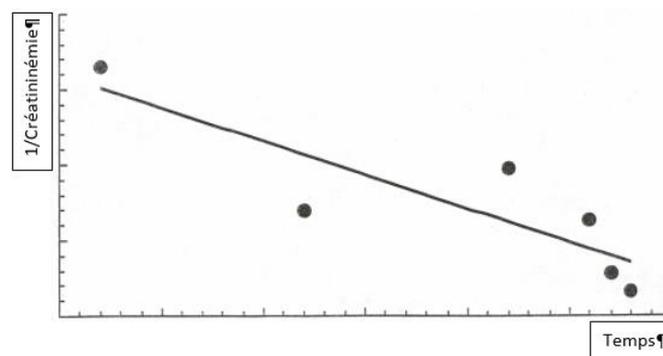
A partir du stade 3 d'IRC (DFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la mesure du DFG par méthode isotopique est indiquée et sera réalisée une à deux fois par an en fonction du stade et de l'évolution de la maladie rénale du patient.

En pédiatrie il existe 3 causes principales responsables d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT). La première est la conséquence des CAKUT (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract) et représente 50 à 60 % des causes de MRC en pédiatrie (38). Les CAKUT ont une prévalence de 3 à 6 pour 1 000 naissances vivantes (39). La deuxième est la conséquence de l'évolution des néphropathies glomérulaires, telles que le syndrome néphrotique corticorésistant ou la maladie de Berger. La dernière cause est la conséquence des néphropathies héréditaires, telles que les microangiopathies thrombotiques (MAT) ou les syndromes hémolytiques et urémiques (SHU).

Prenons l'exemple des CAKUT, leur dépistage est réalisé *in utero* et permet d'estimer la fonction rénale de l'enfant à naître. Ensuite un bilan est effectué à maturité rénale, c'est-à-dire vers l'âge de 2 ans, par une estimation du DFG par la formule de Schwartz. Une mesure isotopique du DFG sera réalisée à partir de l'âge de 5 ans, le résultat obtenu servira de valeur de référence. La fonction rénale sera par la suite évaluée par des mesures régulières de la créatininémie, ce qui permettra d'estimer l'aggravation du débit de filtration glomérulaire du patient en fonction du temps, tout en se basant sur la valeur de référence mesurée par traceur isotopique. En effet, le DFG étant inversement proportionnel à la créatininémie, cela permet de suivre l'évolution de la fonction rénale (

Figure 15). En fonction de l'évolution de la créatininémie, une mesure isotopique du DFG sera demandée afin de vérifier et d'objectiver l'aggravation de la fonction rénale et ainsi d'avoir une nouvelle valeur de référence.

**Figure 15 - Evolution de la créatininémie en fonction du temps**



### Discordance DFG estimé/DFG mesuré

Le troisième groupe bénéficiant de la mesure isotopique du DFG concerne les patients ayant une probable discordance entre les résultats du DFG estimé et du DFG mesuré. C'est le cas notamment pour les enfants ayant des poids extrêmes (patients anorexiques ou obèses), mais aussi pour les enfants atteints de certaines maladies métaboliques telle que la phénylcétonurie qui a tendance à surestimer la valeur du DFG par rapport à la valeur réelle

mesurée (40). La mesure isotopique permettra d'avoir la valeur réelle du débit de filtration glomérulaire du patient et ainsi suivre son évolution par les méthodes d'estimation du DFG.

### ***c. Indications de la mesure isotopique du DFG chez l'adulte***

Chez l'adulte, cet examen est notamment indiqué dans le cadre d'un bilan pré-transplantation rénale afin de mesurer le DFG chez le donneur vivant et ainsi s'assurer de l'intégrité de sa fonction de filtration glomérulaire. Puisque comme nous l'avons vu plus haut, le premier paramètre altéré est la fonction glomérulaire et les répercussions ne sont pas visibles au stade précoce de la maladie rénale par les méthodes d'estimations basées sur la créatininémie.

La mesure isotopique du DFG chez l'adulte est aussi indiquée dans le bilan préopératoire d'une néphrectomie ; pour la recherche d'une hyperfiltration chez les patients diabétiques ; dans le cadre des dialyses afin d'initier une dialyse chez un patient en phase pré-terminale d'insuffisance rénale ou au contraire d'envisager une sortie de dialyse.

## **2. Détermination isotopique du DFG :**

Lorsqu'une valeur vraie et précise du DFG est demandée il faut procéder à une mesure par traceur exogène, notamment par traceurs isotopiques. C'est-à-dire employer des méthodes qui utilisent un médicament radiopharmaceutique. Cet examen est par conséquent uniquement pratiqué dans les services de médecine nucléaire.

Pour réaliser ce type d'examen il est important de connaître précisément la pharmacocinétique des médicaments radiopharmaceutiques utilisés car elle conditionne l'utilisation ou non du MRP dans cette indication. Il est également important de prendre en compte certains paramètres de la filtration glomérulaire, à savoir que l'ultrafiltration glomérulaire d'une molécule, et donc du médicament radiopharmaceutique dans notre cas, dépend essentiellement de quatre facteurs comme cela a été détaillé plus haut (2).

Pour rappel, ces facteurs sont :

- La différence de pression hydrostatique et oncotique entre les capillaires glomérulaires et celle de l'espace de Bowman ;
- La surface effective de filtration, à savoir que cette surface est réduite dans les pathologies rénales chroniques ;
- Les caractéristiques intrinsèques physicochimiques du traceur (masse moléculaire, taille, charge électrique de surface) ;
- La liaison du traceur aux protéines plasmatiques et notamment à l'albumine, protéine majoritaire de la circulation sanguine.

Par conséquent, un MRP doit respecter certaines conditions pour pouvoir être utilisé dans ce type d'examen. Lors de son épuration rénale, il ne doit être ni réabsorbé ni sécrété au niveau tubulaire. Il ne doit pas avoir d'effet sur la filtration glomérulaire, c'est-à-dire que sa présence ne doit pas modifier le DFG. Sa liaison aux protéines plasmatiques doit-être nulle ou très faible. Et enfin, il ne doit pas entraîner de toxicité aux activités administrées.

Trois médicaments radiopharmaceutiques répondent à ces critères : l'éthylènediamine tétraacétate marqué au chrome 51 ( $[^{51}\text{Cr}]$ -EDTA), encore appelé édétate de chrome, le diéthylènetriamine pentaacétate marqué au technétium 99 métastable ( $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ -DTPA), encore appelé pentétate de technétium et l'iothalamate marqué à l'iode 125. Ce dernier n'étant pas disponible en France il ne sera pas détaillé dans la suite de ce travail.

## **2.1. Rappels sur les médicaments radiopharmaceutiques**

### **2.1.1. Définition**

Le Code de la Santé Publique (CSP) définit le médicament radiopharmaceutique (MRP) comme « *tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales* ».

L'utilisation d'isotopes radioactifs dans un cadre médical ne peut être pratiquée que dans les services de médecine nucléaire, qui ont de ce fait un circuit adapté à ce type de produits.

### **2.1.2. Cadre juridique**

D'un point de vue juridique les médicaments radiopharmaceutiques, qu'ils soient à visée thérapeutique ou diagnostique, qu'ils soient livrés prêts à l'emploi ou préparés extemporanément, suivent les dispositions concernant l'utilisation des médicaments mais aussi des radionucléides. Ce qui veut dire qu'ils répondent à la fois à la définition du médicament telle qu'énoncée par le Code de la Santé Publique à l'article L.5111-1, alinéa 1<sup>er</sup> : « *On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* ». Et qu'ils répondent aussi depuis le 3 mai 1989 aux dispositions complémentaires des directives européennes relatives aux spécialités pharmaceutiques mises en place pour les produits radiopharmaceutiques (41). Cette directive reconnaît et définit très officiellement le médicament radiopharmaceutique. En France elle a été transposée par la loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992. Le médicament radiopharmaceutique devient alors un médicament à part entière, avec les contraintes liées au CSP. Elle définit entre autre, les termes « *médicament radiopharmaceutique* », « *trousse* », « *générateur* » et « *précurseur* » et rend obligatoire l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments radiopharmaceutiques.

À ce jour, l'article L.51.21-1 du CSP distingue les produits radiopharmaceutiques selon les 4 catégories suivantes :

« *7° Médicament radiopharmaceutique, tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales ;*

*8° Générateur, tout système contenant un radionucléide parent déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations mentionnées aux articles L. 5121-9-1 et L. 5121-12, d'une*

autorisation d'importation parallèle ou d'une autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture de stock d'un médicament, servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique ;

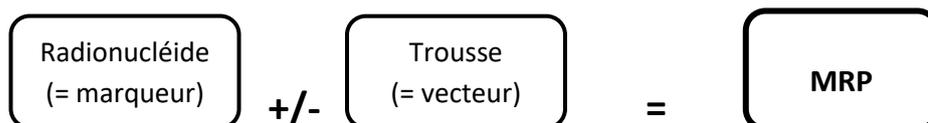
9° Trousse, toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique final ;

10° Précurseur, tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration ; »

### 2.1.3. Principe du marquage

Les médicaments radiopharmaceutiques (MRP) sont des radionucléides utilisés seuls sous forme chimique simple ou couplés à une trousse (Figure 16).

*Figure 16 - Schéma du principe de marquage des MRP*



Une trousse contient le vecteur, qui est un atome, ion ou molécule plus ou moins complexe, portant un ou plusieurs sites lui permettant de se lier à un radionucléide (ou marqueur) lui conférant ainsi une affinité spécifique pour un tissu, un organe ou une pathologie. Le vecteur est donc choisi en fonction de l'examen à réaliser, pour son tropisme connu ou supposé pour un organe, un tissu, une fonction, etc. C'est d'ailleurs le vecteur qui conditionne en grande partie les propriétés pharmacocinétiques du MRP ainsi que sa spécificité pour la cible.

Le mode de liaison du vecteur au radionucléide peut se faire de différentes manières. Par liaison simple, comme c'est le cas pour les halogènes ( $[^{123}\text{I}]$ ,  $[^{18}\text{F}]$ ) ; ou par complexation ou chélation, comme c'est le cas pour les métaux de transition et de post-transition polycordinés ( $[^{51}\text{Cr}]$ ,  $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ ,  $[^{111}\text{In}]$ ), ce qui implique l'existence d'un site de complexation pouvant induire plusieurs liaisons métal-ligand.

On dit que le radiomarquage est idéal lorsqu'il répond notamment aux paramètres suivants : il doit être rapide et facile afin de pouvoir être effectué en routine, il doit être stable *in vivo* pendant toute la durée de l'examen, le MRP administré ne doit pas posséder d'effet pharmacologique, ni présenter de toxicité et il doit posséder une grande spécificité pour la cible (42).

## Origine des radionucléides et des vecteurs

Les radionucléides se présentent soit sous forme de solutions ou suspensions injectables, stériles, apyrogènes, prêtes à l'emploi et conditionnées en flacon comme c'est le cas pour le chrome 51 [ $^{51}\text{Cr}$ ], soit proviennent de l'éluion d'un générateur, comme c'est le cas pour le pertechnétate de sodium qui est obtenu par éluion du générateur de molybdène 99 - technétium 99 métastable ( $^{99}\text{Mo}$  /  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ).

Concernant les molécules vectrices, elles sont commercialisées sous forme de trousse, contenant un ensemble de substances stériles, apyrogènes et pré-conditionnées capable de donner, après marquage par le radionucléide correspondant, le MRP souhaité. Ces substances sont, en plus du vecteur, différents composés nécessaires à son marquage (réducteur, tampon, stabilisants, etc.). La forme finale de ce mélange se présente le plus souvent sous forme de lyophilisat en flacon fermé sous atmosphère d'azote.

## Contrôle de qualité des médicaments radiopharmaceutiques

Après marquages, les MRP doivent répondre, comme tout médicament, aux contrôles de production et de qualité inhérents à leur statut. De plus ces préparations ayant une stéréochimie très précise leur conférant leurs spécificités dans les explorations, il est indispensable de disposer de méthodes de contrôles validées et reproductibles assurant la qualité de la préparation.

Selon la nature du MRP (solution prête à l'emploi ou produit de générateur), la réalisation des contrôles qualité incombe au laboratoire pharmaceutique responsable de la fabrication et/ou au radiopharmacien. Pour réaliser ces contrôles qualité le radiopharmacien s'appuie sur les données du résumé des caractéristiques du produit (RCP), sur la monographie générale de la pharmacopée « Préparations radiopharmaceutiques » ainsi que sur la littérature scientifique (43).

Les contrôles qualité des MRP permettent d'évaluer les caractéristiques de la préparation d'un point de vue physique, chimique, biologique et galénique. Ce sont des contrôles qualité libératoires à validation pharmaceutique, c'est-à-dire qu'aucune dose ne peut être administrée au patient tant que ces contrôles n'ont pas été validés par le radiopharmacien, ce qui garantit la qualité de la préparation.

En routine hospitalière, les contrôles qualité sont effectués conformément aux recommandations du fabricant et/ou du RCP du MRP, selon une périodicité définie par le radiopharmacien. Pour cela, il devra tenir compte des critères et du nombre de préparations réalisées au sein de son unité de radiopharmacie. Les industriels quant à eux sont tenus de mettre en œuvre l'ensemble des contrôles qualité décrits par la pharmacopée.

## 2.2. Mesure du DFG

### 2.2.1. Principe de la mesure isotopique

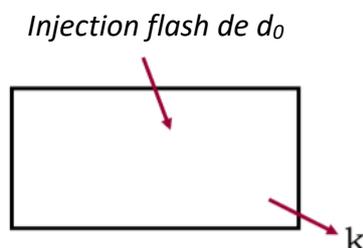
Le principe de l'examen repose sur l'étude de l'élimination plasmatique d'un traceur isotopique. C'est-à-dire que le médicament radiopharmaceutique sera administré en une dose unique connue, notée «  $d_0$  », au temps  $t = 0$  et que la cinétique d'élimination de ce MRP sera déterminée à partir de 2 prélèvements sanguins minimum. Une fois la dose répartie de façon homogène dans le compartiment vasculaire, la décroissance plasmatique est alors uniquement la conséquence de l'élimination rénale, étant donné que la phase de distribution dans les liquides extracellulaires est terminée.

L'étude de la décroissance plasmatique du traceur isotopique et donc la détermination du DFG, se base sur les méthodes d'analyse compartimentale et prend pour modèle un système monocompartimental ouvert.

#### *a. L'analyse compartimentale*

Le but de l'analyse compartimentale est de proposer un modèle mathématique, appelé système, appliqué à la cinétique d'une substance après administration dans l'organisme. De ce fait, il est important de bien connaître la pharmacocinétique de la substance, notamment ses mouvements au sein du système, car cela conditionne le choix du modèle à utiliser (44). Dans le cas de la détermination du DFG, le système correspondant est représenté par un modèle monocompartimental ouvert (Figure 17). Le compartiment étant assimilé à l'ensemble de l'espace dans lequel la quantité de substance administrée se répartie de façon homogène. À savoir que dans le cas de la détermination isotopique du DFG la substance à analyser, est marquée par un isotope radioactif. Cette association avec un isotope radioactif permet de suivre la cinétique de la substance d'intérêt.

*Figure 17 - Représentation schématique du modèle monocompartimental ouvert*



$k$  : constante d'élimination de la substance ( $\text{temps}^{-1}$ )

L'analyse compartimentale se base sur plusieurs hypothèses, certaines sont applicables à tout type de traceur et d'autres sont spécifiques aux traceurs radioactifs.

## Hypothèses de l'analyse compartimentale

Classiquement, un traceur doit posséder une grande sensibilité afin de pouvoir être administré en très faible quantité, ce qui permet en premier lieu de ne pas modifier la taille du compartiment mais aussi, dans le cas d'un isotope radioactif, de favoriser la radioprotection des patients et de leur entourage ainsi que du personnel de la médecine nucléaire. Il faut par ailleurs que sa diffusion dans le compartiment puisse être considérée comme instantanée (administration « flash ») et homogène.

Dans le cas où le traceur est un isotope radioactif, il est indispensable que ce dernier ne subisse pas de radiolyse, c'est-à-dire qu'il n'y ait pas de dissociation entre le radionucléide et le marqueur. Par ailleurs, le radionucléide ne doit pas s'échanger avec une autre substance de l'organisme car cela pourrait fausser les résultats, il ne doit pas non plus modifier le métabolisme du marqueur avec lequel il est lié et enfin il ne doit pas entraîner d'altération, que ce soit partielle ou totale, des tissus environnant par les rayonnements qu'il émet.

Une autre hypothèse sur laquelle se base le modèle monocompartimental ouvert est qu'après injection unique de la substance, le système se trouve en équilibre, c'est-à-dire que la masse (ou le volume) total du compartiment ne varie pas et donc que toute sortie est compensée par une entrée. Cet équilibre est communément appelé « steady state ».

## Mise en équation du modèle

Le modèle monocompartimental ouvert est défini par l'équation suivante :

$$d(t) = d_0 \cdot e^{-kt}$$

Avec :  **$d(t)$**  la quantité de substance restante au temps  $t$  ;

**$d_0$**  la quantité de substance administrée à  $t = 0$ , cette quantité est connue ;

**$k$**  la constante d'élimination de la substance (en temps<sup>-1</sup>);

**$t$**  le temps de l'analyse (en temps).

L'analyse compartimentale permet de déterminer la constante d'élimination ( **$k$** ), qui correspond à la pente d'élimination et donc à la quantité de substance renouvelée par unité de substance et de temps (donnée en temps<sup>-1</sup>).

La constante d'élimination est liée au temps de demi-vie ( **$t_{1/2}$** ), soit le temps nécessaire pour que 50 % de la dose administrée soit éliminée, par la relation suivante :

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}$$

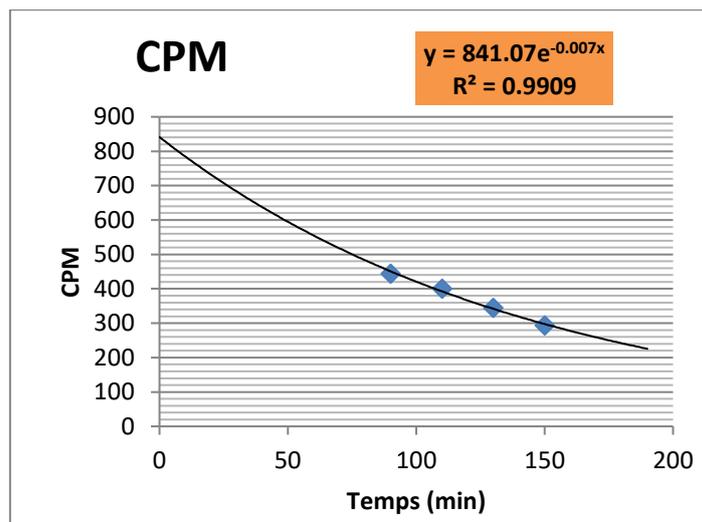
Avec :  $t_{1/2}$  = temps de demi-vie de la substance (en temps) ;  
 $k$  = constante d'élimination de la substance (en temps<sup>-1</sup>).

### ***b. Utilisation pratique du modèle***

La méthode utilisée pour la mesure isotopique du DFG dans l'unité de radiopharmacie du CHU de Toulouse est une méthode en 4 points, c'est-à-dire que l'analyse sera réalisée sur 4 échantillons de sang prélevés à des temps précis. L'activité de chacun de ces échantillons sera ensuite déterminée par comptage à l'aide d'un compteur gamma.

Le modèle monocompartimental ouvert peut être utilisé dès lors que les points expérimentaux de l'analyse décrivent une exponentielle décroissante (Figure 18), qui appliquée sur un graphique semi logarithmique décrit pratiquement une droite (Figure 19).

**Figure 18 - Représentation graphique de l'élimination plasmatique de l'édétate de chrome**



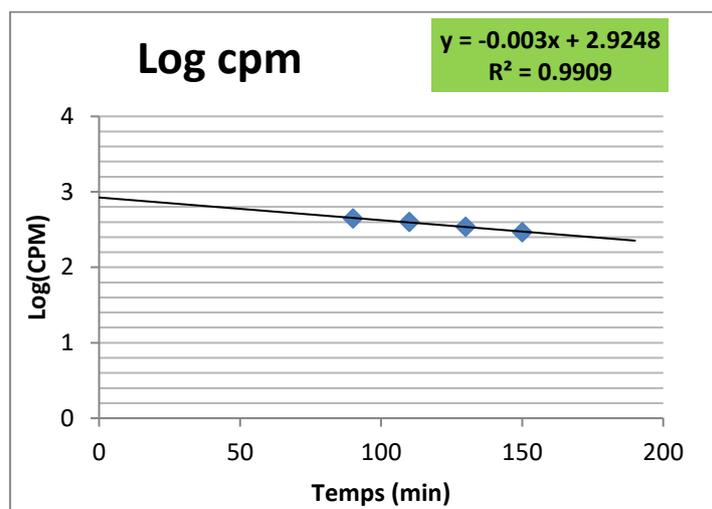
Dans cet exemple l'équation :  $d(t) = d_0 \cdot e^{-kt}$

Devient, en remplaçant les paramètres :

$$d(t) = 841,07 \cdot e^{-0.007t}$$

Soit  $d_0 = 841,07$  CPM et la constante d'élimination  $k = 0,007 \text{ min}^{-1}$ .

**Figure 19 - Représentation graphique de l'élimination plasmatique de l'édétate de chrome en coordonnées semi-logarithmique**



À partir de la droite d'élimination plasmatique en coordonnées semi logarithmique on détermine la concentration théorique au temps 0 de la substance ( $C_0$ ), qui correspond à l'ordonnée à l'origine. Ce point correspond à la concentration qui serait observée si la quantité de substance administrée se répartissait instantanément et de façon homogène dans l'ensemble du compartiment extracellulaire.

Si on applique ce modèle au cas de la mesure isotopique du DFG, cela nous permet, à partir de la dose de MRP administrée ( $d_0$ ) et des résultats des comptages effectués sur les prélèvements sanguins aux différents temps de l'examen, de relever graphiquement la concentration théorique au temps 0 ( $C_0$ ) et donc de calculer la pente de la droite, c'est-à-dire la constante d'élimination ( $k$ ). Dans ces conditions on peut calculer le volume de distribution du marqueur par la relation suivante :

$$Vd = \frac{d_0}{C_0}$$

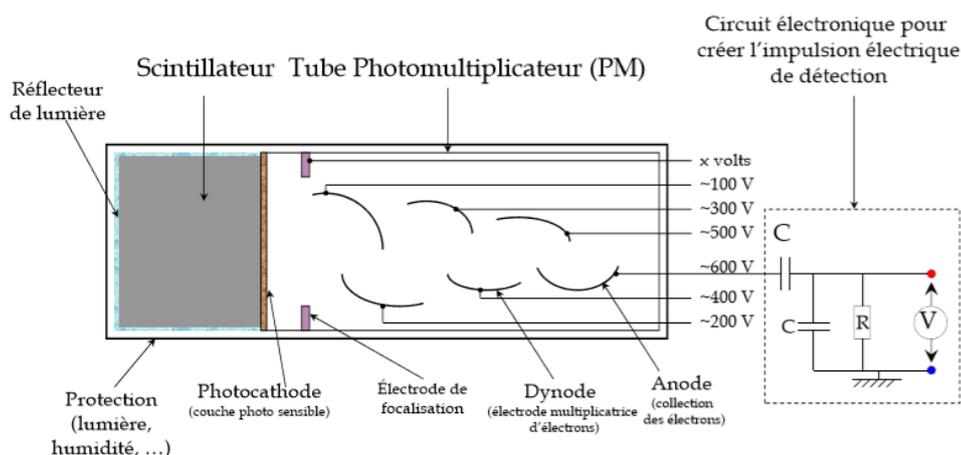
Ce qui permet de calculer la clairance du médicament radiopharmaceutique par la relation suivante :

$$Clairance = k * Vd$$

### **c. Comptage des échantillons**

Le comptage des échantillons est réalisé à partir d'un détecteur à scintillation (compteur Perkin Elmer 1480 automatic gamma). C'est un détecteur à cristal puits d'iodure de sodium (NaI) dopé au thallium dont le schéma est représenté en Figure 20. Le principe de ce détecteur repose sur le fait que le cristal de NaI a la propriété d'émettre de la lumière (scintillation) sous l'action des rayonnements ionisants (42).

**Figure 20 - Schéma d'un détecteur à scintillation NaI(Tl)**



Lorsqu'un photon gamma (ou X) pénètre dans le détecteur (ou scintillateur) il va pouvoir interagir avec celui-ci de différentes façons. Par diffusion simple (qui n'est pas à proprement parler une interaction puisque le photon ne perd pas d'énergie, il est simplement dévié de sa trajectoire), par effet photoélectrique ou par diffusion Compton.

C'est l'effet photoélectrique qui nous intéresse ici. Il correspond à l'interaction entre un photon  $\gamma$  et un électron des couches profondes de l'atome d'iode du cristal de NaI. Cette interaction entraîne une absorption totale de l'énergie du photon  $\gamma$  par l'électron, qui va être propulsé au sein du cristal de NaI avec une énergie cinétique égale à l'énergie incidente du photon  $\gamma$ , diminuée de l'énergie de liaison de l'électron. Le photoélectron va ensuite perdre la totalité de son énergie cinétique au sein même du cristal par une multitude de chocs, engendrant l'excitation des atomes de la trame cristalline. Toute excitation sera ensuite suivie d'une désexcitation qui se manifestera par l'émission d'un photon de lumière, c'est le phénomène de scintillation. À noter que, le fait que le cristal de NaI soit dopé au thallium amplifie ce phénomène.

Les photons de scintillations sont réfléchis par le réflecteur de lumière du détecteur jusqu'à ce qu'ils pénètrent au sein de la photocathode du photomultiplicateur. Ce dernier, grâce une alimentation par une haute tension stabilisée, va amplifier considérablement le courant électronique issu de sa propre photocathode. La charge électrique obtenue sera ainsi suffisante pour être transformée en un signal significatif, qui sera à son tour mis en forme, amplifié, analysé et compté par le système électronique associé.

En résumé, à chaque interaction photon-cristal, le photomultiplicateur d'électrons reçoit un flash de photons de scintillations dont l'intensité est proportionnelle à l'énergie perdue par le photon  $\gamma$  dans le détecteur. Le signal lumineux est ensuite converti de façon proportionnelle en un signal électrique pris en charge par le reste de la chaîne de comptage. Le résultat de cette interaction est donné en coups par minute (CPM), le nombre de coups étant donc proportionnel à l'énergie du photon  $\gamma$  incident.

## **2.2.2. Mode opératoire de la détermination isotopique du DFG**

### ***a. Informations générales***

Tout au long de l'examen les informations utiles à l'interprétation des résultats, que nous verrons dans ce chapitre, sont à reporter sur le bon de clairance (Annexe 1) et sur la check list de l'examen (Annexe 2) prévus à cet effet.

La première étape de l'examen consiste à accueillir le patient, lui expliquer le principe et le déroulement de l'examen et à effectuer un prélèvement sanguin afin de réaliser un bilan biologique qui servira de référence. Ce bilan comprend la numération de la formule sanguine (NFS), la créatinine plasmatique et la clairance estimée de la créatinine.

### ***b. Déroulement de l'examen***

#### **Avant injection**

Avant injection de la dose de MRP, le patient doit vider sa vessie dans les toilettes. C'est à ce moment que commence le début du recueil des urines. L'heure correspondante sera notée sur le bon de clairance (Annexes

Annexe 1). Les prochaines mictions seront réalisées dans un pot de recueil des urines.

#### **Injection de la dose de MRP**

L'injection est réalisée par bolus, sur cathéter veineux au niveau du pli du coude. Après l'injection le cathéter est rincé en direct à l'aide de 10 à 20 ml de chlorure de sodium 0,9 %, afin d'amener dans la circulation sanguine le volume de MRP possiblement resté dans la lumière du cathéter.

#### **Après injection**

Après l'injection de la dose, un cathéter veineux périphérique est posé au niveau du pli du coude du bras opposé à celui ayant reçu l'injection. Sur ce cathéter est monté un robinet 3 voies dont l'une d'elle est utilisée pour brancher une perfusion « d'entretien » de 100 ml de chlorure de sodium 0,9 %. La perfusion est réglée au débit le plus bas possible, elle permet d'éviter l'obstruction du cathéter.

Une heure et demie après l'injection du MRP, un premier prélèvement sanguin est réalisé sur tube hépariné. Trois autres prélèvements sont réalisés à 20 minutes d'intervalle chacun. L'heure exacte à laquelle est réalisé chaque prélèvement (T1 ; T2 ; T3 et T4) est notée sur le bon de clairance (Annexe 1). Lors du 4<sup>ème</sup> prélèvement, deux échantillons de sang seront prélevés, l'un servira pour les comptages et l'autre sera envoyé à la biologie pour la mesure de la créatinine plasmatique afin d'avoir un comparatif avec le premier prélèvement.

Après avoir réalisé les 4 échantillons sanguins, le patient doit vider une dernière fois sa vessie dans le pot de recueil des urines. Ce pot est récupéré et l'heure de la fin de recueil des urines est notée sur le bon de clairance (Annexe 1). Pour le patient, l'examen est terminé.

### ***c. Échantillons nécessaires aux comptages***

Les comptages sont effectués sur les prélèvements sanguins (réalisés 1 heure 30 = T1 ; 1 heure 50 = T2 ; 2 heures 10 = T3 et 2 heures 30 = T4 après l'injection du MRP), sur un échantillon d'urines prélevé dans le pot de recueil des urines mais aussi sur les restes de la seringue ayant servi à l'injection de la dose au patient (**seringue QI**) et sur la seringue de dilution (**seringue D**).

## **2.2.3. Médicaments radiopharmaceutiques candidats**

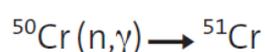
### ***a. Edétate de chrome [<sup>51</sup>Cr]-EDTA***

L'édétate de chrome est le médicament radiopharmaceutique de référence pour la détermination du débit de filtration glomérulaire. C'est la substance idéale pour cet examen car elle est librement filtrée par le glomérule, non réabsorbée et non sécrétée par le tubule, non liée aux protéines plasmatiques, non excrétée par voie extra rénale, non métabolisée et non toxique aux doses utilisées. Ce qui permet d'assimiler sa clairance au DFG du patient.

### **Origine du chrome 51 [<sup>51</sup>Cr]**

Le chrome 51 est un radionucléide appartenant à la famille des métaux de transition. C'est un produit de réacteur nucléaire obtenu par irradiation neutronique d'une cible naturelle ou enrichie de chrome 50 (Figure 21). Les neutrons (n) nécessaire à cette réaction, sont issus de la fission de l'uranium 235 d'un réacteur nucléaire. C'est une réaction en chaîne, ou un neutron va diviser un noyau d'uranium 235 en deux autres noyaux, ce qui entraîne l'émission d'un ou plusieurs neutrons et la libération d'une énergie importante sous forme de chaleur (42). Ces flux de neutrons vont servir à irradier une cible de [<sup>50</sup>Cr] préalablement plongée dans le réacteur. Cette dernière sera retirée après un certain temps d'irradiation ; le [<sup>51</sup>Cr] en sera ensuite extrait par des réactions chimiques appropriées.

***Figure 21 - Réaction de synthèse du chrome 51 - IRSN***



## Propriétés radiophysiques du chrome 51 [<sup>51</sup>Cr]

Le chrome 51 décroît avec une période physique de 27,7 jours, son activité massique (ou activité spécifique) est de  $3,42 \cdot 10^{15}$  Bq/g. Il se désintègre en vanadium 51 stable [<sup>51</sup>V] par capture électronique (Figure 22).

**Figure 22 - Filiation du chrome 51 - IRSN**



La désintégration du chrome 51 en vanadium 51 entraîne la transformation dans le noyau d'un proton en neutron. Cette désintégration est accompagnée par l'émission d'électrons et de rayonnements X et gamma. Les données du Tableau 6 rassemblent les principales émissions d'énergies supérieures à 1 KeV et dont le pourcentage est supérieur à 1 % lors de la désintégration du chrome 51 en vanadium 51.

**Tableau 6 - Principales émissions du chrome 51 - IRSN**

| Principales émissions | Énergie (keV) | Pourcentage d'émission (%) |
|-----------------------|---------------|----------------------------|
| Électrons             | 4,34-4,83     | 66,7                       |
| X                     | 4,91-5,39     | 20,8                       |
| Gamma                 | 320           | 9,9                        |

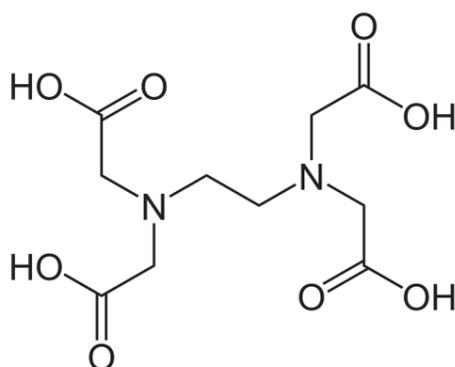
Au vu des énergies et des intensités mises en jeu, on admet que le chrome 51 est principalement un émetteur gamma, dont l'énergie se situe à 320 KeV. C'est d'ailleurs cette émission gamma à 320 KeV qui permettait son utilisation en médecine nucléaire diagnostique notamment couplé à l'EDTA pour les investigations fonctionnelles rénales avec, entre autre la détermination isotopique du DFG.

## Présentation de l'édétate de chrome [<sup>51</sup>Cr]-EDTA

### **L'EDTA**

L'EDTA ou éthylènediamine tétraacétate est un acide diaminotétracarboxylique de formule brute (C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>). Il se présente sous la forme développée présentée sur la Figure 23.

**Figure 23 - Formule développée de l'EDTA**



L'EDTA possède 6 sites basiques dont 4 correspondent aux bases conjuguées des fonctions carboxyliques et 2 aux fonctions amines (45). Ces sites basiques sont également des sites de complexations faisant de l'EDTA un complexe hexadente, ce qui lui confère un fort pouvoir chélatant lui permettant de former des complexes métalliques très stables.

L'EDTA est utilisé pour de nombreuses applications, celle qui nous intéresse est sa capacité à former un complexe métallique, hydrophile et chimiquement stable avec le chrome 51. Ce complexe est métaboliquement inerte, en effet, aucun effet pharmacodynamique n'a été observé aux concentrations et aux activités utilisées pour la réalisation de l'examen de détermination du DFG (46). Par ailleurs, il n'affecte pas la fonction rénale même s'il est administré en grande quantité.

### ***L'édétate de chrome [<sup>51</sup>Cr]-EDTA***

L'édétate de chrome est une solution limpide, violette, prête à l'emploi, qui se présente en flacon de 10 ml en verre de type I (Figure 24).

**Figure 24 - Présentation de la solution d'édétate de chrome 51**



C'est une solution injectable aqueuse, isotonique, apyrogène et stérile dont l'activité à la date de calibration est de 37 MBq (1 mCi) soit 3,7 MBq/ml. Son usage est à destination diagnostique uniquement. Cette solution est composée d'un complexe stable de chrome 51 et d'EDTA, ce dernier étant en excès. L'excès d'EDTA permet de s'assurer que le chrome 51 se complexera en totalité avec l'EDTA de façon stable et non avec d'autres substances (47). Les excipients qui composent cette solution sont l'alcool benzylique, utilisé comme conservateur antimicrobien et l'eau pour préparation injectable.

Avant ouverture du flacon, le produit peut se conserver à température ambiante (entre +15 et +25 °C) dans son conditionnement d'origine. Le complexe chrome 51 EDTA est stable pendant 60 jours après sa date de fabrication (48).

### Pharmacocinétique de l'édétate de chrome [<sup>51</sup>Cr]-EDTA

Comme décrit plus haut, la pharmacocinétique du [<sup>51</sup>Cr]-EDTA en fait une molécule de choix pour la détermination du DFG.

#### ***Distribution***

Après son administration par voie intraveineuse l'équilibre entre les espaces intra- et extravasculaires est obtenu au bout de 30 à 90 minutes. La liaison aux protéines plasmatiques (LPP) étant inférieure à 0,5 % on peut la considérer comme négligeable.

#### ***Élimination***

Pour ce qui est de l'élimination, après la phase d'équilibre, le pourcentage d'excrétion rénale par unité de temps est constant. C'est un traceur qui est presque exclusivement éliminé par filtration glomérulaire et qui est librement filtré par le glomérule sans mécanisme de réabsorption ou de sécrétion tubulaire. Son élimination est presque exclusivement rénale, en effet, 24 h après administration 99,9 % de la dose est retrouvée dans les urines et moins de 0,1 % dans les fèces.

À noter que le DFG mesuré par l'édétate de chrome est légèrement sous-estimé par rapport à celui mesuré par la clairance de l'inuline, ceci pourrait-être la conséquence d'une faible réabsorption tubulaire, d'une rétention corporelle ou encore d'une dissociation du complexe chrome 51 et EDTA (48).

### Indication de l'édétate de chrome [<sup>51</sup>Cr]-EDTA

L'édétate de chrome n'est indiqué que pour un usage diagnostique (Figure 25). Son AMM possède une seule indication qui est la *détermination du débit de filtration glomérulaire pour l'évaluation de la fonction rénale*.

## Figure 25 - Indication de l'édétate de chrome

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Détermination du débit de filtration glomérulaire pour l'évaluation de la fonction rénale.

### Posologie en pédiatrie et modalités d'administration de l'édétate de chrome [51Cr]-EDTA

En pédiatrie, la posologie de [51Cr]-EDTA administrée au patient est fonction de son poids. Les doses pédiatriques utilisées au CHU de Toulouse sont reportées dans le *Tableau 7*. La dose de [51Cr]-EDTA est administrée en bolus par voie intraveineuse en une dose unique.

*Tableau 7 - Posologies pédiatriques en fonction du poids du patient*

| Poids            | Dose en MBq        | Dose en µCi     |
|------------------|--------------------|-----------------|
| > 0kg ; ≤ 10kg   | 1,036 MBq dans 2mL | 28 µCi dans 2mL |
| > 10 kg ; ≤ 20kg | 1,554 MBq dans 3mL | 42 µCi dans 3mL |
| > 20kg           | 2,072 MBq dans 4mL | 56 µCi dans 4mL |

### Données de dosimétrie de l'édétate de chrome [51Cr]-EDTA

Les données sur la dose absorbée après administration d'édétate de chrome ont été établies dans la publication n°53 de la CIPR (Commission Internationale de Protection Radiologique) (49). Les valeurs indiquées dans le *Tableau 8* correspondent aux données chez un individu ayant une fonction rénale normale, dans ce cas la période biologique du [51Cr]-EDTA est de 100 minutes et le transit rénal de 5 minutes. Dans le cas d'une insuffisance rénale sévère, c'est-à-dire lorsque le DFG est compris entre 15 et 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (50), la période biologique est alors de 1 000 minutes et le temps de transit rénal de 20 minutes. Les données de doses absorbées dans le cas de l'insuffisance rénale sévère sont indiquées dans le *Tableau 9* (46).

Tableau 8 - Estimation des doses absorbées en cas de fonction rénale normale en  $\mu\text{G}/\text{MBq}$  – CNHIM 2015

| <b>En cas de fonction rénale normale</b><br>( $T_B = 100$ min, temps de transit rénal = 5 min) |               |               |               |              |             |
|--|---------------|---------------|---------------|--------------|-------------|
| <b>Organes critiques</b>   | <b>Adulte</b> | <b>15 ans</b> | <b>10 ans</b> | <b>5 ans</b> | <b>1 an</b> |
| Paroi vésicale   | 23            | 32            | 46            | 70           | 13          |
| Utérus   | 2,8           | 3,4           | 5,3           | 7,9          | 1,3         |
| Reins  | 1,8           | 2,2           | 3,2           | 4,6          | 8,1         |
| Ovaires  | 1,6           | 2,0           | 3,0           | 4,5          | 7,6         |
| Intestin   | 1,2           | 1,6           | 2,3           | 3,6          | 6,2         |
| Testicules   | 1,2           | 1,6           | 2,8           | 4,2          | 7,8         |
| Dose efficace (adulte) : 2,3 $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$   |               |               |               |              |             |

Tableau 9 - Estimation des doses absorbées en cas d'insuffisance rénale en  $\mu\text{G}/\text{MBq}$  – CNHIM 2015

| <b>En cas d'insuffisance rénale sévère</b><br>( $T_B = 1000$ min, temps de transit rénal = 20 minutes) |               |               |               |              |             |
|--|---------------|---------------|---------------|--------------|-------------|
| <b>Organes critiques</b>   | <b>Adulte</b> | <b>15 ans</b> | <b>10 ans</b> | <b>5 ans</b> | <b>1 an</b> |
| Vessie   | 21            | 29            | 42            | 64           | 120         |
| Utérus   | 5,8           | 7,1           | 11            | 17           | 29          |
| Reins  | 8,3           | 10            | 14            | 21           | 36          |
| Ovaires  | 4,6           | 6             | 9,1           | 14           | 25          |
| Intestin   | 4,5           | 5,5           | 8,3           | 13           | 23          |
| Testicules   | 3,7           | 4,6           | 7,2           | 11           | 21          |
| Dose efficace (adulte) : 5,2 $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$   |               |               |               |              |             |

## Précautions d'emploi et contre-indication de l'édétate de chrome [ $^{51}\text{Cr}$ ]-EDTA

### **Diurèse forcée**

Pour réduire l'irradiation de la vessie, il est demandé au patient de boire abondamment et de procéder à de fréquentes mictions durant les heures suivant l'administration du produit (46). C'est pour cette raison que l'examen se déroule sous diurèse forcée.

### **Grossesse et allaitement**

Chez la femme en âge de procréer, il est indispensable de s'assurer de l'absence de grossesse ou d'allaitement avant la réalisation de l'examen.

Chez la femme enceinte, l'injection est à éviter, sauf si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques encourus. Pour ce qui est de l'allaitement, l'injection est, comme dans le cas de la grossesse, à éviter.

### ***Contre-indication***

À ce jour aucune contre-indication n'a été décrite.

## Effets indésirables et interactions médicamenteuses de l'édétate de chrome [51Cr]-EDTA

### ***Effets indésirables***

La dose administrée se situe bien en dessous du seuil d'apparition des effets déterministes, par conséquent, les seuls effets indésirables rapportés à ce jour concernent des réactions allergiques.

### ***Interactions médicamenteuses***

Selon le RCP, aucune interaction médicamenteuse n'a été rapportée à ce jour.

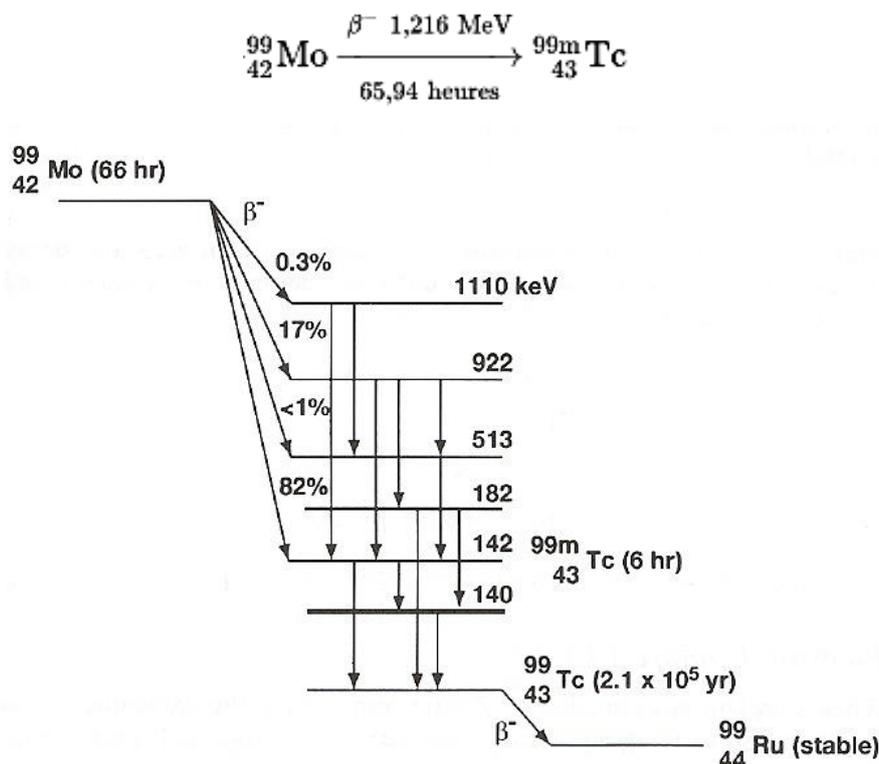
## ***b. Pentétate de technétium [99mTc]-DTPA***

Le technétium 99 métastable [<sup>99m</sup>Tc] est l'isotope radioactif le plus utilisé dans le domaine de la médecine nucléaire diagnostique car il possède les propriétés d'un radionucléide idéal. En effet, son rayonnement gamma à 140 KeV est adapté aux intervalles de détection des gamma-caméras actuelles, sa période physique de 6 heures est à la fois suffisamment longue pour la préparation des médicaments radiopharmaceutiques et la réalisation des examens pour lesquels il est prescrit mais aussi suffisamment courte pour réduire au maximum la dose absorbée par le patient et donc favoriser la radioprotection. Et enfin, sa facilité d'approvisionnement grâce à l'utilisation du générateur de molybdène 99 / technétium 99 métastable permet une utilisation large dans les services de médecine nucléaire.

## Origine du technétium 99 métastable [<sup>99m</sup>Tc]

Le technétium 99 métastable [<sup>99m</sup>Tc] est un radionucléide fils dont le radionucléide père est le molybdène 99 [<sup>99</sup>Mo]. C'est une substance artificielle, produit de générateur par la décroissance du molybdène 99. Le générateur de [<sup>99</sup>Mo] / [<sup>99m</sup>Tc] permet d'obtenir du [<sup>99m</sup>Tc] sous forme de pertechnétate de sodium (<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>Na) par désintégration β<sup>-</sup> (Figure 26) avec une période physique de 66 heures.

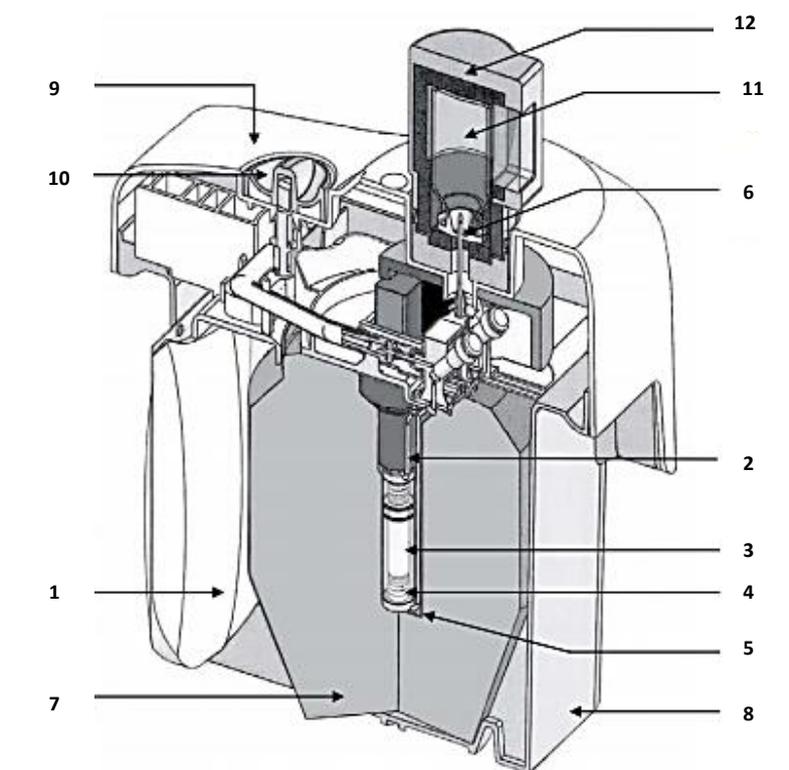
Figure 26 - Schéma de désintégration radioactive du molybdène 99 en technétium 99m



À noter que le molybdène 99 peut être produit de deux façons, soit par irradiation neutronique ( $n, \gamma$ ) d'une cible naturelle ou enrichie de ( ${}^{99}\text{Mo}_2\text{O}_3$ ), soit par extraction des produits de fission de l'uranium 235. La deuxième technique a pour avantage non négligeable de donner une activité spécifique 10 000 fois plus élevée que par réaction neutronique (48).

Le générateur de [ ${}^{99}\text{Mo}$ ] / [ ${}^{99\text{m}}\text{Tc}$ ] (Figure 27) est constitué d'une colonne de chromatographie phase solide/liquide, la phase solide étant de l'alumine où est fixé, par complexation stable avec les ions  $\text{Al}^{3+}$ , du molybdène 99. Le technétium sous forme pertechnétate ( ${}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ ) n'ayant pas d'affinité pour l'alumine de la phase stationnaire, il sera éliminé lors du passage de la phase mobile, constituée d'une solution de chlorure de sodium 0,9 %, c'est une élution par échange d'ions.

**Figure 27 - Schéma du générateur de molybdène 99/technétium 99m Tekcis™ CIS bio**



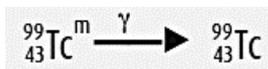
|    |  |
|----|--|
| 1  | Poche de solution pour élution                   |
| 2  | Aiguille de connexion                            |
| 3  | Colonne chromatographique en verre               |
| 4  | Bouchon en silicone + frites en acier inoxydable |
| 5  | Aiguille de sortie en acier inoxydable           |
| 6  | Aiguille d'élution                               |
| 7  | Blindage cylindro-conique en plomb ou tungstène  |
| 8  | Coque plastique inférieure                       |
| 9  | Coque plastique supérieure                       |
| 10 | Robinet  |
| 11 | Flacon d'élution                                 |
| 12 | Conteneur d'élution                              |

Lors d'une élution, l'activité de l'éluât dépend de plusieurs paramètres, notamment de l'activité du radioélément père (le molybdène 99) sur la colonne d'alumine. Mais aussi du temps écoulé entre deux élutions. À savoir que l'activité en  $^{99m}\text{Tc}$  maximale est obtenue 22,8 heures après la dernière élution du générateur. Cependant, il n'est pas nécessaire d'attendre ce temps pour réaliser une nouvelle élution. En effet, on peut obtenir une activité suffisante 4 heures après une première élution (30 % de l'activité en  $^{99m}\text{Tc}$  de la précédente élution).

## Propriétés radiophysiques du technétium 99 métastable [<sup>99m</sup>Tc]

Le technétium 99 métastable [<sup>99m</sup>Tc] se désintègre par transition isomérique en technétium 99 [<sup>99</sup>Tc], qui lui est considéré comme stable, avec une période physique de 6 heures (Figure 28).

*Figure 28 - Filiation du technétium 99m - IRSN*



Les principales émissions du [<sup>99m</sup>Tc], dont le pourcentage est supérieur à 1 %, sont reportées dans le Tableau 10.

*Tableau 10 - Principales émissions du technétium 99 métastable - IRSN*

| Principales émissions | Énergie (keV) | Pourcentage d'émission |
|-----------------------|---------------|------------------------|
| Gamma/X               | 18            | 6                      |
|                       | <b>141</b>    | <b>89</b>              |
| Électron              | 120           | 9                      |

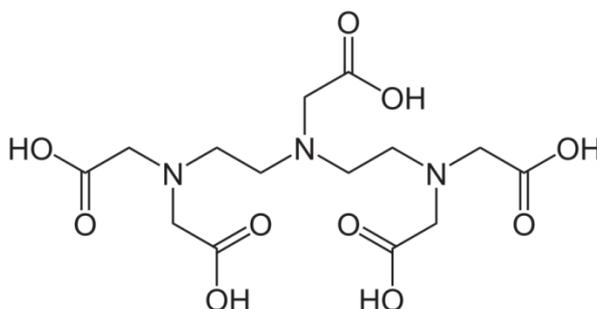
Au vu des énergies et des intensités mises en jeu, on considère que le [<sup>99m</sup>Tc] est principalement un émetteur gamma. D'ailleurs, c'est cette émission gamma à environ 140 KeV qui permet son utilisation large en médecine nucléaire diagnostique.

## Présentation du pentétate de technétium [<sup>99m</sup>Tc]-DTPA

### ***Le DTPA***

Le DTPA ou diéthylènetriamine pentaacétate de calcium trisodique ou pentétate, de formule brute (C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>), est un agent chélateur. Il se présente sous la forme développée présentée sur la Figure 29.

**Figure 29 - Formule développée du DTPA**



Le DTPA est un composé qui possède 8 sites basiques qui sont aussi des sites de complexations, ce qui en fait un complexe octadente. Cinq sites se trouvent sur les groupements carboxyles et 3 sur les groupements amines, ce qui lui permet de former des complexes métalliques stables et notamment avec le technétium.

Ce composé est utilisé pour de nombreuses applications, notamment dans le traitement des contaminations internes par les cations bi- à pentavalents tels que le samarium, le thorium, etc. car il facilite leur élimination urinaire (51). Cependant, la propriété du DTPA qui nous intéresse ici est sa capacité à former un complexe métallique stable avec le technétium 99 métastable. Ce complexe ne possède pas de propriété pharmacodynamique aux activités pour lesquelles il est utilisé en médecine nucléaire diagnostique.

### ***Le pentétate de technétium [<sup>99m</sup>Tc]-DTPA***

Le pentétate de technétium, dont le nom commercial est Technescan DTPA® se présente sous la forme d'une poudre pour solution injectable contenue dans un flacon en verre (Figure 30). La trousse contient 25 mg de diéthylènetriamine pentacétate de calcium trisodique ou DTPA. Les principaux composés présents dans la préparation sont le chlorure stanneux (II) utilisé comme réducteur du technétium sous forme pertechnétate stable qui se complexera avec le DTPA (52), l'acide gentsique utilisé comme agent antioxydant, le chlorure de sodium et l'azote qui constitue une atmosphère protectrice dans le flacon.

**Figure 30 - Présentation d'une trousse de pentétate de technétium**



Avant utilisation, la trousse doit-être conservée à température ambiante entre +8 et +25 °C, à l'abri de la lumière. La stabilité de la poudre est de 1 an après fabrication (48). Après marquage de la trousse par le technétium, la stabilité de la préparation est de 8h.

## Pharmacocinétique du pentétate de technétium [<sup>99m</sup>Tc]-DTPA

### ***Distribution***

Après administration intraveineuse, la distribution du [<sup>99m</sup>Tc]-DTPA est rapide dans le volume extracellulaire. Cependant l'existence d'un troisième secteur entraîne un délai à l'obtention de l'équilibre (53). La liaison aux protéines plasmatiques (LPP) est faible et de l'ordre de 5 %.

Les dossiers du CNHIM et le RCP du produit donnent la même valeur pour la liaison aux protéines plasmatiques, mais cette donnée est très discutée dans la littérature. Cependant, c'est un paramètre important à connaître puisque la mesure du DFG en dépend étant donné que seule la fraction non liée aux protéines plasmatiques est filtrée au niveau glomérulaire. Si la LPP est trop importante, la clairance du traceur pourra être sous-estimée. Pourtant, il n'existe pas de méthode standardisée qui permette d'anticiper, avant administration, la fraction de pentétate de technétium susceptible de se lier aux protéines plasmatiques (53). Ce point sera développé plus tard.

Le complexe reste stable *in vivo* 8 h après le marquage, plus de 98 % de l'activité urinaire est retrouvée sous forme de chélate (54). À noter que, du fait d'une faible liposolubilité, un pourcentage négligeable de l'activité injectée est mesurée au sein des globules rouges.

Le [<sup>99m</sup>Tc]-DTPA ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique et diffuse de façon très faible dans le lait maternel. Ce dernier point conduira malgré tout à éviter de réaliser l'examen autant que possible chez la femme allaitante.

### ***Elimination***

L'élimination du pentétate de technétium s'effectue par voie rénale sous forme inchangée, plus précisément par filtration glomérulaire. C'est ce paramètre qui est important étant donné que c'est le but de l'examen. À savoir que 95 % de la dose administrée sera éliminée dans les urines par filtration glomérulaire dans les 24 h suivant son administration (53).

Lors de l'examen il faut tenir compte d'un paramètre clinique chez certains patients. En effet l'existence d'un troisième secteur (ascite, œdème, etc.) peut perturber la distribution du [<sup>99m</sup>Tc]-DTPA dans le volume extracellulaire et donc fausser les résultats de la mesure.

## Préparation de la trousse de pentétate de technétium [<sup>99m</sup>Tc]-DTPA

On utilise une élution fraîche, c'est-à-dire qui date de moins de 2 heures, pour la préparation de la trousse de pentétate de technétium. L'activité administrée dans le flacon est d'environ 200 MBq (soit 5,4 mCi). Suite à l'introduction du radionucléide dans la trousse, le flacon est agité pendant 1 à 2 minutes, afin de bien répartir l'activité, puis laissé au repos pendant 15 à 20 minutes pour que le DTPA présent en excès dans la trousse complexe tout le technétium. Une fois le marquage terminé un contrôle qualité libératoire est réalisé sur la préparation. La trousse peut ensuite être utilisée, sinon elle sera conservée au réfrigérateur entre +2 et +8 °C pendant une durée maximale de 8 heures.

### ***Contrôle qualité***

Le contrôle qualité est effectué sur un échantillon de la préparation de pentétate de technétium. Il consiste en l'analyse des caractères organoleptiques, la mesure du pH de la préparation et la détermination de sa pureté radiochimique (PRC) par chromatographie sur couche mince (CCM). Tant que le contrôle qualité de la trousse n'est pas effectué et validé par un radiopharmacien le MRP ne sera pas administré au patient.

Le pentétate de technétium est une solution limpide, incolore ou légèrement jaune. Son pH doit-être compris entre 4 et 7,5 et sa PRC doit-être supérieure à 95 %. La CCM utilisée pour la détermination de la PRC est une plaque dont les microfibrilles ont été imprégnées d'un gel de silice (ITLC-SG : Instant Thin Layer Chromatography). Le Tableau 11 rassemble les modalités de détermination de la PRC du pentétate de technétium sur CCM.

*Tableau 11 - Détermination de la PRC du pentétate de technétium*

| CCM   | Résultats   |
|---|---|
| CCM 1   |   |
| <u>Support</u> : ITLC-SG                                  | • <b>Rf = 0</b> : <sup>99m</sup> TcO <sub>2</sub> (A) + impuretés                       |
| <u>Phase mobile</u> : Chlorure de sodium 0.9%             | • <b>Rf = 1</b> : <sup>99m</sup> Tc-DTPA + <sup>99m</sup> TcO <sub>4</sub> <sup>-</sup> |
| <u>Dépôt</u> : 1,5 µl de la préparation à la micropipette |   |
| CCM 2   |   |
| <u>Support</u> : ITLC-SG                                  | • <b>Rf = 0</b> : <sup>99m</sup> TcO <sub>2</sub> + impuretés + <sup>99m</sup> Tc-DTPA  |
| <u>Phase mobile</u> : Méthyléthylcétone                   | • <b>Rf = 1</b> : <sup>99m</sup> TcO <sub>4</sub> <sup>-</sup> (B)                      |
| <u>Dépôt</u> : 1,5 µl de la préparation à la micropipette |   |

**PRC ≥ 95% = 100 - (A+B)**

## Indications du pentétate de technétium [<sup>99m</sup>Tc]-DTPA

Le pentétate de technétium est un médicament radiopharmaceutique qui possède l'AMM en France pour un usage diagnostique uniquement (Figure 31). Il peut être utilisé par voie intraveineuse chez l'adulte et chez l'enfant pour la détermination du DFG mais aussi pour des explorations rénales dynamiques par scintigraphie. L'indication qui nous intéresse est la détermination du DFG.

Selon la société française de radiopharmacie (SOFRA) il est actuellement la seule alternative à l'édétate de chrome envisageable pour la mesure du DFG.

*Figure 31 - Indications du Technescan DTPA®*

|   |
|---|
| <b>4. DONNEES CLINIQUES</b>   |
| <b>4.1. Indications thérapeutiques</b>  |
| Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.<br>Après reconstitution avec une solution de pertechnétate ( <sup>99m</sup> Tc) de sodium, ce produit peut être utilisé pour :   |
| <b>a) Par voie intraveineuse :</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• scintigraphie rénale dynamique pour l'étude de la perfusion, de la fonction rénale et des voies urinaires ;</li><li>• détermination du débit de filtration glomérulaire ;</li><li>• scintigraphies cérébrales dynamiques (angioscintigraphie) et statiques, lorsque la tomodensitométrie et/ou l'imagerie par résonance magnétique nucléaire ne sont pas disponibles.</li></ul> |
| <b>b) Par inhalation sous forme d'aérosol :</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• scintigraphie pulmonaire de ventilation</li></ul>   |
| <b>c) Par voie orale</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• recherche de reflux gastro-oesophagien et exploration de la vidange gastrique.</li></ul>  |

## Posologie en pédiatrie et modalités d'administration du pentétate de technétium [<sup>99m</sup>Tc]-DTPA

En pédiatrie, la posologie de [<sup>99m</sup>Tc]-DTPA administrée au patient est fonction de son poids. Les doses pédiatriques utilisées au CHU de Toulouse sont reportées dans le *Tableau 12*. La dose de [<sup>99m</sup>Tc]-DTPA est administrée en bolus par voie intraveineuse en une dose unique.

*Tableau 12 - Posologies pédiatriques en fonction du poids du patient*

| Poids            | Dose en MBq     | Dose en µCi      |
|------------------|-----------------|------------------|
| > 0kg ; ≤ 10kg   | 12 MBq dans 2mL | 0,3 mCi dans 2mL |
| > 10 kg ; ≤ 20kg | 18 MBq dans 3mL | 0,5 mCi dans 3mL |
| > 20kg           | 24 MBq dans 4mL | 0,7 mCi dans 4mL |

## Données de dosimétrie du pentétate de technétium [<sup>99m</sup>Tc]-DTPA

Les données sur la dose absorbée après administration de pentétate de technétium ont été établies selon la CIPR 80 (Commission Internationale de Protection Radiologique) (49). Les valeurs indiquées dans le Tableau 13 correspondent aux données chez un individu ayant une fonction rénale normale. Dans le cas d'une fonction rénale altérée, c'est-à-dire lorsque le DFG est inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (50), les données de doses absorbées sont indiquées dans le Tableau 14 (46).

*Tableau 13 - Estimation des doses absorbées chez le sujet ayant une fonction rénale normale (μGy/MBq) – Dossier du CNHIM 2015*

| <b>Fonction rénale normale</b>  |               |               |               |              |             |
|---|---------------|---------------|---------------|--------------|-------------|
| <b>Organes critiques</b>  | <b>Adulte</b> | <b>15 ans</b> | <b>10 ans</b> | <b>5 ans</b> | <b>1 an</b> |
| Paroi vésicale  | 62            | 78            | 97            | 95           | 170         |
| Utérus  | 7,9           | 9,5           | 13            | 13           | 22          |
| Reins   | 3,9           | 4,7           | 6,7           | 9,6          | 17          |
| Ovaires   | 4,2           | 5,3           | 6,9           | 7,8          | 13          |
| Colon   | 3             | 3,8           | 5,4           | 6,4          | 11          |
| Testicules  | 2,9           | 4             | 6             | 6,9          | 13          |
| Moelle  | 1,4           | 1,8           | 2,6           | 3,3          | 5,6         |
| Dose efficace (adulte) : 3,8 μSv/MBq (vidange ½ h après administration)<br>4,1 μSv/MBq (vidange 1 h après administration)<br>4,9 μSv/MBq (vidange 2 h après administration) |               |               |               |              |             |

*Tableau 14 - Estimation des doses absorbées chez le sujet ayant une fonction rénale altérée (μGy/MBq) – Dossier du CNHIM 2015*

| <b>Fonction rénale altérée</b>       |               |               |               |              |             |
|--------------------------------------|---------------|---------------|---------------|--------------|-------------|
| <b>Organes critiques</b>             | <b>Adulte</b> | <b>15 ans</b> | <b>10 ans</b> | <b>5 ans</b> | <b>1 an</b> |
| Paroi vésicale                       | 22            | 27            | 40            | 58           | 110         |
| Utérus                               | 6,3           | 7,5           | 11            | 17           | 29          |
| Rein                                 | 7,9           | 9,6           | 14            | 20           | 34          |
| Ovaires                              | 4,9           | 6,3           | 9,4           | 14           | 24          |
| Paroi côlon inf.                     | 4,7           | 6,2           | 9,6           | 14           | 25          |
| Testicules                           | 3,3           | 4,5           | 6,9           | 11           | 20          |
| Moelle                               | 5,2           | 6,3           | 9             | 13           | 22          |
| Dose efficace (adulte) : 4,8 μSv/MBq |               |               |               |              |             |

## Précaution d'emploi et contre-indication du pentétate de technétium [<sup>99m</sup>Tc]-DTPA

### ***Diurèse forcée***

Pour réduire l'irradiation de la vessie, il est demandé au patient de boire abondamment et de procéder à de fréquentes mictions durant les heures suivant l'administration du produit (54). C'est pour cette raison que l'examen se déroule sous diurèse forcée.

### ***Grossesse et allaitement***

Comme pour l'édétate de chrome, chez la femme en âge de procréer, il est indispensable de s'assurer de l'absence de grossesse ou d'allaitement avant la réalisation de l'examen.

Chez la femme enceinte, l'injection est à éviter, sauf si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques encourus. Pour ce qui est de l'allaitement, l'injection est, comme dans le cas de la grossesse, à éviter.

### ***Contre-indication***

À ce jour aucune contre-indication n'a été décrite, excepté si le patient présente une hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients.

## Effets indésirables et interactions médicamenteuses du pentétate de technétium [<sup>99m</sup>Tc]-DTPA

### ***Effets indésirables***

La dose administrée se situe bien en dessous du seuil d'apparition des effets déterministes, par conséquent, les seuls effets indésirables rapportés à ce jour concernent des réactions allergiques à type de rougeurs, vertiges, dyspnées, démangeaisons, urticaire et hypotension. Il n'y a également aucun effet indésirable rapporté lié à la structure chimique du DTPA au vu des faibles quantités injectées.

### ***Interactions médicamenteuses***

Les interactions médicamenteuses avec le pentétate de technétium sont dues au fait que certaines molécules peuvent affecter la fonction des organes examinés, le rein dans notre cas, et modifier la cinétique du MRP. C'est le cas des molécules ayant un effet sur le débit de filtration glomérulaire tels que les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et autres médicaments agissant sur le système rénine angiotensine et aldostérone. Il faudra donc avoir connaissance de l'imprégnation du patient à ces médicaments et si nécessaire les arrêter avant de réaliser l'examen.

### **3. Mise au point et validation de la mesure isotopique du débit de filtration glomérulaire par le pentétate de technétium**

Étant donné la nécessité de proposer aux cliniciens, notamment aux néphro-pédiatres, une technique de mesure du DFG, alternative à l'édétate de chrome, qui soit fiable et précise, nous avons choisi, après analyse de la littérature, d'utiliser le pentétate de technétium.

Cette partie représente l'objectif principal de ce travail et nous a permis de valider la technique mise en place dans notre unité. L'objectif secondaire a été de mettre en évidence des axes d'améliorations à notre mode opératoire.

Dans un premier temps, en s'inspirant de la littérature et de l'expérience d'autres centres français, nous avons mis au point les conditions techniques de réalisation de la mesure isotopique du DFG avec le pentétate de technétium. Dans un deuxième temps, nous avons effectué une étude comparative, entre l'édétate de chrome et le pentétate de technétium chez l'adulte, et entre le DFG estimé par la formule de Schwartz et mesuré par le pentétate de technétium par une étude rétrospective en néphro-pédiatrie.

#### **3.1. Mise au point de la technique de mesure isotopique du DFG par le pentétate de technétium**

##### **3.1.1. Choix du médicament radiopharmaceutique**

L'édétate de chrome, pourtant non commercialisé aux États-Unis, était largement utilisé en Europe et constituait la méthode de référence pour déterminer le DFG étant donné que les résultats donnés par la mesure de sa clairance rénale sont sensibles, précis et reproductibles et que, par ailleurs, la dosimétrie reste favorable pour les patients (2).

Mais du fait de l'arrêt de la chaîne de production par le laboratoire, de l'importance de maintenir cet examen et de l'absence d'alternative fiable, nous avons dû mettre en place une méthode mesure isotopique du DFG faisant appel à un autre MRP.

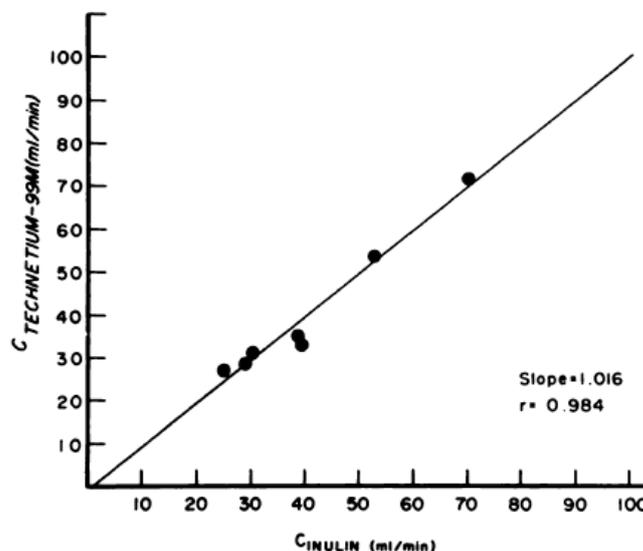
Afin de choisir le médicament radiopharmaceutique le mieux adapté, nous avons effectué une analyse des données de la littérature, ainsi qu'un état des lieux des différentes techniques de mesure isotopique du DFG existantes et disponibles en France. Nous avons d'ailleurs interrogé différents centres français utilisant le pentétate de technétium (Montpellier, Bordeaux, Marseille, Lyon et Limoges), afin de discuter des modalités techniques de la mesure du DFG avec ce MRP.

Ces différentes méthodes ont été analysées en termes de faisabilité, de précision, de reproductibilité et de radioprotection. Le choix du médicament radiopharmaceutique pour la mesure isotopique du DFG, en néphro-pédiatrie au CHU de Toulouse, a pris en compte tous ces paramètres. Par la suite, nous avons mis au point les modalités techniques de cet examen et rédigé le mode opératoire correspondant.

### *a. Données de la littérature*

En 1976, une étude menée sur le chien, a comparé les résultats de la mesure du DFG par le pentétate de technétium et par l'iothalamate marqué à l'iode 125, avec la méthode non isotopique de référence, c'est-à-dire la clairance urinaire de l'inuline (55). Les résultats de cette étude ont mis en évidence une corrélation très étroite entre les mesures réalisées par ces trois traceurs, ainsi qu'une bonne reproductibilité, comme le montre la Figure 32. En effet, le coefficient de corrélation entre la mesure du DFG par l'inuline, le Gold Standard et par le pentétate de technétium est de  $R^2 = 0,984$ .

*Figure 32 - Corrélation entre la clairance urinaire de l'inuline et le DFG mesuré par le pentétate de technétium chez le chien – Galen L. 1976*



**FIG. 3.** Comparison of  $^{99m}\text{Tc-Sn-DTPA}$  clearance with standard inulin clearance.

Cette étude a par ailleurs montré, qu'un des avantages du pentétate de technétium par rapport aux autres traceurs étudiés, tient au fait que la technique de mesure est plus simple, et moins coûteuse.

En 1988, une étude menée par Rehling et al. a consisté à mesurer le DFG, chez 27 patients adultes, suite à une administration simultanée d'une dose de pentétate de technétium et d'édétate de chrome (56). Cette étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre les résultats donnés suite à la mesure du DFG par ces deux traceurs rénaux et a montré une excellente corrélation entre les deux MRP, comme le montre la Figure 33.

**Figure 33 - Corrélation entre les résultats de mesure de la clairance plasmatique du pentétate de technétium et de l'édétate de chrome – Rehling H. 1988**

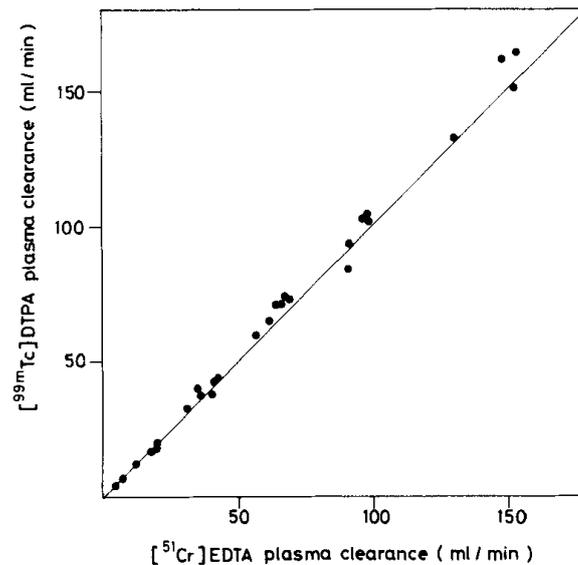


FIG 2. The plasma clearance of [<sup>51</sup>Cr]EDTA and [<sup>99m</sup>Tc]DTPA after simultaneous i.v. injection in 27 patients. The solid line is the line of identity.

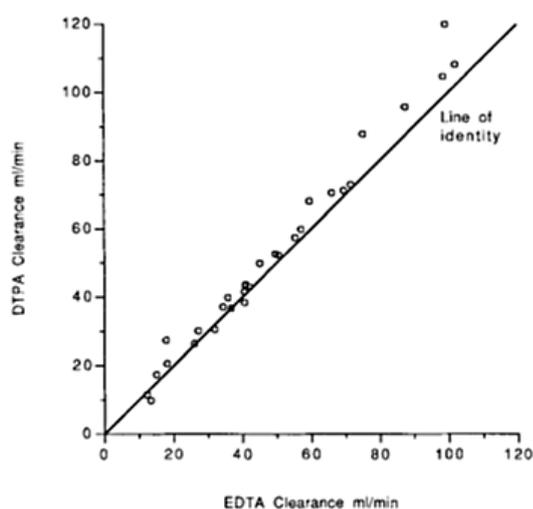
Cependant les résultats de cette étude ont montré que le pentétate de technétium donne une valeur de DFG significativement supérieure à celle donnée par l'édétate de chrome, avec une différence moyenne de 2,4 ml/min.

Une étude menée par Effersøe et al. en 1990 sur 15 patients, a comparé les résultats donnés suite à la mesure du DFG par l'iohexol, à ceux donnés suite à l'administration d'édétate de chrome et de pentétate de technétium. Cette étude a montré une corrélation étroite entre les 3 traceurs ( $R^2 = 0,95$  et  $0,98$  respectivement) pour des valeurs de clairances comprises entre 30 et 130 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (57).

Des résultats similaires ont été rapportés par une étude menée en 1991, suite à l'administration simultanée de pentétate de technétium et d'édétate de chrome, chez 30 patients ayant un DFG compris entre 9 et 120 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (58). En effet pour ces valeurs de DFG, la corrélation entre les résultats de mesures de la clairance plasmatique donnés par ces deux MRP était de R<sup>2</sup> = 0,991 ; avec une erreur standard de 3,9 ml/min.

Cette étude a également mis en évidence une surestimation systématique de 7,6 % du DFG mesuré par le pentétate de technétium ; mais n'a pas mis en évidence de différence significative concernant le volume de distribution de ces deux MRP. Ces résultats sont rassemblés dans la Figure 34.

**Figure 34 - Corrélation entre les résultats de mesure de la clairance plasmatique du pentétate de technétium et de l'édétate de chrome – Fleming J.S. 1991**



**Table 1.** Mean and SD values for clearance from the full plasma curve, final slope and volume of distribution for ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) and diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) and the significance of paired differences between the values from the different radiopharmaceuticals

|                        | EDTA             | DTPA             | Significance of difference |
|------------------------|------------------|------------------|----------------------------|
| Clearance (ml/min)     | 48.4<br>(25.3)   | 52.1<br>(28.4)   | P < 0.001                  |
| Final slope (%/min)    | 0.422<br>(0.164) | 0.445<br>(0.179) | P < 0.005                  |
| Volume of distribution | 19.9<br>(4.2)    | 20.1<br>(4.2)    | NS                         |

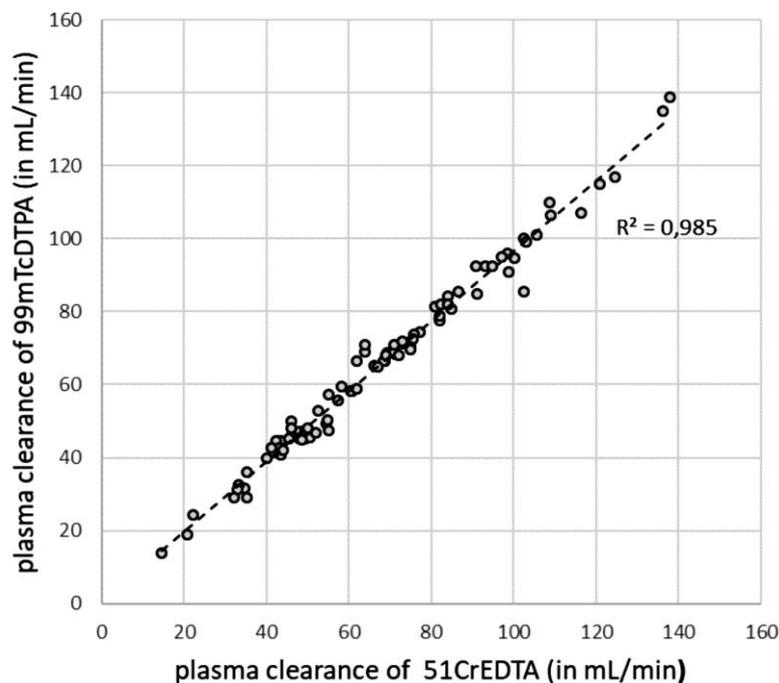
**Fig. 1.** Comparison of simultaneous measurements of <sup>51</sup>Cr-EDTA and <sup>99m</sup>Tc-DTPA clearance rates using the full plasma curve

En 2002, des guidelines de l'European Association of Nuclear Medicine (EANM) pour la détermination du débit de filtration glomérulaire chez l'enfant ont été publiées (59). Ces guidelines se sont inspirées du rapport of the Radionuclides in Nephrourology Committee on renal clearance, publié en 1996 (60). Les auteurs affirment que l'édétate de chrome représente probablement le meilleur traceur du DFG mais que le pentétate de technétium constitue une bonne alternative, à condition que sa qualité radiopharmaceutique soit garantie.

Enfin, très récemment, début 2019, l'équipe du service d'explorations fonctionnelles de l'APHP a comparé le DFG mesuré par l'édétate de chrome à celui mesuré par le pentétate de technétium, suite à l'administration simultanée de ces deux MRP chez 50 patients adultes (61).

Les résultats de ce travail ont montrés une excellente corrélation ( $R^2 = 0,985$ ) entre le débit de filtration glomérulaire mesuré par ces deux MRP, comme le montre la Figure 35. L'étude a également montré une surestimation du DFG d'environ 2 ml/min par le pentétate de technétium.

**Figure 35 - Corrélation entre la clairance plasmatique donnée par le pentétate de technétium et par l'édétate de chrome – Vidal-Petiot E. 2019**



### ***b. Radioprotection patient***

La radioprotection correspond à l'ensemble des mesures mises en œuvre pour protéger les personnes exposées aux effets néfastes, reconnus ou potentiels, des rayonnements ionisants. En ce qui concerne le patient, elle respecte deux principes fondamentaux ; le premier est le principe de justification, qui prend appui sur le fait que le bénéfice apporté par l'examen doit être supérieur au risque qu'il est susceptible d'entraîner. Le second est le principe d'optimisation, qui impose, dans le cas d'un acte diagnostique, de maintenir la quantité d'activité administrée (ou dose délivrée) au niveau le plus faible possible, compatible avec l'obtention d'une information de qualité.

Une des grandeurs permettant d'évaluer la radioprotection est la dose efficace, elle correspond à la dose fictive qui, administrée de façon homogène au corps entier, induit le même risque stochastique que l'ensemble des doses reçues par les différents organes de l'individu (62). À savoir que la limite supérieure d'exposition pour le public est fixée, par la CIPR 103 (2007), à une dose efficace de 1 mSv/an.

Lors d'un examen faisant appel à un médicament radiopharmaceutique, il est indispensable d'estimer la dose efficace reçue par le patient.

Le Tableau 15 permet de faire un point sur la radioprotection patient lors de la mesure du DFG par méthode isotopique. En effet, à l'aide des éléments qui y sont rassemblés, notamment la période physique, l'énergie du rayonnement gamma émis et la dose administrée, nous pouvons estimer la dose efficace que ce soit après administration d'édétate de chrome ou de pentétate de technétium.

Tableau 15 - Caractéristiques générales des MRP étudiés

|   | <b>[<sup>51</sup> Cr] EDTA</b> | <b>[<sup>99m</sup> Tc] DTPA</b> |
|---|--------------------------------|---------------------------------|
| <b>Période physique (T)</b>               | 27,7 jours                     | 6 heures                        |
| <b>Énergie du rayon γ</b>                 | 320 KeV                        | 140 KeV                         |
| <b>Dose adulte</b>                        | 2,59 MBq                       | 26 MBq                          |
| <b>Dose efficace adulte</b>               |                                |                                 |
| Fonction rénale normale                   | 2,3 μSv/MBq                    | 3,8 μSv/MBq                     |
| Insuffisance rénale                       | 5,2 μSv/MBq                    | 4,9 μSv/MBq                     |
| <b>Liaison aux protéines plasmatiques</b> | < 0,5 %                        | 5-10 %                          |

Lors de la mesure isotopique du DFG et au regard des doses administrées, la dose efficace reçue par un adulte ayant une fonction rénale normale, est estimée à 6 μSv dans le cas de l'édétate de chrome et 100 μSv dans le cas du pentétate de technétium. Si la fonction rénale est altérée, la dose efficace reçue est estimée à 14 μSv dans le cas de l'édétate de chrome et à 130 μSv dans le cas du pentétate de technétium.

### *c. Expériences des autres centres*

Nous avons contacté différentes unités de radiopharmacie afin de faire un état des lieux des différentes pratiques de mesures isotopiques du DFG en France. Cela nous a permis, entre autre, de mettre en évidence des axes d'améliorations à la technique que nous avons mise au point dans notre unité. Nous avons pour cela contacté les unités de radiopharmacie du CHU de Montpellier, de Bordeaux, de Marseille, de Lyon et de Limoges. Le Tableau 16, rassemble les données principales de chacune de ces unités.

Concernant les hôpitaux du CHU de Montpellier, l'arrêt de production de l'édétate de chrome n'a eu aucun impact sur leur activité de mesure isotopique du DFG, étant donné que le MRP qu'ils utilisent, et ce depuis la mise en place de la technique, est le pentétate de technétium. Le mode opératoire mis en place, consiste à mesurer la clairance plasmatique de ce traceur, sur 3 prélèvements sanguins effectués à 1 heure 30, 2 heures et 3 heures après l'administration d'une activité comprise entre 11 et 20 MBq de pentétate de technétium pour un adulte et entre 11 et 15 MBq si c'est un enfant.

À propos du CHU de Bordeaux, seule l'unité de radiopharmacie de l'hôpital Pellegrin réalise la mesure isotopique du DFG. Leur unité de radiopharmacie a, comme nous, été confrontée à l'impact de l'arrêt de synthèse de l'édétate de chrome, pour lequel ils ont mis en place une technique de mesure alternative par le pentétate de technétium. Les activités injectées sont comprises entre 2 et 4 MBq pour l'enfant et environ 4 MBq chez l'adulte. Concernant le nombre de prélèvements sanguins effectués pour mesurer la clairance plasmatique, en pédiatrie ils sont au nombre de 4, réalisés à 30 minutes d'intervalle chacun, le premier étant effectué 2 heures 15 après l'injection du MRP.

Les hôpitaux du CHU de Marseille ont également eu le même problème. En effet le MRP utilisé pour mesurer le débit de filtration glomérulaire était l'édétate de chrome et suite à l'arrêt de production de ce dernier, ils ont mis en place une technique utilisant le pentétate de technétium. Leur mode opératoire consiste à mesurer la décroissance plasmatique du MRP, sur 3 prélèvements sanguins, effectués 2 heures, 3 heures et 4 heures après administration de 3,7 MBq de pentétate de technétium.

Pour les hôpitaux de Lyon il existe des disparités. En effet, le groupe hospitalier Est, réalise la mesure du DFG par détermination de la clairance de l'iohexol, c'est-à-dire par un traceur froid. Alors que le groupe hospitalier Sud est confronté au même problème que notre centre et est en train de mettre en place la mesure isotopique du DFG par le pentétate de

technétium. Le mode opératoire qu'ils vont mettre en place fait appel à 3 prélèvements sanguins réalisés 2 heures, 3 heures et 4 heures après injection unique d'une activité comprise entre 1 et 4 MBq de pentétate de technétium.

Enfin, pour l'hôpital Dupuytren, à Limoges, l'arrêt de synthèse d'édétate de chrome, a conduit les néphrologues à revenir à une méthode de mesure du DFG par l'iohexol dans la population adulte. Concernant la population pédiatrique, bien que les demandes d'examen soient rares, la mesure du DFG se fait toujours par méthode isotopique. L'unité de radiopharmacie du CHU de Limoges a donc mis en place une technique se basant également sur le pentétate de technétium. L'activité injectée, est fonction du poids de l'enfant et est comprise entre 2 et 8 MBq. Pour déterminer la décroissance plasmatique du traceur, leur protocole prévoit 4 prélèvements sanguins effectués 1 heure, 1 heure 30, 2 heures et 2 heures 30 après l'injection du MRP.

*Tableau 16 – Tableau récapitulatif des pratiques de mesures isotopiques du DFG dans certaines unités de radiopharmacie françaises*

| CHU         | Activité administrée en pédiatrie (MBq) | Activité administrée adulte (MBq) | Nombre de prélèvement sanguin | Durée de l'examen (heure) |
|-------------|---|-----------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Toulouse    | 12 - 24                                 | 26                                | 4                             | 2,5                       |
| Montpellier | 11 - 15                                 | 11 - 20                           | 3                             | 3                         |
| Bordeaux    | 2 - 4                                   | 4                                 | 4                             | 4                         |
| Marseille   | 3,7                                     | /                                 | 3                             | 4                         |
| Lyon        | 1 - 4                                   | /                                 | 3                             | 4                         |
| Limoges     | 2 - 8                                   | /                                 | 4                             | 2,5                       |

### **3.1.2. Mise au point du mode opératoire**

Sur la base, du guide de la SFMN pour les mesures de clairances rénales glomérulaires (35), du RCP du pentétate de technétium (48) et de diverses publications (2) (59) (63), nous avons établi un protocole technique pour la réalisation de cette mesure. Le principe de la technique de mesure du DFG est identique, que ce soit avec l'édétate de chrome ou le pentétate de technétium. Ce qui fait que le mode opératoire utilisé pour réaliser l'examen avec le pentétate de technétium, est sensiblement le même que pour l'édétate de chrome et correspond à celui abordé précédemment pour l'édétate de chrome (Cf. § 2.2.2.) et disponible en Annexe 3.

La technique consiste en une injection unique d'une dose connue du MRP. Au CHU de Toulouse, la dose de pentétate de technétium à administrer est de 26 MBq pour un adulte et pour un enfant elle est fonction du poids et est comprise entre 12 et 24 MBq.

L'injection de cette activité est suivie de 4 prélèvements sanguins, réalisés à 20 minutes d'intervalles chacun, le premier étant effectué 1 heure 30 après l'injection du médicament radiopharmaceutique. La durée de l'examen est donc portée à 2 heures 30.

La cinétique d'élimination du traceur isotopique est ensuite déterminée par modélisation mathématique de sa décroissance plasmatique grâce à la mesure de l'activité sur les prélèvements sanguins. Un modèle monocompartimental ouvert est utilisé pour réaliser cette modélisation, comme cela a été expliqué précédemment (Cf. § 2.2.1.). Le tableur de calcul et de rendu des résultats a été mis à jour, afin de pouvoir être appliqué au pentétate de technétium. Cet outil est disponible en Annexe 4.

### **3.2. Validation de la technique de mesure isotopique du DFG par le pentétate de technétium**

Afin de valider la technique de mesure du DFG, mise en place dans notre unité de radiopharmacie, nous avons procédé en deux étapes. La première a consisté à mesurer le DFG chez l'adulte par le pentétate de technétium puis par l'édétate de chrome et de comparer les résultats obtenus. La deuxième étape a consisté à mener une étude rétrospective chez les enfants du service de néphro-pédiatrie ayant bénéficié de la mesure du DFG par le pentétate de technétium et de comparer cette mesure à la valeur du DFG estimé par la formule de Schwartz.

#### **3.2.1. Analyse des résultats de la mesure du DFG par les deux MRP chez l'adulte**

Afin de vérifier la faisabilité de la technique de mesure du DFG par le pentétate de technétium, nous avons analysé les résultats donnés suite à la mesure du DFG par l'édétate de chrome et par le pentétate de technétium chez l'adulte.

Pour cela, nous avons réalisé la technique après administration de ces deux MRP, à deux jours d'intervalle, chez deux sujets adultes présentant une fonction rénale normale et ayant donné leur consentement éclairé. Nous avons dans le même temps, chez ces deux sujets, procédé à la détermination de la liaison aux protéines plasmatiques du pentétate de technétium.

Étant donné que la période physique de l'édétate de chrome est de 27,7 jours et que celle du pentétate de technétium est de 6 h, la mesure du DFG a tout d'abord été réalisée par le pentétate de technétium au jour 1 (J1), puis par l'édétate de chrome au jour 2 (J2).

##### ***a. Mesure du DFG par le pentétate de technétium***

La préparation de la trousse de Technescan DTPA® a consisté en l'administration dans le flacon d'une activité de 370 MBq de pertechnétate de sodium provenant d'une élution fraîche du générateur (élution effectuée depuis moins de 2 heures). Le contrôle qualité de la trousse a été réalisé et la préparation a été libérée par le radiopharmacien.

De ce médicament radiopharmaceutique, on a prélevé une seringue mère. À partir de cette dernière, deux seringues filles sont préparées, l'une servant à l'injection (seringue QI) et l'autre servant de référence pour les comptages (seringue D). Le Tableau 17 rassemble les activités, en mégabecquerels de pentétate de technétium, utilisées pour les sujets 1 et 2.

Malgré une période physique assez courte, 6 heures pour le [<sup>99m</sup>Tc], nous n'avons pas pris en compte sa décroissance radioactive étant donné que la durée de l'analyse est de 12 minutes.

*Tableau 17 - Activités en pentétate de technétium (en MBq) utilisées pour les sujets 1 et 2*

| <b>Activité (MBq)</b>                   | <b>Sujet 1</b> | <b>Sujet 2</b> |
|---|----------------|----------------|
| <b>Seringue mère – 5 ml</b>             | 26,6           | 26,3           |
| <b>Seringue d'injection (QI) - 3 ml</b> | 16             | 15,9           |
| <b>Seringue de dilution (D) - 2 ml</b>  | 10,1           | 10             |

### ***b. Mesure du DFG par l'édétate de chrome***

La solution d'édétate de chrome utilisée pour la mesure du DFG est reçue prête à l'emploi et calibrée à 37 MBq pour un volume de 10 millilitres. L'examen a été réalisé 51 jours après la date de la calibration, l'activité restante dans le flacon était donc de 10,33 MBq dans 10 millilitres.

À partir de cette solution d'édétate de chrome, on prélève une seringue mère, qui est ensuite répartie en deux seringues, l'une servant à l'injection (seringue QI) et l'autre servant de référence pour les comptages (seringue D). La dose pour un adulte est d'environ 2,59 MBq. Les activités, en mégabecquerels d'édétate de chrome, utilisées pour les sujets 1 et 2 sont rassemblées dans le Tableau 18.

Dans le cas du [<sup>51</sup>Cr], étant donné que sa période physique est de 27,7 jours et compte tenu de la durée de l'analyse (12 minutes), il n'est pas nécessaire de prendre en compte sa décroissance radioactive.

*Tableau 18 - Activités en édétate de chrome (en MBq) utilisées pour les sujets 1 et 2*

| <b>Activité (MBq)</b>                   | <b>Sujet 1</b> | <b>Sujet 2</b> |
|---|----------------|----------------|
| <b>Seringue mère – 5 ml</b>             | 5,1            | 4,9            |
| <b>Seringue d'injection (QI) - 3 ml</b> | 2,57           | 2,65           |
| <b>Seringue de dilution (D) - 2 ml</b>  | 1,77           | 1,69           |

### c. Interprétation des résultats chez l'adulte

Les principales caractéristiques des sujets 1 et 2, ainsi que leur DFG estimé par les formules dérivées de la créatinine plasmatique ont été rassemblés dans le Tableau 19.

Tableau 19 - Principales caractéristiques des sujets 1 et 2

|  | Sujet 1  | Sujet 2 |
|--|----------|---------|
| <b>Age (années)</b>  | 27       | 29      |
| <b>Sexe</b>  | Masculin | Féminin |
| <b>Taille (cm)</b>   | 177      | 176     |
| <b>Poids (kg)</b>  | 66       | 68      |
| <b>Surface corporelle (m<sup>2</sup>)</b>                              | 1,82     | 1,86    |
| <b>Créatininémie (μmol/l)</b>  | 58       | 60      |
| <b>DFG estimé selon Cockcroft et Gault (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b> | 146      | 141     |
| <b>DFG estimé selon MDRD (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>               | 141      | 115     |
| <b>DFG estimé selon CKD-EPI (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>            | 128      | 120     |

Les résultats de la mesure du DFG par l'édétate de chrome et par le pentétate de technétium chez les sujets 1 et 2 sont rassemblés dans le Tableau 20.

Tableau 20 - Résultats de la mesure du DFG chez les sujets 1 et 2

|  | Sujet 1               |                        | Sujet 2               |                        |
|--|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
|  | <sup>51</sup> Cr-EDTA | <sup>99m</sup> Tc-DTPA | <sup>51</sup> Cr-EDTA | <sup>99m</sup> Tc-DTPA |
| <b>Temps de demi-vie calculé (min)</b>                           | 99                    | 81                     | 72                    | 88                     |
| <b>Fraction urinée (%)</b>                                       | 82                    | 84                     | 81                    | 90                     |
| <b>Volume de distribution observé (mL)</b>                       | 18 481                | 15 522                 | 15 595                | 19 030                 |
| <b>Ordonnée à l'origine = C<sub>0</sub> (CPM/ml)</b>             | 2,634                 | 4,649                  | 2,68                  | 4,391                  |
| <b>Clairance plasmatique corrigée (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b> | 123                   | 126                    | 140                   | 140                    |

Les résultats apportés par ce travail semblent très positifs, en effet le DFG mesuré par le pentétate de technétium est très proche de celui mesuré par l'édétate de chrome, que ce soit pour le sujet 1 ou le sujet 2 (respectivement 123 ml/min/1,73m<sup>2</sup> contre 126 ml/min/1,73m<sup>2</sup> pour le sujet 1 et 140 ml/min/1,73m<sup>2</sup> avec les deux MRP pour le sujet 2).

Par ailleurs, le DFG estimé par les formules dérivées de la créatininémie, paraît également proche du DFG mesuré par l'un ou l'autre des MRP. On constate cependant une meilleure relation avec la formule du CKD-EPI, dans le cas du sujet 1 et avec la formule de Cockcroft et Gault dans le cas du sujet 2.

### **3.2.2. Détermination du taux de liaison aux protéines plasmatiques du pentétate de technétium**

Comme nous l'avons vu précédemment (Cf. § 1.2.1.), pour mesurer le débit de filtration glomérulaire, un médicament radiopharmaceutique doit respecter certains paramètres. Il doit être librement filtré par le glomérule sans être réabsorbé ni sécrété au niveau tubulaire, il ne doit pas présenter de toxicité ou de métabolisme et sa liaison aux protéines plasmatiques doit-être nulle ou très faible.

Le but de ce travail a été de déterminer la fraction de pentétate de technétium liée aux protéines plasmatiques, en fonction de la dose totale administrée. Pour évaluer ce paramètre, nous avons réalisé une précipitation des protéines par un agent chimique sur un échantillon de sang, prélevé sur les sujets 1 et 2, après administration du MRP.

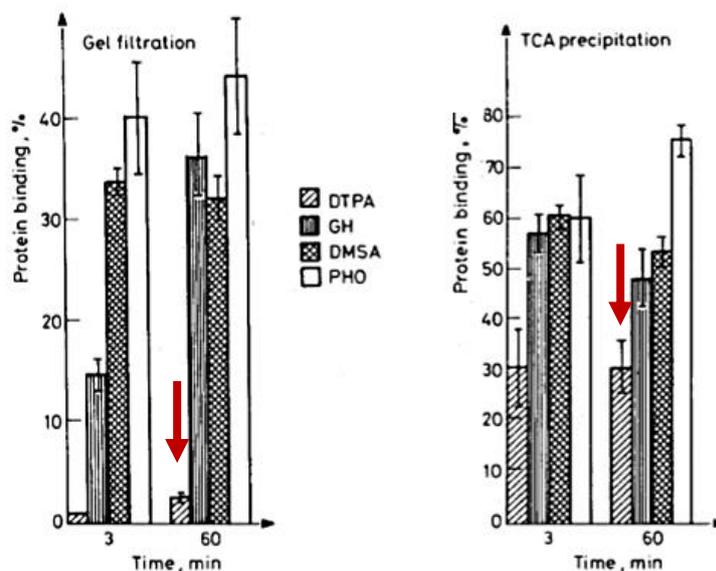
À savoir que la précipitation des protéines est une technique qui repose sur la dénaturation des structures protéiques par un agent chimique. Pour ce travail nous avons utilisé l'acétonitrile.

#### ***a. Données de la littérature***

Les données de la littérature décrivent plusieurs méthodes de détermination de la LPP du pentétate de technétium après marquage *in vitro* ou *in vivo* sur du sérum humain. Parmi elles, l'ultrafiltration sur membrane, la précipitation des protéines par ajout d'un agent chimique (acide trichloracétique, acide perchlorique), la filtration sur gel, ou encore la dialyse sur membrane. Pour ce travail nous avons principalement ciblé les études utilisant la précipitation par agent chimique étant donné que c'est la technique sur laquelle nous nous appuyons.

Les résultats d'une étude menée en 1989 et réalisée *in vitro* sur des échantillons de sang total humain, a comparé deux techniques de détermination de la LPP sur 4 médicaments radiopharmaceutiques utilisés pour les scintigraphies rénale, dont le pentétate de technétium (64). Les techniques étaient la filtration sur gel et la précipitation par l'acide trichloracétique. Les résultats de ce travail ont montré des taux de liaisons aux protéines plasmatiques significativement très différents entre les deux méthodes, comme montré sur la Figure 36.

**Figure 36 - Détermination *in vitro* de la liaison aux protéines de 4 traceurs rénaux par filtration sur gel et précipitation – Gano L. 1989**



**Fig. 1. "In vitro" protein binding of four different <sup>99m</sup>Tc kidney agents by gel filtration and TCA precipitation methods**

Cela est, entre autres, expliqué par le fait qu'un milieu fortement acide, induit par la présence de l'acide trichloracétique, peut entraîner une modification de la conformation des sites de fixation des protéines au médicament radiopharmaceutique. Ceci peut affecter l'affinité de ce dernier pour le plasma et les protéines plasmatiques, mais aussi séparer le complexe technétium-DTPA et ainsi augmenter le taux de liaison aux protéines plasmatiques (65) (66).

Cette étude a aussi montré que les résultats donnés par la méthode de filtration sur gel sont précis et reproductibles contrairement à ceux donnés par la précipitation des protéines à l'acide trichloracétique.

Une étude réalisée *in vitro* en 1992 sur du sang total humain a comparé 3 techniques de détermination du taux de LPP sur 13 médicaments radiopharmaceutiques dont le pentétate de technétium (67). Les techniques étaient la précipitation des protéines par l'acide trichloracétique ou l'acide perchlorique, l'ultrafiltration sur membrane et la dialyse sur membrane retenant les molécules de plus de 12 000 Da.

Les résultats de cette étude ont montré que les taux de LPP obtenus par les méthodes de précipitations ne sont pas significativement différents de ceux obtenus par la méthode d'ultrafiltration, alors que ceux obtenus après dialyse sur membrane sont significativement beaucoup plus faibles (Tableau 21).

Tableau 21 - Liaison aux protéines plasmatiques de différents traceurs rénaux isotopiques – Vanlic-Razumenic N. 1992

Table 1. Total protein binding of <sup>99m</sup>Tc-radiopharmaceuticals (n = 5; ±SD)

| No. | Radiochemical purity<br>(% <sup>99m</sup> Tc-complex) | <sup>99m</sup> Tc-kit               | Method        |            |                 |                        |
|-----|---|-------------------------------------|---------------|------------|-----------------|------------------------|
|     |   |                                     | Precipitation |            | Dialysis<br>(%) | Ultrafiltration<br>(%) |
|     |   |                                     | PCA<br>(%)    | TCA<br>(%) |                 |                        |
| 1   | 96.4<br>(lip.93.3 + sec.3.1)                          | <sup>99m</sup> Tc-HMPAO             | 57.5 ± 3.2    | 59.3 ± 3.1 | 54.7 ± 2.9      | 69.7 ± 5.2             |
| 2   | 98.2  | <sup>99m</sup> Tc-DMS<br>(alkaline) | 3.2 ± 1.2     | 4.5 ± 1.9  | 4.8 ± 1.0       | 10.2 ± 3.3             |
| 3   | 99.0<br>(renal 90.1)                                  | <sup>99m</sup> Tc-DMS<br>(acidic)   | 71.9 ± 3.5    | 72.9 ± 4.1 | 82.7 ± 3.0      | 87.8 ± 2.9             |
| 4   | 91.8  | <sup>99m</sup> Tc-GH                | 82.8 ± 2.0    | 85.0 ± 2.8 | 88.2 ± 1.3      | 79.3 ± 4.1             |
| 5   | 96.3  | <sup>99m</sup> Tc-DTPA              | 43.0 ± 2.1    | 38.7 ± 2.5 | 5.7 ± 0.9       | 46.1 ± 5.9             |
| 6   | 97.7  | <sup>99m</sup> Tc-PAHIDA            | 81.5 ± 3.1    | 72.5 ± 3.0 | 14.4 ± 1.1      | 78.5 ± 3.9             |
| 7   | 97.0  | <sup>99m</sup> Tc-MAG <sub>3</sub>  | 53.7 ± 1.9    | 53.8 ± 2.0 | 52.7 ± 2.3      | 89.8 ± 4.3             |
| 8   | 96.7  | <sup>99m</sup> Tc-PYP               | 88.3 ± 1.1    | 89.7 ± 1.3 | 56.0 ± 5.1      | 84.1 ± 3.2             |
| 9   | 97.8  | <sup>99m</sup> Tc-MDP               | 71.3 ± 1.2    | 70.3 ± 1.8 | 45.0 ± 2.8      | 69.2 ± 4.0             |
| 10  | 95.2  | <sup>99m</sup> Tc-DPD               | 49.4 ± 2.3    | 50.7 ± 2.1 | 43.8 ± 3.1      | 54.8 ± 3.7             |
| 11  | 99.1  | <sup>99m</sup> Tc-phytate           | 32.7 ± 3.2    | 35.1 ± 2.9 | —               | 97.5 ± 2.9             |
| 12  | 98.2  | <sup>99m</sup> Tc-EHIDA             | 86.4 ± 2.2    | 84.3 ± 3.1 | 20.4 ± 1.1      | 81.8 ± 3.9             |
| 13  | 97.9  | <sup>99m</sup> Tc-IODIDA            | 79.2 ± 2.3    | 73.0 ± 1.9 | 33.0 ± 2.1      | 87.2 ± 3.7             |

Abbreviations: HMPAO, hexamethylpropylene amine oxime; DMS, dimercaptosuccinate; GH, glucoheptonate; DTPA, diethylenetriamine pentaacetate; PAHIDA, *p*-(bis carboxymethyl) aminotethylcarbmino/hippurate; MAG<sub>3</sub>, S-benzoylmercaptoacetyl triglycine; PYP, pyrophosphate; MDP, methylene diphosphonate; DPD, dicarboxypropane diphosphonate; phytate, inositolhexaphosphate; EHIDA, diethylacetanilide iminodiacetate; IODIDA, iododimethylacetanilide iminodiacetate.

Cette différence est notamment expliquée par le fait que la membrane de dialyse est sélective et qu'elle ne retient que les complexes liés de façon irréversible aux protéines plasmatiques, contrairement aux méthodes de précipitation et d'ultrafiltration qui ne sont pas sélectives et affectent donc de façon égale les protéines liées de façon réversible ou irréversible.

Une autre étude de 2000, a été réalisée *in vitro* et *in vivo* sur des échantillons de sang, après marquage au pertechnétate de sodium de 6 trousse d'origine différentes de DTPA. Les trousse testées ayant des compositions quantitatives différentes en DTPA et en excipients ( $\text{SnCl}_2 + 2 \text{H}_2\text{O}$ ). Cette étude a également comparé la différence de LPP entre le pentétate de technétium et l'édétate de chrome (68). Les résultats ont montré que le taux de LPP, déterminé par méthode d'ultrafiltration, était de l'ordre de 10% pour le pentétate de technétium et que ce taux était significativement différent en fonction du laboratoire producteur de la trousse, même si cette différence restait faible.

La trousse que nous utilisons dans le service de médecine nucléaire de Toulouse est celle du laboratoire Mallinckrodt. Le taux de LPP retrouvé par les auteurs pour cette trousse est légèrement inférieur à 10%.

L'étude a aussi montré que la différence de LPP entre l'édétate de chrome et le pentétate de technétium, déterminée par méthode d'ultrafiltration, n'était pas significativement différente *in vitro* (Tableau 22). La comparaison a également été réalisée *in vivo* et les résultats n'ont pas non plus montré de différences significatives entre les deux MRP.

Tableau 22 - Détermination *in vitro* de la LPP (%) de 5 MRP – Rehling M. 2000

**Table 4. *In vitro* protein binding (%) of five radiopharmaceuticals in plasma from eight donors**

| <i>Radiopharmaceutical</i>                 | <i>Protein binding (%)</i> |            |
|--|----------------------------|------------|
|  | <i>Mean</i>                | <i>SEM</i> |
| $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -DTPA             | 10.99                      | 0.68       |
| $^{51}\text{Cr}$ -EDTA                     | 12.15                      | 0.59       |
| $^{125}\text{I}$ -Iothalamate              | 9.55                       | 0.66       |
| $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -MAG <sub>3</sub> | 85.64                      | 0.33       |
| $^{99\text{Tc}}\text{m}\text{O}_4^-$       | 83.76                      | 0.88       |

En 2013 une étude a été menée après marquage *in vitro* par du pentétate de technétium sur du sérum humain (SH) et sur du sérum albumine humain (SAH) (10). Selon les résultats, les taux de LPP donnés après précipitation des protéines semblent moins précis et moins reproductibles que ceux donnés après ultrafiltration (Tableau 23).

*Tableau 23 - Estimation in vitro de la fixation plasmatique du pentétate de technétium - Chemlal L. 2013*

Estimation in vitro de la fixation plasmatique du  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA : étude comparative

421

| Tableau 2 Taux de fixation du $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA aux protéines plasmatiques en %.<br><i><math>^{99m}\text{Tc}</math>-DTPA fraction bounded to plasma proteins.</i>                         |              |                 |              |
|---|--------------|-----------------|--------------|
| Précipitation   |              | Ultrafiltration |              |
| SH*   | SAH*         | SH*             | SAH*         |
| 32,79 ± 11,47   | 30,98 ± 6,76 | 48,72 ± 2,58    | 33,00 ± 2,96 |
| Résultats exprimés en pourcentage ± écart-type, cinq séries de cinq échantillons chacune (n = 25). SH* : sérum humain ; (human serum) ; SAH* : sérum albumine humaine ; (human serum albumine). |              |                 |              |

Cette étude met aussi en évidence un taux de fixation plus élevé dans le SH que dans le SAH et explique cela par le fait que d'autres protéines présentes en plus de l'albumine dans le SH peuvent également fixer le MRP. En effet, il est important de noter qu'en plus de l'albumine, qui représente 40 à 50% des protéines plasmatiques totales, d'autres protéines présentes dans le sang peuvent fixer le pentétate de technétium, comme c'est le cas des  $\alpha$ - et  $\beta$ -globulines et plus particulièrement des  $\alpha$ -1-antitrypsine (67).

### ***b. En pratique***

Un échantillon de sang a été prélevé, sur tube hépariné, 2 h 30 après l'injection du pentétate de technétium. Cet échantillon a ensuite été centrifugé à 3000 G pendant 5 minutes, le surnageant a été récupéré et on y a ajouté 1 ml d'acétonitrile.

Directement après la précipitation, le tube a été de nouveau centrifugé à 3000 G pendant 5 minutes, ainsi, les protéines ayant précipité avec l'acétonitrile se sont retrouvées dans le culot.

Après cette étape, 1 ml du surnageant a été prélevé puis déposé dans un tube à hémolyse pour comptage au moyen d'un détecteur à scintillation (compteur Perkin Elmer 1480 automatic gamma). La durée de comptage était portée à 1 minute par tube, c'est-à-dire le même temps que pour les tubes servant à déterminer la décroissance plasmatique du traceur isotopique.

### c. Interprétation des résultats

Les résultats des comptages pour le sujet 2 sont reportés sur le Tableau 24 et les données de chacun des deux sujets sont reportées dans le Tableau 25.

Tableau 24 - Feuille de résultats du comptage des échantillons du sujet 2 (en CPM)

| POS | RACK | BATCH | COUNTS | CPM      | ERROR % |
|-----|------|-------|--------|----------|---------|
| 1   | 1    | 1     | 492255 | 100095.7 | 0.14    |
| 2   | 1    | 2     | 484410 | 99472.9  | 0.14    |
| 3   | 1    | 3     | 479403 | 99423.0  | 0.14    |
| 4   | 1    | 4     | 19138  | 3947.7   | 0.73    |
| 5   | 1    | 5     | 18673  | 3890.2   | 0.74    |
| 6   | 1    | 6     | 5105   | 1060.3   | 1.44    |
| 7   | 1    | 7     | 3789   | 790.1    | 1.68    |
| 8   | 1    | 8     | 2407   | 715.6    | 1.78    |
| 9   | 1    | 9     | 2828   | 596.7    | 1.97    |
| 10  | 1    | 10    | 119465 | 26331.5  | 0.29    |
| 11  | 2    | 11    | 117483 | 26162.6  | 0.29    |
| 12  | 2    | 12    | 1806   | 385.7    | 2.53    |
| 13  | 2    | 13    | 106    | 4.1      | 77.67   |
| 14  | 2    | 14    | 1533   | 330.9    | 2.79    |
| 15  | 2    | 15    | 504    | 96.2     | 5.85    |
| 16  | 2    | 16    | 425    | 78.8     | 6.72    |
| 17  | 2    | 17    | 393    | 72.0     | 7.19    |
| 18  | 2    | 18    | 340    | 60.0     | 8.22    |

POS : Position du tube dans le rack ; CPM : Coups Par Minute

Pour déterminer le taux de LPP on prend en compte les lignes suivantes :

- La ligne numéro 9, qui correspond aux nombres de coups comptés pendant une minute (CPM), sur le prélèvement sanguin effectué 2h30 après l'injection du pentétate de technétium =  $P_4$  ;
- La ligne numéro 12, qui correspond aux nombre de CPM sur le tube contenant le surnageant après précipitation des protéines à l'acétonitrile.

Tableau 25 – Taux de liaison aux protéines plasmatiques du pentétate de technétium

|                       | Sujet 1 | Sujet 2 |
|-----------------------|---------|---------|
| $P_4$ (CPM)           | 959,3   | 596,7   |
| $P_4$ précipité (CPM) | 642,7   | 385,7   |
| % LPP                 | 33      | 35,4    |

Les résultats de ce travail ont montré un taux de liaison aux protéines plasmatiques du pentétate de technétium de l'ordre de 34%.

### **3.2.3. Analyse des résultats de la mesure du DFG par le pentétate de technétium en pédiatrie**

Après mise au point du protocole, validation de la technique, et mise en place dans le service de néphro-pédiatrie du CHU de Toulouse, nous avons réalisé un recueil des données des résultats de mesure du DFG par le pentétate de technétium chez les patients de ce service. Et ce, dans le but de faire une étude rétrospective, dont l'objectif principal était de vérifier l'étroitesse de l'accord entre la valeur donnée suite à la mesure isotopique du DFG par le pentétate de technétium avec celle estimée par la formule de Schwartz.

Le recueil de données a été réalisé entre le 11 mars 2019 et le 05 juillet 2019. Au total, la mesure du DFG par le pentétate de technétium a été réalisée chez 47 enfants durant cette même période. Les patients inclus dans l'étude étaient les enfants âgés entre 0 et 18 ans, au moment de l'examen, pour lesquels une mesure du DFG par le pentétate de technétium a été réalisée.

Pour chaque enfant, les données concernant l'âge, le sexe, le poids, la taille la surface corporelle et le volume de distribution ont été récoltées, à partir du dossier patient de l'examen « Clairance au [<sup>99m</sup>Tc]-DTPA », comme présenté en et ont été rassemblées dans le Tableau 26.

*Tableau 26 – Principales caractéristiques des patients de néphro-pédiatrie*

|  |                 |
|--|-----------------|
| <b>Effectif</b>                              | 47              |
| <b>Age (années)</b>                          | 11,7            |
| <b>[bornes]</b>                              | [0,75 - 18]     |
| <b>Sexe (M/F)</b>                            | 32/15           |
| <b>Sexe ratio M/F</b>                        | 2,13            |
| <b>Poids (kg)</b>                            | 39,4            |
| <b>[bornes]</b>                              | [8,5 - 76,9]    |
| <b>Taille (cm)</b>                           | 143,5           |
| <b>[bornes]</b>                              | [73,5 - 186]    |
| <b>Surface corporelle (m<sup>2</sup>)</b>    | 1,25            |
| <b>[bornes]</b>                              | [0,41 – 2,01]   |
| <b>Volume de distribution théorique (ml)</b> | 9851,7          |
| <b>[bornes]</b>                              | [2125 – 19 225] |

Concernant l'indication de l'examen, sur les 47 patients de l'étude, 23 (soit 48,9 %) étaient suivis dans le cadre d'une hémopathie ou d'un cancer, c'est-à-dire dans le but de suivre l'impact potentiel d'un traitement néphrotoxique et 19 (soit 40,4 %) dans le cadre du suivi d'une insuffisance rénale chronique. Pour 5 enfants (soit 10,6 %), l'indication n'était pas connue.

Nous allons maintenant aborder l'objectif principal de cette étude, c'est-à-dire la comparaison des résultats entre les valeurs données par la formule de Schwartz et données suite à la mesure du DFG par le pentétate de technétium sur cette population pédiatrique.

Dans ce sens, et pour chaque patient, les valeurs du DFG, estimé par la formule de Schwartz et mesuré par le pentétate de technétium, ont été relevées et insérées dans un tableur Excel. Ensuite, nous avons procédé à une analyse statistique des données en deux étapes, en débutant par un test non paramétrique de comparaison des deux séries, le test de Wilcoxon, suivi d'un test de régression linéaire. Le Tableau 27 rassemble les moyennes et écart-type des deux séries.

*Tableau 27 - Moyenne et écart-type du DFG estimé par la formule de Schwartz et mesuré par le pentétate de technétium*

|  | <b>DFG (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b> |
|--|--|
| <b>DFG estimé par Schwartz</b>                   | 104,1 (+/- 42,6)                       |
| <b>DFG mesuré par le [<sup>99m</sup>Tc]-DTPA</b> | 109,4 (+/- 60,9)                       |

### ***a. Comparaison des valeurs observées entre les deux séries par le test de Wilcoxon***

#### Choix du test statistique

Pour déterminer si deux séries de valeurs appariées sont significativement différentes ou non, il est habituel d'utiliser un t-test de Student, à la condition que les séries de valeurs puissent être considérées comme normalement réparties.

Dans notre cas, les valeurs du DFG, estimé par la formule de Schwartz et mesuré par le pentétate de technétium, ne sont pas normalement réparties, le test de normalité de Shapiro-Wilk donnant un résultat négatif.

Dans ce cas particulier, nous utiliserons donc le test des rangs signés de Wilcoxon, pour lequel aucune hypothèse de normalité n'est nécessaire.

## Test des rangs signés de Wilcoxon

Les valeurs du DFG, estimé par la formule de Schwartz et mesuré par le pentétate de technétium, forment deux séries appariées. Pour déterminer si deux séries de valeurs appariées sont significativement différentes, la démarche est la suivante :

- Nous calculons la différence (positive ou négative) pour chaque patient entre la valeur estimée et celle mesurée ;
- Nous classons ces différences en valeur absolue par ordre croissant ;
- Nous sommes les rangs des différences positives (W+) et les rangs des différences négatives (W-) ;
- Plus les séries sont différentes, plus l'une des deux valeurs (W+ ou W-) est petite.
- Nous comparons cette valeur minimale à celles issues de tables statistiques liées au test de Wilcoxon (Annexe 6);
- Suivant le cas de figure, nous concluons.

## Étude de la différence des valeurs du DFG estimé et mesuré

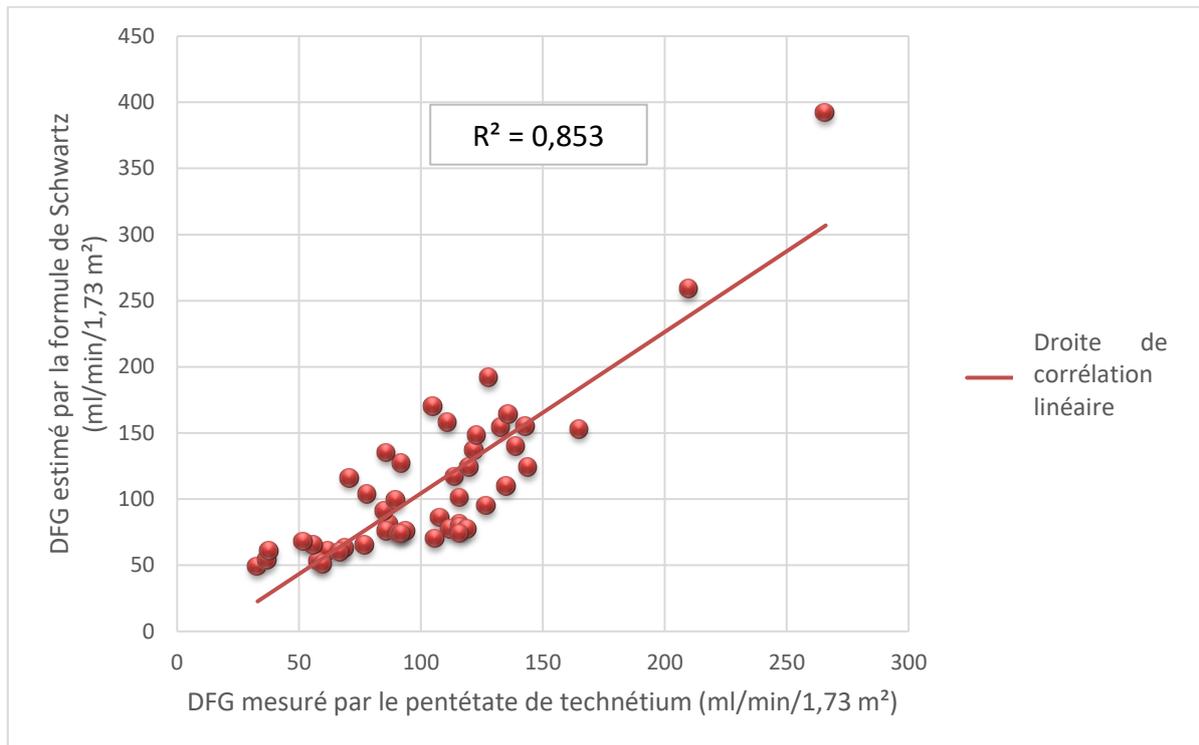
Les différentes étapes du test sont rassemblées dans un tableau Excel en Annexe 5. Nous avons 47 couples de données (n=47) et  $W^- = 508$ , donc d'après la table de Wilcoxon (en Annexe 6), comme la valeur 508 est supérieure à 441 (la valeur de la table associée à  $\alpha = 0,20$ ), nous pouvons conclure avec une p-value supérieure à 20 %, que la série des DFG mesurés par le pentétate de technétium n'est pas significativement différente de celle des DFG estimés par la formule de Schwartz.

### ***b. Test de régression linéaire***

Par la suite, les deux séries ont été utilisées dans le but de réaliser une étude de régression linéaire. Cette étude permet d'apprécier l'ajustement entre les deux variables testées.

Le calcul du coefficient de corrélation linéaire a été effectué à l'aide d'un tableur de calcul Excel, par la formule du coefficient de corrélation de Pearson. Les résultats de cette partie seront explicités au moyen d'un graphique, car l'approche visuelle apporte ici une meilleure visibilité.

**Figure 37 - Droite de corrélation entre le DFG estimé par la formule de Schwartz et mesuré par le pentétate de technétium en pédiatrie**



Sur la Figure 37, on trouve la comparaison directe entre les deux séries, avec la droite de régression linéaire et le coefficient de corrélation linéaire ( $R^2 = 0,853$ ) entre le DFG estimé par la formule de Schwartz et mesuré par le pentétate de technétium en pédiatrie.

## **Discussion**

La créatinine, traceur endogène de la fonction rénale, largement utilisée en première intention, donne des résultats extrêmement imprécis et ne permet pas de détecter une insuffisance rénale débutante (11). Aucun des autres traceurs proposés n'est idéal pour évaluer la fonction rénale. L'inuline a été retirée du marché et la synthèse d'édétate de chrome a été arrêtée. Le seul moyen d'avoir une mesure précise et vraie du DFG est de procéder à la détermination du débit de filtration glomérulaire par mesure de la clairance rénale avec un autre traceur isotopique.

Les données de la littérature rapportent que la meilleure alternative à l'édétate de chrome, est le pentétate de technétium. En effet, de nombreuses études de comparaison, entre l'édétate de chrome et le pentétate de technétium, ont montré qu'il existe une forte corrélation entre les résultats donnés par ces deux MRP. La plupart de ces travaux ayant été réalisés suite à une administration simultanée de ces deux traceurs. Cependant quelques points restent à prendre en compte.

Tout d'abord, plusieurs de ces travaux ont mis en évidence le fait que le pentétate de technétium surestime le DFG par rapport à l'édétate de chrome (56) (58) (61). Pourtant, aucun d'eux n'expliquent ce phénomène.

Ensuite, concernant la radioprotection patient, au vu des énergies et de la période physique de chacun des radionucléides, ainsi que des activités administrées, les chiffres semblent être en défaveur du pentétate de technétium. En effet, par rapport à l'édétate de chrome, la dose efficace reçue après administration d'une dose de pentétate de technétium chez l'adulte est environ 15 fois plus importante dans le cas d'une fonction rénale normale est presque 10 fois plus importante si la fonction rénale est altérée. Au vu de ces résultats et au vu des doses administrées dans les autres centres contactés, il semble indispensable de réduire l'activité administrée, à minima de moitié. En effet, les différents centres français avec lesquels nous avons interagi et qui emploient le pentétate de technétium dans cette indication, utilisent pour la pédiatrie, une activité de l'ordre de 4 MBq pour Bordeaux, Marseille, Lyon et Limoges, et de 11 à 15 MBq dans le cas de Montpellier. De notre côté, les activités administrées sont comprises entre 12 et 24 MBq dans cette même population.

Une étude pourrait être réalisée dans ce sens, cela permettrait notamment d'optimiser l'activité administrée et ainsi de jouer sur un des principes fondamentaux de la radioprotection patient.

Par contre, le fait de diminuer l'activité injectée, pousse à la réflexion d'un point de vue technique car cela entraîne obligatoirement, une rigueur supplémentaire quant au délai de lancement de l'analyse des échantillons de sang sur le compteur gamma. En effet, la période

physique du [ $^{99m}\text{Tc}$ ] étant de 6 heures, l'analyse doit systématiquement être lancée dès la fin de l'examen, afin de ne pas être gêné par une décroissance trop importante. Ce problème ne se posait pas avec la mesure par l'édétate de chrome, étant donné que la période physique du [ $^{51}\text{Cr}$ ] est de 27,7 jours. En effet l'analyse pouvait être lancée le lendemain sans craindre un défaut d'activité, qui pourrait à son tour entraîner une erreur de calcul et donc un résultat erroné.

Enfin, il existe de nombreuses divergences concernant le nombre de prélèvements sanguins à effectuer après administration du MRP. Sur le principe, 2 points sont nécessaires pour réaliser la droite qui permettra de déterminer la clairance du traceur, c'est-à-dire 2 échantillons de sang. La plupart des centres interrogés réalisent la mesure du DFG sur 3 prélèvements sanguins. Avec l'édétate de chrome nous réalisons 4 échantillons sanguins ; nous avons choisi de conserver cette technique pour le pentétate de technétium car cela nous permet, d'une part d'être plus précis et d'autre part de conserver la possibilité d'exclure un des points, dans le cas d'une erreur de manipulation, ou d'une valeur aberrante. Par ailleurs, l'intervalle de temps que nous respectons entre deux prélèvements est de 20 minutes, contre 30 minutes à 1 heure dans les autres centres, cela fait que la durée de l'examen reste finalement plus courte dans notre unité, malgré un nombre de prélèvements plus important.

Pour valider la technique de mesure isotopique du DFG par le pentétate de technétium nous avons réalisé l'examen chez deux patients adultes, ayant une fonction rénale normale, avec le pentétate de technétium et avec l'édétate de chrome. Les résultats obtenus sont très proches, que ce soit par comparaison entre les deux MRP ou entre les MRP et le DFG estimé par les formules dérivées de la créatinine plasmatique. Cependant, nous ne pouvons pas apporter de conclusion à ce travail. En effet, étant donné que l'effectif de l'étude est de 2 sujets uniquement, l'analyse n'aurait aucune puissance statistique, même si les résultats rapportés sont comparables à ceux retrouvés dans la littérature. Nous n'avons pas pu mettre en place d'étude à proprement parler, avec un effectif assez conséquent, pour valider le fait que la mesure du DFG par le pentétate de technétium est équivalente, autant en terme de précision, que de reproductibilité et de fiabilité, à celle de l'édétate de chrome. Mais ce travail nous a malgré tout permis, en nous appuyant sur les nombreuses données de la littérature et également sur l'expérience d'autres centres français, de confirmer la pertinence des résultats que nous avons obtenus et ainsi de valider la technique mise en place dans notre unité de radiopharmacie.

Nous avons également cherché à déterminer la liaison aux protéines plasmatiques du pentétate de technétium, étant donné que c'est un point important pour la mesure du DFG, puisque son taux conditionne la pharmacocinétique du traceur et que, par ailleurs, la littérature est très divergente à ce sujet. Comme on a pu le voir, les méthodes permettant de déterminer la fraction du MRP liée aux protéines plasmatiques, sont très variées (69).

L'important étant donc d'en sélectionner une et de l'appliquer dans les mêmes conditions, afin de pouvoir comparer les résultats obtenus. Le RCP du pentétate de technétium estime que moins de 5 % de la dose injectée se lie aux protéines plasmatiques. Pourtant, comme nous l'avons vu précédemment, la plupart des résultats retrouvés dans la littérature sont très éloignés de cette valeur. Cela peut cependant s'expliquer, notamment en ce qui concerne la méthode que nous avons utilisée, par précipitation des protéines, car c'est une technique de dénaturation agressive, qui peut entraîner une augmentation de la LPP. Cette technique ne peut donc évidemment pas être utilisée en routine pour étudier la fixation plasmatique du pentétate de technétium étant donné l'imprécision de ses résultats. La littérature scientifique montre des taux de LPP, du pentétate de technétium après précipitation par agent chimique, compris entre 32,8 et 43 %. Les résultats que nous avons obtenus sur les 2 sujets adultes ne sont donc pas aberrants étant donné qu'ils sont compris dans cet intervalle, pour le même type de méthode d'analyse. Cependant, comme dans le cas de la mesure du DFG réalisée chez les deux adultes, ce travail ne nous permet pas d'apporter une conclusion quant aux résultats retrouvés, étant donné l'effectif de la population sur lequel il a été réalisé.

Enfin, dans le but de valider la technique mise en place dans notre unité, nous avons réalisé une étude rétrospective des premiers résultats de mesure isotopique du DFG par le pentétate de technétium dans le service de néphro-pédiatrie du CHU de Toulouse. Cette étude a consisté à comparer le DFG estimé par la formule de Schwartz et mesuré par le pentétate de technétium sur une population pédiatrique. Les résultats retrouvés n'ont pas mis en évidence de différence significative entre le DFG mesuré par le pentétate de technétium et estimé par la formule de Schwartz. Ces résultats ont par ailleurs, également montré une bonne corrélation entre les deux séries testées, même si la valeur du coefficient de corrélation linéaire retrouvée reste discutable. En effet, les résultats rapportés par des études de comparaison similaires, montrent une excellente corrélation, avec des coefficients de corrélation linéaire très proche de un.

Mais il faut bien prendre en compte le fait que la population que nous avons étudiée ici est particulière, notamment par son hétérogénéité morphologique. En effet, cette étude a été réalisée sur une population pédiatrique, dont les âges étaient compris entre 0,75 et 18 ans, c'est-à-dire une population présentant des extrêmes en terme de poids et de taille et donc de surface corporelle et de volume de distribution. Même si la maturation rénale est atteinte vers l'âge de 2 ans, les caractéristiques morphologiques très variées de cette population, sont susceptibles d'entraîner un biais dans les résultats retrouvés. Par ailleurs, nous avons choisi de faire la comparaison du DFG mesuré par le pentétate de technétium avec le DFG estimé par la formule de Schwartz, puisque seule cette formule est adaptée à la population pédiatrique. Cependant, dès l'âge de 15 ans, les formules du MDRD et du CKD-EPI, peu fiables chez le petit enfant, sont mieux adaptées pour estimer le DFG que la formule de

Schwartz. Ce point peut également expliquer le fait que le coefficient de corrélation linéaire que nous avons calculé, ne soit pas aussi excellent que ceux retrouvés dans la littérature scientifique.

Une étude rétrospective, sur un effectif plus grand et par comparaison de ces mêmes paramètres, permettrait probablement de mettre en évidence ces disparités, notamment en fonction de l'âge, de la surface corporelle, ou encore en fonction de la formule d'estimation du DFG choisie ou du niveau de l'insuffisance rénale chronique.

D'ailleurs, nous n'avons pas retrouvé, dans la littérature, de différence significative entre le pentétate de technétium et l'édétate de chrome, pour la mesure du DFG par rapport au stade de l'insuffisance rénale. Certains travaux recommandent cependant d'espacer les prélèvements sanguins lors d'une insuffisance rénale terminale, afin d'attendre le temps nécessaire pour que l'activité administrée soit répartie de façon homogène au niveau de son compartiment de distribution, étant donné que l'équilibre plasmatique est plus long à atteindre (31).

L'étude idéale consisterait à réaliser une administration simultanée de ces deux médicaments radiopharmaceutiques, car cela permettrait d'avoir un résultat comparable en tout point et ainsi de pouvoir conclure quant à l'équivalence ou non entre ces deux traceurs. C'est d'ailleurs le mode opératoire qui est le plus souvent retrouvé dans la littérature. Mais, à l'heure actuelle, l'édétate de chrome n'est plus synthétisé et par ailleurs, cela nécessiterait de mettre en place un protocole de recherche clinique lourd, qui entraînerait aussi un problème éthique étant donné que c'est une population pédiatrique qui serait ainsi exposée.

## **Conclusion**

De nombreux traceurs rénaux sont proposés dans le but de procéder à une évaluation de la fonction rénale. Cette abondance de moyens masque le fait qu'il reste très difficile de nos jours d'évaluer la fonction rénale de façon fiable, car aucun traceur n'est parfait en termes de précision, de facilité d'accès ou de rapport coût/utilité.

La détermination vraie du débit de filtration glomérulaire est cependant un examen indispensable de certains services et notamment de néphro-pédiatrie, car elle permet d'objectiver la fonction rénale vraie du patient et donc de pouvoir détecter et prendre en charge de façon précoce une maladie rénale chronique. Suite au retrait du marché de l'inuline, « gold standard » dans cette indication, puis à l'arrêt de synthèse de l'édétate de chrome, médicament radiopharmaceutique de référence, les unités de radiopharmacie ont été confrontées au problème de trouver et mettre en place, dans leur unité, une alternative isotopique à l'édétate de chrome, qui soit à la fois fiable, précise et reproductible. Les données de la littérature ont permis de trancher en faveur du pentétate de technétium.

La technique de mesure du DFG par le pentétate de technétium n'est pas une découverte récente en soit, cette méthode est même utilisée par certains centres français depuis de nombreuses années, avec de très bons résultats. Cependant l'arrêt de synthèse de l'édétate de chrome a obligé beaucoup d'unité de radiopharmacie à revoir leur technique de mesure du DFG, notamment en se penchant sur cette alternative. Ce switch de MRP a également été l'occasion de revoir et d'améliorer le mode opératoire de mesure isotopique du DFG, entre autre par les nombreuses discussions que cela a engendré dans l'univers de la radiopharmacie française. Pour notre unité, ces discussions ont notamment permis d'optimiser la dose administrée, que ce soit en pédiatrie ou chez l'adulte, et ainsi d'améliorer la radioprotection du patient.

Ce travail est une synthèse des étapes de mise au point et de mise en place de la technique de mesure isotopique du DFG dans l'unité de radiopharmacie du CHU de Toulouse, à destination du service de néphro-pédiatrie. Il nous a notamment permis d'améliorer la technique utilisée pour l'édétate de chrome en l'adaptant au pentétate de technétium, ainsi que de valider le mode opératoire mis en place et de rendre compte du fait que le pentétate de technétium représente une excellente alternative à l'édétate de chrome. Sa place n'est à l'heure actuelle plus à faire dans notre unité.

# Annexes

## *Annexe 1 - Bon de clairance [<sup>51</sup>Cr]-EDTA*

|   |                                     |                             |                             |  |
|---|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--|
| <b>CLAIRANCE EDTA</b>   |                                     | <u>n° d'ordre :</u>         |                             |  |
| Date de l'examen :  |                                     |                             |                             |  |
| Nom :   |                                     | Taille :                    |                             |  |
| Prénom :  |                                     | Poids :                     |                             |  |
| Date de naissance :   |                                     |                             |                             |  |
| Diagnostic :  |                                     | Creat avant :               |                             |  |
| Traitement en cours :   |                                     | Creat après :               |                             |  |
|   |                                     | Creat urinaire :            |                             |  |
|   |                                     | Hte IFB :                   |                             |  |
| <u>Injection Chrome + prélèvements sanguins:</u>  |                                     |                             |                             |  |
| <b>T0</b>   | <b>T1 (1h30)</b>                    | <b>T2 (1h50)</b>            | <b>T3 (2h10)</b>            | <b>T4 (2h30)</b>                                   |
| Heure : .....   | Heure : .....                       | Heure : .....               | Heure : .....               | Heure : .....                                      |
| Créat (Tube vert)<br>+ NFS (Tube violet)  | Purge 5ml                           | Purge 5ml                   | Purge 5ml                   | Purge 5ml  |
| INJECTION <sup>51</sup> Cr<br>+ rinçage NaCl 0.9%   | Prélèvement P1<br>tube vert         | Prélèvement P2<br>tube vert | Prélèvement P3<br>tube vert | Prélèvement P4<br>tube vert<br>+ Créat (tube vert) |
|   | Hte :                               | Hte :                       | Hte :                       | Hte :  |
|   | Vol plasma :                        | Vol plasma :                | Vol plasma :                | Vol plasma :                                       |
| Hydratation : .....ml   |                                     |                             |                             |  |
| <u>Recueil urinaire minuté entre T0 et T4</u>   |                                     |                             |                             |  |
| Vider la vessie (aux toilettes)<br>T0   | Vider la vessie (dans le pot)<br>T4 |                             |                             |  |
| Heure : .....   | Heure : .....                       | Volume : .....              |                             |  |
| C:\Documents and Settings\TAFANT\Mes documents\RADIOPHARMACIE\HEMATO (MAJ : Janvier 2013) |                                     |                             |                             |  |

**Annexe 2 - Check list clairance [51Cr]-EDTA**

|                         |   |
|-------------------------|---|
| <b>CHECK LIST</b>       | Page n°1 sur 1  |
| <b>CLAIRANCE ENFANT</b> | Indexation : HMFE008RP<br>Version : 1<br>Date d'application : 02/2013 |

| <b>IDENTITE PATIENT</b>   |   |  |
|---|---|--|
| Date de l'examen :  |   |  |
| Nom :   | Prénom :  | Poids :  |
| Dose : <input type="checkbox"/> entre 0 et 10kg : 2 ml soit 28 µCi soit 1.036 MBq<br><input type="checkbox"/> entre 10 et 20kg : 3 ml soit 42 µCi soit 1.554 MBq<br><input type="checkbox"/> supérieur à 20kg : 4 ml soit 56 µCi soit 2.072 MBq |   |  |
| Validation pharmaceutique :   |   |  |
| Antériorité de l'examen : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON   |   |  |
| Si OUI : date : / /   | Cl p : ml/min   | Cl u : ml/min      ½ vie :                                     |
| <b>PREPARATION SERINGUE</b>   |   |  |
| N° de lot du flacon :   | N° du flacon :  | Date de 1 <sup>ère</sup> utilisation :<br>Date de péremption : |
|   | Poids seringue vide                                       | Poids seringue pleine  |
| Seringue 3ml  |   |  |
| Seringue 5 ml   |   |  |
| <b>ETAPES DE VERIFICATION</b>   |   |  |
| Identité patient (tubes/bon)  | <input type="checkbox"/> OK                               |  |
| Numérotation tubes  | <input type="checkbox"/> OK                               |  |
| <b>HEMATOCRITE</b>  |   |  |
| Hématocrite IFB   | Valeur : _____ %  |  |
| Hématocrite mesurée   | Tube 1 : _____ %  | Tube 3 : _____ %   |
| → Homogénéiser les tubes  | Tube 2 : _____ %  | Tube 4 : _____ %   |
| Conformité Ht IFB/ Ht mesurée   | <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON |  |
| <b>PESEE DES PLASMAS</b>  |   |  |
| → Vérifier l'ordre des tubes  |   |  |
| P1 : _____ g  | P2 : _____ g  |  |
| P3 : _____ g  | P4 : _____ g  |  |
| <b>DONNEES SRI</b>  |   |  |
| Créatinine plasmatique 1 (1 <sup>ère</sup> valeur de la journée) : _____ µmol/l   |   |  |
| Créatinine plasmatique 2 (dernière valeur de la journée): _____ µmol/l  |   |  |
| Créatinine urinaire (valeur la plus proche du prélèvement urinaire) : _____ mmol/l  |   |  |

## Annexe 3 - Mode opératoire : clairance au pentétate de technétium en pédiatrie



|  |   |
|--|---|
| <b>MODE OPERATOIRE</b>   | Page n°2 sur 11   |
| <b>Clairance <sup>99m</sup>Tc-DTPA<br/>(Diéthylène triaminepentaacétate de calcium trisodique)</b> | <b>Indexation :</b><br>Version : 1<br>Date d'application : 01/02/2019 |

**PPMO001RP** : MO du logiciel « ACTIDOSE »  
**EQMO005RP** : Mode opératoire de Calibration de la balance de précision  
**PPMO** : MO de préparation du Technescan DTPA®  
**CQMO00** : MO du contrôle qualité du Technescan DTPA®

### V. DEFINITIONS ET ABREVIATIONS

**AI** : Alcool Isopropylique  
**CNHIM** : Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament  
**CPM** : Coups Par Minute  
**DFG** : Débit de Filtration Glomérulaire  
**GR** : Globules Rouges  
**HB** : Hotte Blindée  
**IFB** : Institut Fédéral de Biologie  
**LL** : Luer Lock  
**LPP** : Liaison aux Protéines Plasmatiche  
**PPH** : Préparateur en pharmacie hospitalière  
**RPM** : (*rotation per minute*) = Tour par minute  
**SHA** : Solution Hydro Alcoolique  
**SRI** : Serveur des Résultats Intranet  
**<sup>99m</sup>Tc** : Technétium 99 métastable sous forme de pertechnétate de sodium (= radionucléide)

### VI. DESCRIPTIF

#### ➤ Indication :

La clairance plasmatique d'une substance se définit comme le volume de plasma totalement épuré de cette substance par unité de temps.

La valeur de ce paramètre peut être utilisée pour estimer le DFG d'un individu, à condition que la substance étudiée

- ✓ Soit à élimination rénale exclusive,
- ✓ Ne soit pas liée aux protéines plasmatiche,
- ✓ Ne soit pas réabsorbée par les tubules rénaux,
- ✓ Ne soit pas secrétée par les tubules rénaux.

Dans ce cas **Clairance = DFG**

|  |   |
|--|---|
| <b>MODE OPERATOIRE</b>   | Page n°3 sur 11   |
| <b>Clairance <sup>99m</sup>Tc-DTPA<br/>(Diéthylène triaminopentaacétate de calcium trisodique)</b> | <b>Indexation :</b><br>Version : 1<br>Date d'application : 01/02/2019 |

➤ **Base du test**

Le test proposé utilise le DTPA marqué au <sup>99m</sup>Tc, molécule qui répond aux critères permettant d'assimiler la clairance rénale au DFG.

La valeur de la clairance est obtenue, après **injection unique d'une dose connue** de <sup>99m</sup>Tc-DTPA, par l'étude de l'élimination plasmatique à partir de 4 prélèvements sanguins opérés sur une période d'une heure, à partir de 1h30 après l'injection (la décroissance plasmatique est alors uniquement due à l'élimination rénale, la phase de distribution dans le liquide extracellulaire est terminée).

- ✓ On calcule la dose de <sup>99m</sup>Tc-DTPA injectée =  $D_0$  ;
- ✓ A partir des concentrations plasmatiques on calcule la pente d'élimination  $k$  ;
- ✓ A partir de la droite d'élimination plasmatique (coordonnée semi log) on détermine la concentration  $C_0$  théorique au temps  $t_0$  qui correspond à la concentration qu'on observerait si le <sup>99m</sup>Tc-DTPA se répartissait instantanément, de façon homogène, dans l'ensemble du compartiment extracellulaire de volume  $V$ ;

Dans ces conditions :

$$V = D_0 / C_0$$

et

$$Clairance = k.V$$

➤ **Caractéristiques patients**

| Contre-indication  | Interactions médicamenteuses | Effets indésirables | Autres précautions  |
|--|------------------------------|---------------------|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypersensibilité à la substance active ou aux excipients</li> <li>- Clairance extra-rénale non négligeable (3<sup>ème</sup> secteur, ascite, œdème important, IR sévère)</li> </ul> | Aucune à ce jour             | Aucun à ce jour     | Ne pas administrer de produit radioactif aux femmes enceintes |

|  |   |
|--|---|
| <b>MODE OPERATOIRE</b>   | Page n°4 sur 11   |
| <b>Clairance <sup>99m</sup>Tc-DTPA<br/>(Diéthylène triaminepentaacétate de calcium trisodique)</b> | <b>Indexation :</b><br>Version : 1<br>Date d'application : 01/02/2019 |

➤ **Hygiene-Radioprotection**

| Règles d'hygiènes dans le laboratoire de recherche  |         |  | Règles de radioprotection   |
|---|---------|--|---|
| <i>Avant</i>  | Pendant | Après  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Port du dosimètre opérationnel, + dosimétrie passive (dosifilm + dosibague)</li> <li>• Port du tablier plombé</li> <li>• Nettoyage au RBS 35® (10 % si contamination radioactive)</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tenue = pantalon bleu + tunique bleue</li> <li>• Lavage des mains au savon doux + SHA</li> </ul> |         |  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nettoyage au surfanios® la paillasse de droite dans le labo de recherche.</li> </ul>             |         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• nettoyage au surfanios® de la paillasse de droite dans le labo de recherche.</li> </ul> |   |

➤ **Matériels**

| <i>Matériels fixe</i>   | <i>Consommables</i>   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 compteur Perkin Elmer 1480 automatic gamma :               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rack avec code-barres "<sup>99m</sup>Tc" et le rack avec le code-barres "stop" du compteur</li> <li>○ Temps de comptage : 60 secondes, CPM, support blanc (tube en simple)</li> </ul> </li> <li>• Centrifugeuse Megafuge 40R® Thermo Scientific (N° (8003)20800000033) → 5mn, 3000 RPM (prog 1)</li> <li>• Centrifugeuse à hématocrite ThermoScientific Heraeus PICO 17®</li> <li>• Balance de précision Explorer OHAUS® (N° LAB 5490)</li> <li>• Pipette automatique (100-1000 µl) (N° P2435)</li> <li>• Ordinateur du bureau avec programme de calcul et archivage des résultats.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Papier absorbant blanc (en rouleau)</li> <li>• 12 tubes à hémolyse + bouchons</li> <li>• 1 porte tube métallique</li> <li>• 1 fiole jaugée en verre de 100ml</li> <li>• 1 fiole jaugée en verre de 250ml</li> <li>• 2 béchers de 250ml</li> <li>• 2 petits béchers de 50ml</li> <li>• Embouts de pipette 1ml</li> <li>• Parafilm®</li> <li>• Tubes micro hématocrite + pâte à scellement</li> <li>• Compresses non stériles</li> </ul> |

|  |   |
|--|---|
| <b>MODE OPERATOIRE</b>   | Page n°5 sur 11   |
| <b>Clairance <sup>99m</sup>Tc-DTPA<br/>(Diéthylène triaminepentaacétate de calcium trisodique)</b> | <b>Indexation :</b><br>Version : 1<br>Date d'application : 01/02/2019 |

➤ **Médicament radiopharmaceutique utilisé :**

**Radionucléide :** Pertechnétate de sodium (<sup>99m</sup>Tc)

**Trousse :** Diéthylène triaminepentaacétate de calcium trisodique (DTPA) 25mg

**VII. EXIGENCES**

**a) Au labo chaud :**

- Pour un patient prélever le volume correspondant à **30MBq** dans le flacon de TECHNISCAN DTPA® et le placer dans un élumatic,
- Compléter avec du NaCl 0,9% qsp 5 mL (= solution qui servira à préparer la seringue d'injection QI et la seringue de dilution D pour un patient)
- Mesurer l'activité de l'élumatic, imprimer l'étiquette patient correspondante et la coller dessus
- Prendre une seringue de 5 ml LL (= seringue n°1 = QI) et 1 seringue de 3 ml LL (= seringue n°2 = D), munir la seringue de 5ml d'un bouchon et la seringue de 3ml d'une aiguille verte

**/ ! Peser ces 2 seringues vides après avoir étalonné la balance ; noter les valeurs sur la feuille de traçabilité des clairances / !**

- Introduire les 2 seringues dans la HB ainsi que l'élumatic de <sup>99m</sup>Tc-DTPA du patient
- Dans la seringue D (3 ml LL), prélever 1 ml de la préparation (cette seringue sera utilisée pour réaliser les tubes « dilution » pour les comptages)
- Dans la seringue QI (5 ml LL), prélever le volume en fonction du poids du patient (cette seringue reviendra dans le service de médecine nucléaire après injection et sera utilisée pour réaliser les tubes « Restes » pour les comptages) :
  - **entre 0 et 10kg : 12 MBq** (0.3 mCi) → 2 mL
  - **entre 10 et 20kg : 18 MBq** (0.5 mCi) → 3 mL
  - **supérieur à 20kg : 24 MBq** (0.7 mCi) → 4 mL

**/ ! Peser ces 2 seringues pleines après avoir étalonné la balance ; noter les valeurs sur la feuille de traçabilité des clairances / !**

|  |   |
|--|---|
| <b>MODE OPERATOIRE</b>   | Page n°6 sur 11   |
| <b>Clairance <sup>99m</sup>Tc-DTPA<br/>(Diéthylène triaminépentaacétate de calcium trisodique)</b> | <b>Indexation :</b><br>Version : 1<br>Date d'application : 01/02/2019 |

*b) Au Laboratoire de recherche :*

Préparer le matériel nécessaire :

- Placer un carré de papier absorbant blanc sur la paillasse et noter le nom du patient
- Placer sur un porte tube métallique et identifier 12 tubes à hémolyse en plastique comme suit : NOM du patient + D, D, D, R, R, P1, P2, P3, P4, U1, U2, MP
- Prendre 4 tubes capillaires dans le petit bac vert sous la paillasse de droite
- Prendre 2 bécher 50 mL dans le meuble mural de gauche au dessus de l'évier et les remplir d'eau du robinet et les mettre de chaque côté du porte tube
- Prendre 1 bécher 500 mL et 1 bécher de 250 mL dans le meuble mural de gauche au dessus de l'évier et les mettre de chaque côté du porte tube
- Prendre une fiole 250 mL et une fiole de 100 mL dans le meuble mural de droite au dessus de l'évier et remplir d'un tiers d'eau et les mettre de chaque côté du porte tube
- Prendre une compresse non stérile et 2 morceaux de parafilm® pour chaque fiole
- Prendre la pipette "CLAIRANCE" suspendue sur le rebord de la fenêtre gauche et des embouts correspondants dans le portoir sur la paillasse de droite

Traitement de la seringue n°2

1. Verser le contenu de la seringue n°2 dans une fiole jaugée de 250 mL,  
/!\ **Vérifier qu'il n'y a pas de gouttes de <sup>99m</sup>Tc-DTPA dans le capuchon de l'aiguille**
2. Avec l'eau contenue dans le bécher de 50 ml rincer la seringue,
3. Compléter à 250 mL et la fermer à l'aide de parafilm®,
4. Agiter,
5. Laisser reposer,
6. Verser le contenu de la fiole dans le bécher de 500 mL,
7. A l'aide de la pipette, prélever 3 fois 1 mL et les mettre dans les 3 tubes à hémolyse identifiés "D" (pour dilution),
8. Boucher les tubes.

Traitement de la seringue n°1

1. Enlever l'étiquette du bouchon,
2. Tirer sur le piston puis, tout en maintenant le piston, dévisser le bouchon (permettant d'aspirer le maximum de reste de <sup>99m</sup>Tc-DTPA du bouchon),
3. Bien rincer la seringue avec l'eau contenue dans le bécher de 50 ml,
4. Monter une aiguille 25G (orange) à la seringue puis prendre un peu d'eau,
5. Très doucement, remplir d'eau l'intérieur du bouchon puis ré aspirer pour bien rincer. Répéter plusieurs fois cette opération,
6. Vider dans la fiole,
7. Compléter à 100ml et la fermer à l'aide de parafilm®,

|  |   |
|--|---|
| <b>MODE OPERATOIRE</b>   | Page n°7 sur 11   |
| <b>Clairance <sup>99m</sup>Tc-DTPA<br/>(Diéthylène triaminepentaacétate de calcium trisodique)</b> | <b>Indexation :</b><br>Version : 1<br>Date d'application : 01/02/2019 |

8. Agiter,
9. Laisser reposer,
10. Verser le contenu de la fiole dans le bécher de 250 ml
11. A l'aide de la pipette, prélever 2 fois 1 ml et les mettre dans les 2 tubes à hémolyse identifiés "R" (pour restes),
12. Boucher les tubes.

#### Traitement des prélèvements sanguins & urinaires

#### **/ ! Vérifier les tubes de sang (nom + N°) et d'échantillon urinaires (Annexe 1)**

- **Mesure de l'hématocrite (elle permet de contrôler la qualité du prélèvement, en particulier le fait que le prélèvement ne soit pas dilué par la solution de perfusion d'entretien) :**

1. Homogénéiser par retournements successifs le tube de prélèvement sanguin (prélèvement sur vacutainer<sup>®</sup> héparinés) puis réaliser un tube capillaire de sang et le boucher avec la pâte à scellement,
2. Déposer le capillaire dans la centrifugeuse à hématocrite PICO 17<sup>®</sup>,
3. Répéter l'opération pour chaque tube de sang et faire attention à équilibrer la centrifugeuse  
**Bien noter l'emplacement du capillaire dans la centrifugeuse selon le tube de sang correspondant (P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, P<sub>3</sub>, P<sub>4</sub>),**
4. Centrifuger les 4 capillaires,
5. A l'aide de la règle, lire l'hématocrite en déduisant l'anneau de leucocytes puis noter le résultat sur la feuille (Annexe 1). Les capillaires seront jetés dans le collecteur d'aiguilles <sup>99m</sup>Tc-DTPA.

- **Récupération du plasma :**

Après la mesure de l'hématocrite,

1. Placer les 4 tubes dans la centrifugeuse Megafuge 40R<sup>®</sup> en l'équilibrant,
2. Centrifuger les tubes à 3000 rpm, 5mn (prog 1),
3. Calibrer la balance,
4. Mettre bien au milieu le tube à hémolyse vide "P" correspondant puis tarer la balance,
5. Prélever au maximum 1ml de plasma puis le mettre dans le tubes à hémolyse vide  
**/ ! Ne pas prendre de GR et noter si hémolyse** à côté de la ligne pesée correspondante (Annexe 1),
6. Peser puis noter le poids sur la feuille (Annexe 1),
7. Boucher les tubes,

**Répéter les opérations 4. 5. 6. et 7. pour les 3 autres tubes de prélèvements.**

|  |   |
|--|---|
| <b>MODE OPERATOIRE</b>   | Page n°8 sur 11   |
| <b>Clairance <sup>99m</sup>Tc-DTPA<br/>(Diéthylène triaminopentaacétate de calcium trisodique)</b> | <b>Indexation :</b><br>Version : 1<br>Date d'application : 01/02/2019 |

#### Traitement des urines

1. Homogénéiser par retournements successifs le tube de prélèvement urinaire,
2. Prélever 2 fois 1 ml et les mettre dans les 2 tubes à hémolyse marqués U<sub>1</sub> et U<sub>2</sub>,
3. Boucher les tubes.

#### Comptages

1. Installer dans le compteur, sur le rack avec le code-barres "<sup>99m</sup>Tc" suivi du rack avec le code-barres "stop", les tubes à hémolyse dans l'ordre suivant : D, D, D, R, R, P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, P<sub>3</sub>, P<sub>4</sub>, U<sub>1</sub>, U<sub>2</sub>, MP,
2. Lancer le comptage en appuyant 2 fois sur la touche verte,
3. A la fin du comptage récupérer la feuille de comptage et coller l'étiquette patient correspondant à défaut noter son nom, garder les tubes jusqu'à la fin de l'analyse des résultats.

#### Calcul et archivage des résultats

Sur le serveur "SRI" (nom : MNLG ; mdp : MNLG), récupérer les données de l'IFB et les noter sur la feuille (Annexe 1) :

- Hématocrite (du jour de l'examen),
- Créatinine (début & fin du jour l'examen),
- Créatinine urinaire (du jour de l'examen et le plus proche de la fin du prélèvement urinaire).

A l'aide du programme informatique (tableur excel) calculer la clairance plasmatique (et urinaire) :

1. Ouvrir le tableur excel sur le CD dans le lecteur DVD WR du PC (PPR-RADPHARM.002 (M-04229)) du bureau
2. Remplir uniquement la page résultats bruts (Annexe 2),
3. Une fois les résultats rentrés, on imprime 2 fois au recto les résultats, dont une avec entête du service qui sera envoyée au service demandeur, ("Feuille rendue résultats") et l'autre où on imprimera au verso la feuille de résultats complète ("Feuille résultats") (Annexe 2),
4. "Enregistrer sous" dans le fichier intitulé « clairance nouveau logiciel » sur le bureau,
5. Renommer le fichier de la manière suivante : aammjj / 3 première lettre du NOM / Première lettre du prénom / numéro d'ordonnancier / numéro d'ordre dans l'année,
6. Les résultats (papier) seront archivés dans le classeur des clairances par ordre alphabétique (cela permettra de retrouver plus facilement les antécédents) et s'il y a plusieurs examens pour un même patient, il faudra les ranger du plus ancien au plus récent,
7. Les comptages et la feuille de calcul sont archivés dans le tiroir du meuble droit du bureau, on ajoutera le n° d'ordre et le n° de l'année,
8. Les résultats, avec feuille à entête, seront rendus au secrétariat après validation du radiopharmacien.

|  |   |
|--|---|
| <b>MODE OPERATOIRE</b>   | Page n°9 sur 11   |
| <b>Clairance <sup>99m</sup>Tc-DTPA<br/>(Diéthylène triaminepentaacétate de<br/>calcium trisodique)</b> | <i>Indexation :</i><br>Version : 1<br>Date d'application : 01/02/2019 |

Mise en déchets

1. Les déchets liquides radioactifs provenant des fioles et des béciers seront jetés dans le bidon numéroté et en cours qui se trouve dans le bac de rétention sous la paillasse des centrifugeuses,
2. Les tubes de sang et d'urine seront jetés dans la poubelle plombée (bleue) sous la paillasse de gauche,
3. Le matériel sera décontaminé et lavé (selon les règles en vigueur).

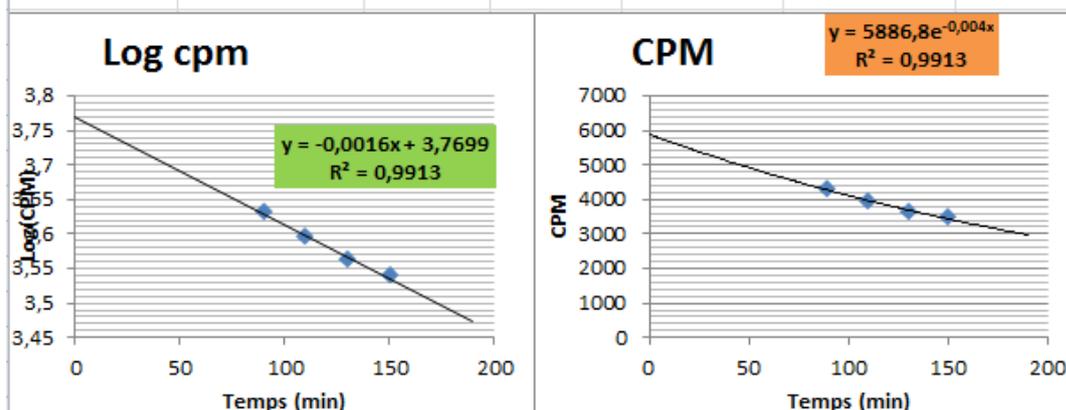
|  |   |
|--|---|
| <b>MODE OPERATOIRE</b><br><b>Clairance <sup>99m</sup>Tc-DTPA</b><br><b>(Diéthylène triaminopentaacétate de calcium trisodique)</b> | Page n°10 sur 11<br><br><b>Indexation :</b><br>Version : 1<br>Date d'application : 01/02/2019 |
|--|---|

**ANNEXE 1**

| <b>CHECK LIST</b>   | Page n°1 sur 1   |                       |                     |                       |               |  |  |               |  |  |
|---|--|-----------------------|---------------------|-----------------------|---------------|--|--|---------------|--|--|
| <b>CLAIRANCE ENFANT</b>   | Indexation :<br>Version : 1<br>Date d'application :  |                       |                     |                       |               |  |  |               |  |  |
| <b>IDENTITE PATIENT</b>   |  |                       |                     |                       |               |  |  |               |  |  |
| Date de l'examen : _____<br>Nom : _____ Prénom : _____ Date de naissance : _____ Âge : _____ ans<br>Poids : _____ kg Taille : _____ cm<br>Dose <input type="checkbox"/> Entre 0 et 10kg : <b>12 MBq</b> (0,3 mCi)<br><input type="checkbox"/> Entre 10 et 20kg : <b>18 MBq</b> (0,5 mCi)<br><input type="checkbox"/> Supérieur à 20kg : <b>24 MBq</b> (0,7 mCi) |  |                       |                     |                       |               |  |  |               |  |  |
| Validation pharmaceutique :<br>Antériorité de l'examen <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI → <i>Si Cy</i> <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON<br>Si OUI, date : _____ Cl p : _____ ml/min/1.73m <sup>2</sup> ½ vie : _____ min<br>Cl u : _____ ml/min/1.73m <sup>2</sup> Vd : _____ L                               |  |                       |                     |                       |               |  |  |               |  |  |
| <b>PREPARATION SERINGUE</b>   |  |                       |                     |                       |               |  |  |               |  |  |
| N° de lot REA : _____ N° lot Technescan DTPA* : _____ Date de péremption : _____  |  |                       |                     |                       |               |  |  |               |  |  |
|   | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Poids seringue vide</th> <th>Poids seringue pleine</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Seringue 5 ml</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Seringue 3 ml</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> |                       | Poids seringue vide | Poids seringue pleine | Seringue 5 ml |  |  | Seringue 3 ml |  |  |
|   | Poids seringue vide  | Poids seringue pleine |                     |                       |               |  |  |               |  |  |
| Seringue 5 ml   |  |                       |                     |                       |               |  |  |               |  |  |
| Seringue 3 ml   |  |                       |                     |                       |               |  |  |               |  |  |
| <b>ETAPES DE VERIFICATION</b>   |  |                       |                     |                       |               |  |  |               |  |  |
| Identité patient (tubes/bon)  | <input type="checkbox"/> OK  |                       |                     |                       |               |  |  |               |  |  |
| Numérotation tubes  | <input type="checkbox"/> OK  |                       |                     |                       |               |  |  |               |  |  |
| <b>HEMATOCRITE</b>  |  |                       |                     |                       |               |  |  |               |  |  |
| Hématocrite IFB   | Valeur : _____ %   |                       |                     |                       |               |  |  |               |  |  |
| Hématocrites mesurés  | Tube 1 : _____ % Tube 2 : _____ %  |                       |                     |                       |               |  |  |               |  |  |
| → Homogénéiser les tubes  | Tube 3 : _____ % Tube 4 : _____ %  |                       |                     |                       |               |  |  |               |  |  |
| Conformité Ht IFB / Ht mesuré   | <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON  |                       |                     |                       |               |  |  |               |  |  |
| <b>PESEE DES PLASMAS → /! Vérifier l'ordre des tubes</b>  |  |                       |                     |                       |               |  |  |               |  |  |
| P1 : _____ g  | P2 : _____ g   |                       |                     |                       |               |  |  |               |  |  |
| P3 : _____ g  | P4 : _____ g   |                       |                     |                       |               |  |  |               |  |  |
| <b>DONNEES SRI</b>  |  |                       |                     |                       |               |  |  |               |  |  |
| Créatinine plasmatique 1 (1 <sup>ère</sup> valeur de la journée) : _____ µmol/l   |  |                       |                     |                       |               |  |  |               |  |  |
| Créatinine plasmatique 2 (dernière valeur de la journée) : _____ µmol/l   |  |                       |                     |                       |               |  |  |               |  |  |
| Créatinine urinaire (valeur la plus proche du prélèvement urinaire) : _____ mmol/l  |  |                       |                     |                       |               |  |  |               |  |  |

### Annexe 4 - Feuille de rendu des résultats

| N° ordre : 3465        |                         | Taille : 162 |                                  | S <sup>2</sup> : 1,34 |                   |                  |
|------------------------|-------------------------|--------------|----------------------------------|-----------------------|-------------------|------------------|
| N° année : 38          |                         | Poids : 37,5 |                                  |                       |                   |                  |
| Heure des prélèvements | Delta temps             | CPM net      | Log (CPM)                        | CPM brut              | Volume            | Hte (%)          |
| 9:10                   |                         |              |                                  | 6                     |                   |                  |
| 10:40                  | 1:30                    | 4294,2       | 3,633                            | 4051,5                | 1,0112            | 40               |
| 11:00                  | 0:20                    | 3937,4       | 3,595                            | 3374,4                | 0,9418            | 39               |
| 11:20                  | 0:20                    | 3664,5       | 3,564                            | 3462,7                | 1,0125            | 40               |
| 11:40                  | 0:20                    | 3462,5       | 3,539                            | 3248,6                | 1,0052            | 40               |
| IFB :                  |                         |              |                                  |                       |                   | 39,5             |
|                        | <b>pleine</b>           | <b>vide</b>  |                                  |                       |                   |                  |
| Seringue Pat.          | 8,817                   | 4,714        |                                  | Créat. sang           | 121               |                  |
| Seringue Dil.          | 5,005                   | 4,117        |                                  | Créat. urinaire       | 4,26              |                  |
|                        |                         |              |                                  | <b>moy. nette</b>     | <b>moy. brute</b> | <b>CV</b>        |
| CPM dilution           | 36658,4                 | 36203,6      | 36772,5                          | 36544,8               | 36538,8           | 0,8              |
| CPM restes             | 3481,2                  | 3547,1       |                                  | 3514,2                | 3520,2            | 1,3              |
| CPM urines             | 30013,7                 | 30245,3      |                                  | 30129,5               | 30135,5           | 0,5              |
| H début col ur         | 6:00                    | Tps col ur.  | 360                              |                       |                   |                  |
| H fin col ur           | 12:00                   | Vol col ur.  | 60                               |                       |                   |                  |
|                        |                         |              |                                  |                       | <b>Calculées</b>  | <b>Corrigées</b> |
|                        |                         |              | <b>CI NONMEM</b>                 |                       | 48                | 48               |
|                        |                         |              | <b>CI Créatinine</b>             |                       | 6                 | 8                |
|                        |                         |              | <b>CI Cockcroft</b>              |                       | 41                | 41               |
|                        |                         |              | <b>Clairance Schwartz</b>        |                       | 49                | 49               |
|                        |                         |              | <b>Clairance MDRD</b>            |                       | 57                | 57               |
|                        |                         |              | <b>Clairance CKD-EPI (Levey)</b> |                       | 77                | 77               |
|                        |                         |              | <b>Cl p (mL/min)</b>             |                       | 25                | 33               |
|                        |                         |              | <b>Cl u (mL/min)</b>             |                       | 2                 | 3                |
|                        | <b>pende</b>            | -0,001558382 |                                  |                       |                   |                  |
|                        | <b>ord. à l'origine</b> | 3,770        |                                  |                       |                   |                  |
|                        | <b>% Dose Ur calc</b>   | 46%          |                                  |                       |                   |                  |



*Annexe 5 : Différentes étapes du test de Wilcoxon comparant le DFG estimé et mesuré*

| Numéro de patient | CI P corrigée (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) | CI e Schwartz (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) | Différence (ml) | Différence absolue (ml) | Rang des différences | W+   | W-   |
|-------------------|--|--|-----------------|-------------------------|----------------------|------|------|
| 1                 | 62   | 61   | -1              | 1                       | 1,5                  |      | 1,5  |
| 2                 | 139  | 140  | 1               | 1                       | 1,5                  | 1,5  |      |
| 3                 | 114  | 117  | 3               | 3                       | 3                    | 3    |      |
| 4                 | 120  | 124  | 4               | 4                       | 4                    | 4    |      |
| 5                 | 58   | 53   | -5              | 5                       | 5                    |      | 5    |
| 6                 | 87   | 81   | -6              | 6                       | 7                    |      | 7    |
| 7                 | 69   | 63   | -6              | 6                       | 7                    |      | 7    |
| 8                 | 85   | 91   | 6               | 6                       | 7                    | 7    |      |
| 9                 | 67   | 60   | -7              | 7                       | 9                    |      | 9    |
| 10                | 60   | 51   | -9              | 9                       | 11                   |      | 11   |
| 11                | 90   | 99   | 9               | 9                       | 11                   | 11   |      |
| 12                | 56   | 65   | 9               | 9                       | 11                   | 11   |      |
| 13                | 86   | 76   | -10             | 10                      | 13                   |      | 13   |
| 14                | 165  | 153  | -12             | 12                      | 15                   |      | 15   |
| 15                | 143  | 155  | 12              | 12                      | 15                   | 15   |      |
| 16                | 77   | 65   | -12             | 12                      | 15                   |      | 15   |
| 17                | 122  | 137  | 15              | 15                      | 17,5                 | 17,5 |      |
| 18                | 116  | 101  | -15             | 15                      | 17,5                 |      | 17,5 |
| 19                | 33   | 49   | 16              | 16                      | 19,5                 | 19,5 |      |
| 20                | 52   | 68   | 16              | 16                      | 19,5                 | 19,5 |      |
| 21                | 37   | 54   | 17              | 17                      | 21,5                 | 21,5 |      |
| 22                | 91   | 74   | -17             | 17                      | 21,5                 |      | 21,5 |
| 23                | 94   | 76   | -18             | 18                      | 23,5                 |      | 23,5 |
| 24                | 92   | 74   | -18             | 18                      | 23,5                 |      | 23,5 |
| 25                | 144  | 124  | -20             | 20                      | 25                   |      | 25   |
| 26                | 133  | 154  | 21              | 21                      | 26                   | 26   |      |
| 27                | 108  | 86   | -22             | 22                      | 27                   |      | 27   |
| 28                | 38   | 61   | 23              | 23                      | 28                   | 28   |      |
| 29                | 123  | 148  | 25              | 25                      | 29,5                 | 29,5 |      |
| 30                | 135  | 110  | -25             | 25                      | 29,5                 |      | 29,5 |
| 31                | 78   | 104  | 26              | 26                      | 31                   | 31   |      |
| 32                | 136  | 164  | 28              | 28                      | 32                   | 32   |      |
| 33                | 127  | 95   | -32             | 32                      | 33                   |      | 33   |
| 34                | 92   | 127  | 35              | 35                      | 35                   | 35   |      |
| 35                | 116  | 81   | -35             | 35                      | 35                   |      | 35   |
| 36                | 112  | 77   | -35             | 35                      | 35                   |      | 35   |
| 37                | 106  | 70   | -36             | 36                      | 37                   |      | 37   |
| 38                | 116  | 79   | -37             | 37                      | 38                   |      | 38   |
| 39                | 119  | 77   | -42             | 42                      | 39,5                 |      | 39,5 |
| 40                | 116  | 74   | -42             | 42                      | 39,5                 |      | 39,5 |
| 41                | 71   | 116  | 45              | 45                      | 41                   | 41   |      |
| 42                | 111  | 158  | 47              | 47                      | 42                   | 42   |      |
| 43                | 86   | 135  | 49              | 49                      | 43                   | 43   |      |
| 44                | 128  | 192  | 64              | 64                      | 44                   | 44   |      |
| 45                | 105  | 170  | 65              | 65                      | 45                   | 45   |      |
| 46                | 266  | 392  | 126             | 126                     | 46                   | 46   |      |
| 47                | 110  | 259  | 149             | 149                     | 47                   | 47   |      |
| Moyenne           | 101,9                                      | 109,4                                      |                 |                         |                      | 620  | 508  |
| Écart-Type        | 39,5                                       | 60,9                                       |                 |                         |                      |      |      |

### Annexe 6 : Table statistique de Wilcoxon

(n est le nombre de données, ici n=47 et alpha est le niveau de signification statistique)

| alpha values |       |       |      |       |      |      |      |
|--------------|-------|-------|------|-------|------|------|------|
| n            | 0.001 | 0.005 | 0.01 | 0.025 | 0.05 | 0.10 | 0.20 |
| 5            | --    | --    | --   | --    | --   | 0    | 2    |
| 6            | --    | --    | --   | --    | 0    | 2    | 3    |
| 7            | --    | --    | --   | 0     | 2    | 3    | 5    |
| 8            | --    | --    | 0    | 2     | 3    | 5    | 8    |
| 9            | --    | 0     | 1    | 3     | 5    | 8    | 10   |
| 10           | --    | 1     | 3    | 5     | 8    | 10   | 14   |
| 11           | 0     | 3     | 5    | 8     | 10   | 13   | 17   |
| 12           | 1     | 5     | 7    | 10    | 13   | 17   | 21   |
| 13           | 2     | 7     | 9    | 13    | 17   | 21   | 26   |
| 14           | 4     | 9     | 12   | 17    | 21   | 25   | 31   |
| 15           | 6     | 12    | 15   | 20    | 25   | 30   | 36   |
| 16           | 8     | 15    | 19   | 25    | 29   | 35   | 42   |
| 17           | 11    | 19    | 23   | 29    | 34   | 41   | 48   |
| 18           | 14    | 23    | 27   | 34    | 40   | 47   | 55   |
| 19           | 18    | 27    | 32   | 39    | 46   | 53   | 62   |
| 20           | 21    | 32    | 37   | 45    | 52   | 60   | 69   |
| 21           | 25    | 37    | 42   | 51    | 58   | 67   | 77   |
| 22           | 30    | 42    | 48   | 57    | 65   | 75   | 86   |
| 23           | 35    | 48    | 54   | 64    | 73   | 83   | 94   |
| 24           | 40    | 54    | 61   | 72    | 81   | 91   | 104  |
| 25           | 45    | 60    | 68   | 79    | 89   | 100  | 113  |
| 26           | 51    | 67    | 75   | 87    | 98   | 110  | 124  |
| 27           | 57    | 74    | 83   | 96    | 107  | 119  | 134  |

| alpha values |       |       |      |       |      |      |      |
|--------------|-------|-------|------|-------|------|------|------|
| n            | 0.001 | 0.005 | 0.01 | 0.025 | 0.05 | 0.10 | 0.20 |
| 28           | 64    | 82    | 91   | 105   | 116  | 130  | 145  |
| 29           | 71    | 90    | 100  | 114   | 126  | 140  | 157  |
| 30           | 78    | 98    | 109  | 124   | 137  | 151  | 169  |
| 31           | 86    | 107   | 118  | 134   | 147  | 163  | 181  |
| 32           | 94    | 116   | 128  | 144   | 159  | 175  | 194  |
| 33           | 102   | 126   | 138  | 155   | 170  | 187  | 207  |
| 34           | 111   | 136   | 148  | 167   | 182  | 200  | 221  |
| 35           | 120   | 146   | 159  | 178   | 195  | 213  | 235  |
| 36           | 130   | 157   | 171  | 191   | 208  | 227  | 250  |
| 37           | 140   | 168   | 182  | 203   | 221  | 241  | 265  |
| 38           | 150   | 180   | 194  | 216   | 235  | 256  | 281  |
| 39           | 161   | 192   | 207  | 230   | 249  | 271  | 297  |
| 40           | 172   | 204   | 220  | 244   | 264  | 286  | 313  |
| 41           | 183   | 217   | 233  | 258   | 279  | 302  | 330  |
| 42           | 195   | 230   | 247  | 273   | 294  | 319  | 348  |
| 43           | 207   | 244   | 261  | 288   | 310  | 336  | 365  |
| 44           | 220   | 258   | 276  | 303   | 327  | 353  | 384  |
| 45           | 233   | 272   | 291  | 319   | 343  | 371  | 402  |
| 46           | 246   | 287   | 307  | 336   | 361  | 389  | 422  |
| 47           | 260   | 302   | 322  | 353   | 378  | 407  | 441  |
| 48           | 274   | 318   | 339  | 370   | 396  | 426  | 462  |
| 49           | 289   | 334   | 355  | 388   | 415  | 446  | 482  |
| 50           | 304   | 350   | 373  | 406   | 434  | 466  | 503  |

*Source : www.real-statistics.com*

## **Bibliographie**

1. Serrano F, Vidal-Petiot E, Flamant M. Évaluer la fonction rénale. Rev Prat. sept 2015;
2. 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.
3. Gueutin V, Deray G, Isnard-Bagnis C, Janus N. Renal physiology. J Pharm Clin. 1 déc 2011;30(4):209-14.
4. Lacour B. Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. Rev Francoph Lab. 1 avr 2013;2013(451):25-37.
5. Gueutin V, Deray G, Isnard-Bagnis C. Physiologie rénale. Bull Cancer (Paris). 2012;99(3):237–249.
6. Lindheimer MD, Lalone RC, Levinsky NG. Evidence that an acute increase in glomerular filtration has little effect on sodium excretion in the dog unless extracellular volume is expanded. J Clin Invest. 1967;46(2):256–265.
7. Frey FJ. Détermination de la créatinine sérique ou estimation du DFG? In: Forum Médical Suisse. EMH Media; 2008. p. 489–490.
8. Fontaine-Verdier E, Priymenko N. Physiopathologie de l'insuffisance rénale chronique chez les carnivores domestiques: les différentes théories. Rev Médecine Vét. 2003;154(1):17–26.
9. La filtration glomérulaire - Physiologie et physiopathologie rénales [Internet]. [cité 27 mai 2019]. Disponible sur: <http://cuen.fr/lmd/spip.php?article104>
10. Chemlal L, Makram S, Zoubir B, Cherrah Y, Faouzi MA. Étude comparative de l'estimation in vitro de la fixation plasmatique du <sup>99m</sup>Tc-DTPA utilisé en scintigraphie rénale. Ann Pharm Fr. nov 2013;71(6):418-22.
11. Dussol B. Méthodes d'exploration de la fonction rénale: intérêt et limites des formules permettant d'estimer la fonction rénale. Immuno-Anal Biol Spéc. 2011;26(1):6–12.
12. Froissart M, Karras A, Jacquot C. Quelles sont les bonnes méthodes de détermination du débit de filtration glomérulaire? Rev Francoph Lab. 2008;2008(399):19–22.
13. Delanaye P, Cavalier E, Maillard N, Krzesinski J-M, Mariat C, Cristol J-P, et al. La créatinine: d'hier à aujourd'hui. Ann Biol Clin (Paris). sept 2010;68(5):531-43.
14. Flamant M, Boulanger H, Azar H, Vrtovnik F. Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire: quels outils pour la prise en charge de la maladie rénale chronique? Presse Médicale. 2010;39(3):303–311.
15. Maillard N, Delanaye P, Mariat C. Exploration de la fonction glomérulaire rénale: estimation du débit de filtration glomérulaire. Néphrologie Thérapeutique. 2015;11(1):54–67.

16. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine°. *Nephron*. 1976;16:31–41.
17. 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. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461–470.
18. 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;150(9):604–612.
19. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976;58(2):259–263.
20. Seronie-Vivien S, Delanaye P, Pieroni L, Mariat C, Froissart M, Cristol J-P. Cystatine C: point d'étape et perspectives. In: *Annales de Biologie Clinique*. John Libbey Eurotext; 2008. p. 301–23.
21. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, De Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int*. 2004;65(4):1416–1421.
22. Helin I, Axenram M, Grubb A. Serum cystatin C as a determinant of glomerular filtration rate in children. *Clin Nephrol*. 1998;49(4):221–225.
23. Stickle D, Cole B, Hock K, Hruska KA, Scott MG. Correlation of plasma concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. *Clin Chem*. 1998;44(6):1334–1338.
24. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, Moxey-Mims M, Dharnidharka VR, Warady BA, et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int*. 2012;82(4):445–453.
25. Chehade H, Cachat F, Jannot A-S, Meyrat B-J, Mosig D, Bardy D, et al. New combined serum creatinine and cystatin C quadratic formula for GFR assessment in children. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(1):54–63.
26. Smith HW. *The kidney: structure and function in health and disease*. Oxford University Press, USA; 1951.
27. Dodge WF, Travis LB, Daeschner CW. Comparison of endogenous creatinine clearance with inulin clearance. *Am J Dis Child*. 1967;113(6):683–692.
28. Delanaye P, Souvignet M, Dubourg L, Thibaudin L, Maillard N, Krzesinski J-M, et al. Le dosage de l'inuline: mise au point. In: *Annales de Biologie Clinique*. John Libbey Eurotext; 2011. p. 273–84.
29. Bröchner-Mortensen J, Giese J, Rossing N. Renal inulin clearance versus total plasma clearance of <sup>51</sup>Cr-EDTA. *Scand J Clin Lab Invest*. 1969;23(4):301–305.

30. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology*. 1990;175(3):621–628.
31. Brown SCW, O'Reilly PH. Iohexol clearance for the determination of glomerular filtration rate in clinical practice: evidence for a new gold standard. *J Urol*. 1991;146(3):675–679.
32. Lindblad HG, Berg UB. Comparative evaluation of iohexol and inulin clearance for glomerular filtration rate determinations. *Acta Paediatr*. 1994;83(4):418–422.
33. Stake G, Monclair T. A single plasma sample method for estimation of the glomerular filtration rate in infants and children using iohexol, I: establishment of a body weight-related formula for the distribution volume of iohexol. *Scand J Clin Lab Invest*. 1991;51(4):335–342.
34. Berg UB, Bäck R, Celsi G, Halling SE, Homberg I, Krmar RT, et al. Comparison of plasma clearance of iohexol and urinary clearance of inulin for measurement of GFR in children. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(1):55–61.
35. Gibold de la Souchère TJ, Moati OF, Mundler O, Prigent A. Guide pour la rédaction de protocoles pour les mesures de clairances rénales glomérulaires.
36. Odland B, Hällgren R, Sohtell M, Lindström B. Is 125I iothalamate an ideal marker for glomerular filtration? *Kidney Int*. 1985;27(1):9–16.
37. Tessitore N, Schiavo CL, Corgnati A, Previato G, Valvo E, Lupo A, et al. 125I-iothalamate and creatinine clearances in patients with chronic renal disease. *Nephron*. 1979;24(1):41–45.
38. Pietrement C, Allain-Launay E, Bacchetta J, Bertholet-Thomas A, Dubourg L, Harambat J, et al. Diagnostic et prise en charge de la maladie rénale chronique de l'enfant: recommandations de la Société de néphrologie pédiatrique (SNP). *Arch Pédiatrie*. 2016;23(11):1191–1200.
39. Rodriguez MM. Congenital anomalies of the kidney and the urinary tract (CAKUT). *Fetal Pediatr Pathol*. 2014;33(5-6):293–320.
40. Hennermann JB, Roloff S, Gellermann J, Vollmer I, Windt E, Vetter B, et al. Chronic kidney disease in adolescent and adult patients with phenylketonuria. *J Inher Metab Dis*. sept 2013;36(5):747-56.
41. Directive 89/343/CEE du Conseil du 3 mai 1989 élargissant le champ d'application des directives 65/65/CEE et 75/319/CEE et prévoyant des dispositions complémentaires pour les médicaments radiopharmaceutiques [Internet]. 1989 [cité 18 avr 2019]. Disponible sur: <https://publications.europa.eu/fr/publication-detail/-/publication/4585c603-7c51-4141-9bfc-12cae53272c9/language-fr>

42. Marc GG FRAYSSE. Radiopharmacie et médicaments radiopharmaceutiques. Lavoisier; 466 p.
43. Barbier Y. Les radiopharmaceutiques: Guide pratique du contrôle de qualité en Radiopharmacie. EDP Sciences; 2009. 345 p.
44. Doly M. Analyse compartimentale [Internet]. [cité 19 août 2019]. Disponible sur: [https://plateformes-sante-instn.cea.fr/descriph/\\_layouts/15/WopiFrame.aspx?sourcedoc=/descriph/Cours/2019\\_Supports%20de%20cours%20UE1%20-%20UE2/UV2%20-%20Analyse%20compartimentale/DOLY%20M%20-%20Cours%20Analyse%20compartimentale%2010%20oct%202013.pdf&action=default](https://plateformes-sante-instn.cea.fr/descriph/_layouts/15/WopiFrame.aspx?sourcedoc=/descriph/Cours/2019_Supports%20de%20cours%20UE1%20-%20UE2/UV2%20-%20Analyse%20compartimentale/DOLY%20M%20-%20Cours%20Analyse%20compartimentale%2010%20oct%202013.pdf&action=default)
45. Wiberg E, Wiberg N, Holleman AF. Inorganic chemistry. 1st English ed. San Diego : Berlin ; New York: Academic Press ; De Gruyter; 2001. 1884 p.
46. Résumé des Caractéristiques du Produit - Edetate de chrome [Internet]. [cité 20 avr 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0205195.htm>
47. Balaska F, Bencheikh-Lehocine M, Chikhi M, Meniai A-H, Bouledjoudja A. Experimental Study and Simulation of Complexation Reaction of Chromium by EDTA for its Recovery by Ultrafiltration. Energy Procedia. 2012;19:249-58.
48. Rizzo-Padoin N, Cougnenc O, Garrigue H, Le Meur C. Dossier du CNHIM - Médicaments radiopharmaceutiques et dispositifs médicaux implantables radioactifs. 2015.
49. Mattsson S, Johansson L, Liniecki J, Nosske D, Stabin M, Leide-Svegborn S, et al. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. In: Dössel O, Schlegel WC, éditeurs. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, September 7 - 12, 2009, Munich, Germany. Springer Berlin Heidelberg; 2009. p. 474-7. (IFMBE Proceedings).
50. Guide du parcours de soins Maladie Rénale Chronique de l'adulte. Février; 2012.
51. Intervention médicale en cas d'événement nucléaire ou radiologique [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.urgences-serveur.fr/IMG/pdf/gn2008.pdf>
52. Technétium 99m - Fiche IRSN.
53. Korkmaz M, Özer AY. Technetium-99m-DTPA. Farmasotik Bilim Derg. 1996;21:105–10.
54. Résumé des Caractéristiques du Produit - Technescan DTPA [Internet]. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0166069.htm>
55. Barbour GL, Crumb CK, Boyd CM, Reeves RD, Rastogi SP, Patterson RM. Comparison of inulin, iothalamate, and 99mTc-DTPA for measurement of glomerular filtration rate. J Nucl Med. 1976;17(4):317–320.
56. Rehling M. Stability, protein binding and clearance studies of [99mTc] DTPA. Evaluation of a commercially available dry-kit. Scand J Clin Lab Invest. 1988;48(7):603–609.

57. Effersöe H, Rosenkilde P, Groth S, Jensen LI, Golman K. Measurement of renal function with iohexol. A comparison of iohexol, <sup>99m</sup>Tc-DTPA, and <sup>51</sup>Cr-EDTA clearance. *Invest Radiol.* 1990;25(7):778–782.
58. Fleming JS, Wilkinson J, Oliver RM, Ackery DM, Blake GM, Waller DG. Comparison of radionuclide estimation of glomerular filtration rate using technetium <sup>99m</sup> diethylenetriaminepentaacetic acid and chromium <sup>51</sup> ethylenediaminetetraacetic acid. *Eur J Nucl Med.* 1991;18(6):391–395.
59. Piepsz A, Colarinha P, Gordon I, Hahn K, Olivier P, Sixt R, et al. Guidelines for glomerular filtration rate determination in children. *Nuklearmedizin.* 2002;25(2):112–117.
60. Blaufox MD, Aurell M, Bubeck B, Fommei E, Piepsz A, Russell C, et al. Report of the Radionuclides in Nephrourology Committee on renal clearance. *J Nucl Med.* 1996;37(11):1883–1888.
61. Vidal-Petiot E, Al. The era of EDTA for GFR measurement using isotope tracers in europe has come to an end: time for the era of DTPA. 2019.
62. Bruchet H. Principe de radioprotection - Réglementation [Internet]. 2019 [cité 19 août 2019]. Disponible sur: [https://plateformes-sante-instn.cea.fr/descrph/\\_layouts/15/WopiFrame.aspx?sourcedoc=/descrph/Cours/2019\\_Supports%20de%20cours%20UE1%20-%20UE2/UV2%20-%20Principes%20de%20radioprotection%20et%20r%C3%A9glementation/RP\\_r%C3%A9glementation\\_DES-DESC\\_hb\\_v7.pdf&action=default](https://plateformes-sante-instn.cea.fr/descrph/_layouts/15/WopiFrame.aspx?sourcedoc=/descrph/Cours/2019_Supports%20de%20cours%20UE1%20-%20UE2/UV2%20-%20Principes%20de%20radioprotection%20et%20r%C3%A9glementation/RP_r%C3%A9glementation_DES-DESC_hb_v7.pdf&action=default)
63. Christensen AB, Groth S. Determination of <sup>99m</sup>Tc-DTPA clearance by a single plasma sample method. *Clin Physiol.* 1986;6(6):579–588.
64. Gano L, Patricio L, Castanheira I. Radiopharmaceuticals for renal studies: Evaluation of protein binding. *J Radioanal Nucl Chem Artic.* juill 1989;132(1):171-8.
65. Freitasb RS, Gutfilenc B, Bemardo-Filhoa M. Evaluation of <sup>99m</sup>Technetium-Radiopharmaceutical Binding to Blood Elements using Different Trichloroacetic Acid Concentrations. :6.
66. Zellner M, Winkler W, Hayden H, Diestinger M, Eliassen M, Gesslbauer B, et al. Quantitative validation of different protein precipitation methods in proteome analysis of blood platelets. *Electrophoresis.* 2005;26(12):2481–2489.
67. Vanlic-Razumenic' N, Joksimovi J, Ristic' B, Tom M, Beatovc' S, Ajdinovi B. Interaction of <sup>99m</sup>Tc-radiopharmaceuticals with Transport Proteins in Human Blood. :3.
68. Rehling M, Nielsen LE, Marquersen J. Protein binding of <sup>99m</sup>Tc-DTPA compared with other GFR tracers: *Nucl Med Commun.* juin 2001;22(6):617-23.
69. Jeghers O, Piepsz A, Ham HR. What does protein binding of radiopharmaceuticals mean exactly? *Eur J Nucl Med.* 1990;17(3-4):101-2.

## **Serment de Galien**

**Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.**

**En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.**



### **Résumé en français :**

La fonction rénale peut être évaluée par de nombreuses méthodes plus ou moins précises et reproductibles. Le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) permet de donner la fonction vraie du rein puisque sa valeur est directement corrélée à la quantité de néphrons fonctionnels. En pratique clinique, il est recommandé d'utiliser les formules d'estimation du DFG, dérivées de la créatininémie. Cependant les valeurs données par ces formules présentent de nombreuses variations intra et inter individuelles qui peuvent compliquer l'évaluation de la fonction rénale. Dans certains cas il est nécessaire d'avoir une mesure précise du DFG. Pour cela, le traceur utilisé doit respecter plusieurs paramètres : libre filtration glomérulaire, absence de réabsorption et de sécrétion tubulaire, absence d'action pharmacologique, de toxicité, de métabolisme et de liaison aux protéines plasmatiques. La mesure isotopique par l'édétate de chrome est la méthode de référence car ce Médicament RadioPharmaceutique (MRP) respecte l'ensemble de ces paramètres. Cependant, le laboratoire fournisseur a stoppé sa chaîne de production en décembre 2018. L'objectif de ce travail a été de rechercher et mettre en place une technique de mesure isotopique du DFG dans le service de médecine nucléaire du CHU de Toulouse. L'alternative de choix est le pentétate de technétium. C'est un MRP qui rassemble tous les paramètres nécessaires à la mesure du DFG. La technique de mesure du DFG par le pentétate de technétium a été validée puis comparée à la méthode de référence chez deux adultes ayant une fonction rénale normale. Par la suite, une étude rétrospective a été menée chez des patients de pédiatrie bénéficiant d'un suivi de leur fonction rénale par comparaison de la mesure isotopique du DFG à celle estimée par la formule de Schwartz. Ces études nous ont permis de valider la technique de mesure isotopique du DFG par le pentétate de technétium.

### **Résumé en anglais :**

Renal function can be assessed by many more or less precise and reproducible methods. Glomerular Filtration Rate (GFR) gives the true function of kidney since its value is directly correlated to functional nephrons quantity. In clinical practice, is recommended to use GFR estimation formulas derived from creatinine. However, values given by these formulas have many intra- and interindividual variations that can complicate the assessment of renal function. In some cases is necessary to have an accurate measurement of GFR. To do this, tracer used must respect several parameters: free glomerular filtration, absence of reabsorption and tubular secretion, absence of pharmacological action, toxicity, metabolism and plasma proteins binding. Isotopic measurement by chromium edetate is the reference method because this radiopharmaceutical drug (RPD) respects all these parameters. However, the supplier laboratory stopped its production line in December 2018. The objective of this work was to research and implement an isotopic measurement technique for GFR in nuclear medicine department of Toulouse University Hospital. The alternative of choice is technetium pentetate. It is an RPD that gathers all the parameters necessary to measure GFR. The technique for measuring GFR with technetium pentetate was validated and compared to reference method in two adults with normal renal function. Subsequently, a retrospective study was conducted in pediatric patients with renal function monitoring by comparing the isotopic measurement of GFR to that estimated by Schwartz formula. These studies allowed us to validate the GFR isotopic measurement technique using technetium pentetate.