



HAL
open science

Arrêt de la production de chrome-51 (51 G) à usage chimique : quels impacts, alternatives et conséquences pour un service de radiopharmacie et médecine nucléaire ?

Juliette Dinet

► To cite this version:

Juliette Dinet. Arrêt de la production de chrome-51 (51 G) à usage chimique : quels impacts, alternatives et conséquences pour un service de radiopharmacie et médecine nucléaire ?. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03213186

HAL Id: dumas-03213186

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03213186v1>

Submitted on 30 Apr 2021

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.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2020

N°

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE
Diplôme d'Etudes Spécialisées de PHARMACIE HOSPITALIÈRE

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 8 avril 2013 tenant lieu de

THÈSE

Pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 7 octobre 2020

Par

DINET Juliette

Née le 06 avril 1992 à Lyon (69003)

Arrêt de la production du chrome-51 (^{51}Cr) à usage clinique : Quels impacts, alternatives et conséquences pour un service de radiopharmacie et de médecine nucléaire ?

Président du jury : **Pr Rémi VARIN**, Pharmacien, PU-PH, CHU de Rouen

Directeur de thèse : **Dr Pierre BOHN**, Radiopharmacien, PH-HDR, Centre Henri Becquerel, Rouen

Membres du jury : **Pr Pierre VERA**, Médecin nucléaire, PU-PH, Centre Henri Becquerel, Rouen

Dr David KRYZA, Radiopharmacien, MCU-PH, Centre Léon Bérard, Lyon

Dr Stéphanie BECKER, Médecin nucléaire, Centre Henri Becquerel, Rouen

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN :

Professeur Benoît VEBER

ASSESEURS :

Professeur Loïc FAVENNEC

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie

Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO-MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB Mme	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Cécile CORBIERE Mme Nathalie DOURMAP	Biochimie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER Mr	Pharmacologie
Gilles GARGALA (MCU-PH) Mme Nejla EL	Pharmacologie
GHARBI-HAMZA Mme Marie-Laure GROULT	Parasitologie
	Chimie analytique
	Botanique

Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel MOUHJIR	Parasitologie
M. Maxime GRAND	Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
------------------------	----------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

CB - Centre Henri Becquerel

CRMPPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

SJ - Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

Tables des matières

Enseignants universitaires 2019-2020	2
Remerciements	12
Tables des matières.....	15
INTRODUCTION	16
1 ^{ière} PARTIE METHODES DE REMPLACEMENT	18
Arrêt de production du chrome-51 (⁵¹ Cr) à usage clinique : quelles alternatives possibles pour les services de radiopharmacie et de médecine nucléaire ? Annales Pharmaceutiques Françaises (2020)	19
The added value of clinical radiopharmacists in nuclear medicine: The example of glomerular filtration rate assessment in kidney donors. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (2020)	29
Letter to the Editor, Red cell volume measurement: using technetium as a replacement for chromium. Nuclear Medicine Communications (2020)	37
2 ^{ième} PARTIE SERVICE RENDU	41
Débit filtration glomérulaire : Etude rétrospective des résultats dans le service de soins de néphrologie	42
Volume globulaire : Case report	44
CONCLUSION	46
SERMENT DE GALIEN	71
Annexes	47
References	70
Résumé	70

INTRODUCTION

En octobre 2018, le laboratoire GE-Healthcare® a annoncé la fermeture de sa chaîne de production à Amersham au Royaume- Uni, provoquant ainsi l'arrêt de commercialisation du chrome-51.

La raison la plus probable était une baisse de rentabilité de son usine de fabrication du radionucléide sous forme de chromate ($^{51}\text{CrO}_4^-$) de sodium et d'édétate de chrome (EDTA- ^{51}Cr). Il s'agissait de l'unique unité de fabrication en Europe du radionucléide (chrome-51) ayant un statut de médicament radiopharmaceutique c'est-à-dire directement injectable à l'Homme.

Le Chrome-51 est un radionucléide ayant une période radioactive de 27,7 jours. Sa désintégration s'accompagne par l'émission d'électrons, des rayonnements X (raie principale à 5 keV) et des rayonnements γ (raie principale à 320 keV). Il est utilisé en médecine nucléaire puisqu'il possède différentes indications diagnostiques.

Tout d'abord en hématologie, où le chrome-51 sous forme de chromate peut être utilisé pour le marquage radioactif *ex vivo* des hématies afin de déterminer le volume total circulant. Cet examen peut permettre le diagnostic de polyglobulies ou de « pseudo-anémie » pouvant survenir suite à une expansion du volume plasmatique. Il s'agit d'ailleurs de la méthode référente selon le Comité International de Standardisation en Hématologie (ICSH) [1].

Il peut également permettre d'estimer la durée de vie des érythrocytes dans la recherche d'hémoglobinopathie, d'anémie hémolytiques ou chez des patients ayant eu une réaction transfusionnelle chez lesquels il est nécessaire d'évaluer le besoin en transfusion sanguine.

Enfin, les hématies marquées au chrome-51 peuvent révéler la présence de séquestrations cellulaires chez des patients atteints d'hémolyse chronique ou de purpura thrombocytopenique idiopathique [2,3].

Sous forme d'édétate, le chrome-51 est l'un des médicaments radiopharmaceutique de référence dans la détermination du débit de filtration glomérulaire (DFG).

En effet, il a été reconnu idéal pour cet examen puisqu'il a démontré sa faible liaison aux protéines plasmatiques, sa filtration glomérulaire quasi-exclusive, sa très faible excrétion par voie extra rénale et sa non réabsorption, sa clairance peut donc être assimilée au DFG d'un patient. De plus les activités radioactives administrées au patient ont été prouvées non toxique.

Ainsi, en néphrologie, il est employé comme méthode de référence dans l'évaluation fonctionnelle du débit de filtration glomérulaire d'un donneur vivant pour une transplantation rénale.

Mais, du fait de l'arrêt de la chaîne de production par le laboratoire et de la non disponibilité d'autres produits radiopharmaceutiques à base de chrome-51, nous avons dû mettre en place de nouvelles méthodes de mesures isotopiques. En effet, devant l'importance de maintenir les examens, il a été nécessaire de devoir proposer aux cliniciens, notamment aux médecins nucléaires, de nouvelles méthodes de marquage afin de substituer celles utilisant le chrome-51

Afin de choisir le médicament radiopharmaceutique (MRP) le mieux adapté, nous avons effectué une analyse des données scientifiques disponibles, une analyse de la littérature, ainsi qu'un état des lieux des différentes techniques isotopiques existantes en France en interrogeant différents centres réalisant eux aussi ces examens (Lyon, Nantes et Bordeaux).

Le but de ce travail a été d'étudier le remplacement du chrome-51 dans les différentes indications citées précédemment afin de maintenir une qualité d'examen aux professionnels et un service rendu au patient. Il est structuré en deux temps.

Le premier concerne la présentation de la mise en œuvre des techniques de remplacement concernant l'estimation des débits de filtrations glomérulaires et l'estimation des volumes globulaires. Cette première partie de la thèse a fait l'objet de publications dans des revues nationales et internationales avec comité de lecture.

Le second présente un intérêt actuel et concret dans nos recherches et travaux concernant le service rendu aux patients de nos nouvelles techniques.

En effet, la qualité de la prise en charge doit être globale et ne pas s'arrêter *stricto sensu* à de nouvelles procédures sans prendre en compte l'accompagnement et le potentiel bénéfique aux patients et aux personnels médicaux.

1^{ière} PARTIE

METHODES DE REMPLACEMENT

1^{ière} publication

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

Annales Pharmaceutiques Françaises

2^{ième} publication

The added value of clinical radiopharmacists in nuclear medicine: The example of glomerular filtration rate assessment in kidney donors.

Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics

3^{ième} publication

Letter to the Editor, Red cell volume measurement: using technetium as a replacement for chromium.

Nuclear Medicine Communications

Arrêt de production du chrome-51 (^{51}Cr) à usage clinique : quelles alternatives possibles pour les services de radiopharmacie et de médecine nucléaire ?
Annales Pharmaceutiques Françaises (2020) ^[4]

Cet article met en lumière le premier thème de ce travail car il présente les nouvelles procédures mises en place au sein de notre service de médecine nucléaire. Les techniques qu'il présente ont été évaluées et validées sur différents paramètres afin de connaître leurs faisabilités, leurs reproductibilités et leurs précisions.

Nous avons ensuite mis au point les modalités pratiques, rédigé les modes opératoires et les fiches techniques correspondants aux deux examens qui utilisaient le radionucléide chrome-51.

Concernant la mise au point de la technique de mesure isotopique du DFG, nous avons remplacé l'EDTA marqué au chrome-51 par du DTPA marqué au Technetium-99m. Ce radionucléide a également l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication. La dose administrée est de 111 MBq et les prélèvements s'effectuent à 90 min, 120 min, 150 min et 180min post-injection. Le protocole établi et la fiche technique sont disponibles en *Annexe 1*

En ce qui concerne la technique de mesure isotopique de la volémie nous avons remplacé le chromate ($^{51}\text{CrO}_4^-$) de sodium par du pertechnétate ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) de sodium ayant également l'AMM dans cette indication. Le marquage des hématies se réalise avec une dose de 2,5 MBq. Le protocole établi et la fiche technique sont disponibles en *Annexe 2*

Les tableurs de calculs et de rendu de résultats utilisés avec le chrome-51 ont été mis à jour afin de pouvoir les appliquer à nos nouveaux traceurs. Ils sont disponibles en *Annexe 3 et 4*.

Afin de pouvoir vérifier l'acceptabilité et la comparabilité des résultats obtenus, une analyse prospective des nouvelles données utilisant les nouveaux traceurs, de janvier à décembre 2019 a été effectuée en regard des résultats obtenus l'année précédente.

144 patients ont été inclus dans l'étude. Les résultats obtenus paraissent proches de ceux obtenus avec le chrome-51. En effet, on n'observe aucune différence significative entre les méthodes dans l'évaluation de la fonction rénale ($p= 0,355$) ni dans la détermination des volumes globulaires ($p= 0.148$).

Cette étude, publiée en Janvier 2020 dans les Annales Pharmaceutiques Françaises, a démontré une cohérence et une qualité des résultats obtenus suite à l'implémentation des nouveaux traceurs isotopiques disponibles sur le marché. Sa publication offre un partage et une mise à disposition des nouvelles techniques à la communauté scientifique et aux autres établissements de santé.



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

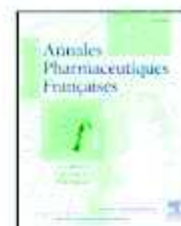
ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL



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

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

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

^a Centre Henri-Becquerel, 76038 Rouen cedex, France

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

Reçu le 26 juillet 2019 ; accepté le 13 janvier 2020

HIGHLIGHTS

- Rupture d'approvisionnement en chrome-51 dans les services de médecine nucléaire.
- Nécessité de remplacer les examens utilisant le chrome-51 par d'autres tout en maintenant une qualité optimale pour le suivi des patients.
- Étude comparative avant et après implémentation des nouvelles techniques pour s'assurer de la cohérence et de la qualité des résultats.
- Mise à disposition des procédures pour la communauté.

MOTS CLÉS

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

Résumé

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

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pierre.bohn@chb.unircancer.fr (P. Bohn).

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

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

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

© 2020 Académie Nationale de Pharmacie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Radiopharmacy;
Chrom-51;
glomerular filtration
rate;
blood volume

Summary

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

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

Results. – One hundred and forty-four patients were included in the study. Forty-two EDTA-⁵¹Cr and 30 DTPA-^{99m}Tc exams were conducted and compared. There were no significant differences between the methods used to assess renal function ($P=0,355$). For the determination of blood cell and plasma volumes, 47 tests with ⁵¹Cr and ¹²⁵I and 25 tests with ^{99m}Tc and ¹²⁵I were performed and compared. There were no significant differences in the determination of total ($P=0,325$) and globular ($P=0,148$) volumes.

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

© 2020 Académie Nationale de Pharmacie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

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

aucune. Elles ont donc un impact sur l'ensemble des professionnels de santé qui se retrouvent parfois démunis face à un examen très important à réaliser.

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

Pour citer cet article : Dinet J, et al. Arrêt de production du chrome-51 (⁵¹Cr) à usage clinique : quelles alternatives possibles pour les services de radiopharmacie et de médecine nucléaire ? Ann Pharm Fr (2020), <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2020.01.006>

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

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

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

Le chrome-51 ne peut plus être administré directement à un patient puisqu'il a perdu son statut de médicament radiopharmaceutique. De ce fait, l'objectif principal de cette étude est la mise en place de protocoles alternatifs pour les examens de débit de filtration glomérulaire et de volume globulaire grâce à un autre radioélément ayant l'autorisation de mise sur le marché en France.

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

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

Méthodes

Afin d'alimenter une réflexion approfondie sur ces protocoles, nous avons réalisé une recherche bibliographique sur

le sujet du remplacement du chrome-51 par le technétium-99m et sur les potentielles alternatives existantes et réalisables au sein d'un service de médecine nucléaire.

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

Débit de filtration glomérulaire

Les techniques de clairance plasmatiques isotopiques sont fondées sur l'hypothèse que le traceur est éliminé exclusivement par le rein. De nombreuses études contrôlées ont démontrées que le chrome-51 avait une excellente corrélation à la mesure du DFG par l'inuline, technique de référence [10,11]. Ainsi on peut mesurer la filtration de ce dernier en mesurant sa disparition du plasma.

Ancienne procédure à l'EDTA et ^{51}Cr

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

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

Nouvelle procédure au DTPA $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Un autre radiopharmaceutique est excrété de manière quasi-exclusive par filtration glomérulaire. Il s'agit du diéthylène-triamine-pentétate marqué au technétium-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA) [12–14].

On prélève une dose d'activité égale à 111 MBq de solution DTPA- $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Une activité de référence connue est réalisée pour faire un standard. Le patient est mis sous caméra afin de lancer l'acquisition simultanée des images scintigraphiques. On injecte la solution préparée puis on procède aux prélèvements à des temps déterminés à 90 min, 120 min, 150 min et 180 min post-injection. Le comptage des échantillons est réalisé après le dernier prélèvement et on remplit la feuille de calcul afin de déterminer les différents paramètres cinétiques évoqués précédemment.

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

Volume Globulaire

Le volume sanguin total est la somme du volume globulaire qui est le volume occupé par les hématies et du volume plasmatique. Il est possible de le déterminer grâce à une technique de dilution isotopique utilisant les érythrocytes du patient. On réinjecte alors une activité déterminée et connue dans les hématies et le plasma qui va se diluer et s'homogénéiser dans la circulation sanguine. On déduira le

Pour citer cet article : Dinet J, et al. Arrêt de production du chrome-51 (^{51}Cr) a usage clinique : quelles alternatives possibles pour les services de radiopharmacie et de médecine nucléaire ? Ann Pharm Fr (2020), <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2020.01.006>

volume des deux compartiments (globulaire et plasmatique) après prélèvement et détermination de la radioactivité présente dans un volume connu d'hématies et de plasma.

Ancienne procédure au ^{51}Cr et ^{125}I

Après prélèvement sanguin du patient, on réalise une centrifugation afin de séparer le plasma des hématies. On marque le plasma par 55,5 kBq de sérumalbumine- ^{125}I et par 740 à 925 kBq de $^{51}\text{CrO}_4\text{Na}$ pour les hématies. On laisse incubé pendant 30 minutes. On réalise en parallèle des solutions de référence nommées DVP (Dilution Volume Plasmatique) et DVG (Dilution Volume Globulaire). On détermine au préalable les différents volumes à réinjecter. Les prélèvements sanguins du patient ont lieu à 10, 20 et 30 minutes après la réinjection. Enfin, on réalise le comptage des échantillons à J_0 pour le chrome-51 et l'iode-125.

Nouvelle procédure au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ et ^{125}I

Il est possible de réaliser le radiomarquage des érythrocytes par le pertechnétate de sodium ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4\text{Na}$) en remplacement du $^{51}\text{CrO}_4\text{Na}$.

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

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

Patients

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

Opérateurs

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

Analyse statistique

Des analyses statistiques ont été effectuées afin d'évaluer la qualité des nouvelles procédures. La comparaison des

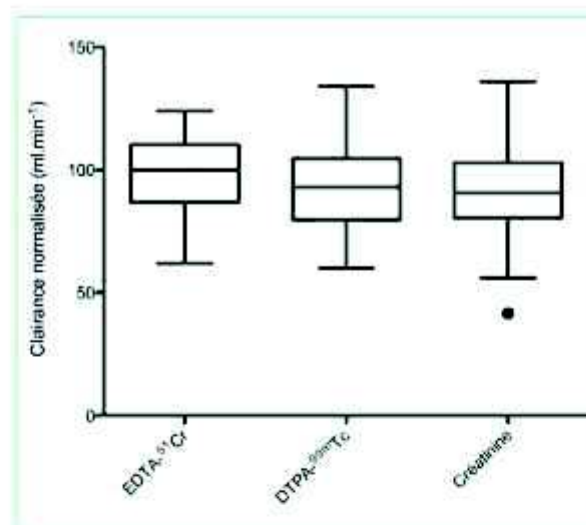


Figure 1. Comparaison de la clairance rénale estimée par les méthodes isotopiques et la créatinine chez 145 patients. La clairance a été normalisée pour une surface corporelle de $1,73\text{ m}^2$. Les deux méthodes employant des radionucléides sont corrélées entre elles et avec la clairance de la créatinine.

Comparison of renal clearance estimated by isotopic methods and creatinine in 145 patients. Clearance was normalized for a body surface area of 1.73 m^2 . Both methods using radionuclides are correlated with each other and with creatinine clearance.

résultats issus des deux populations a été réalisée à l'aide d'un test de Fischer afin de vérifier l'hypothèse d'une distribution gaussienne. Si l'hypothèse est vérifiée, alors le test t de Student permet de comparer les mesures d'une variable quantitative effectuées sur deux groupes de sujets indépendants définis par les modalités de la variable qualitative.

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

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

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

Résultats

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

Débit de filtration Glomérulaire

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

Pour citer cet article : Dinet J, et al. Arrêt de production du chrome-51 (^{51}Cr) à usage clinique : quelles alternatives possibles pour les services de radiopharmacie et de médecine nucléaire ? Ann Pharm Fr (2020), <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2020.01.006>

Ancienne procédure à l'EDTA et ^{51}Cr

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

Les mesures ont permis de diagnostiquer une insuffisance rénale avec $\text{DFG} < 90 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ chez 13 patients soit dans 31 % des cas. Le reste des patients obtient un DFG dans la norme c'est à dire $\geq 90 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. En revanche, aucun patient ne présente une insuffisance rénale $\leq 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$.

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

Nouvelle procédure au DTPA $^{99\text{m}}\text{Tc}$

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

Les mesures ont permis de diagnostiquer une insuffisance rénale avec $\text{DFG} < 90 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ chez 10 patients soit dans 33 % des cas. Un patient présente une insuffisance rénale $\leq 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Le reste des patients obtient un DFG dans la norme c'est à dire $\geq 90 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$.

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

Comparaison des deux méthodes

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

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

Volume Globulaire

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

Ancienne procédure au ^{51}Cr et ^{125}I

Douze femmes et 35 hommes ont été recrutés dans ce bras de l'étude avec une moyenne d'âge de 64 ans. Le volume total moyen mesuré est de 4928 ml, avec un écart type

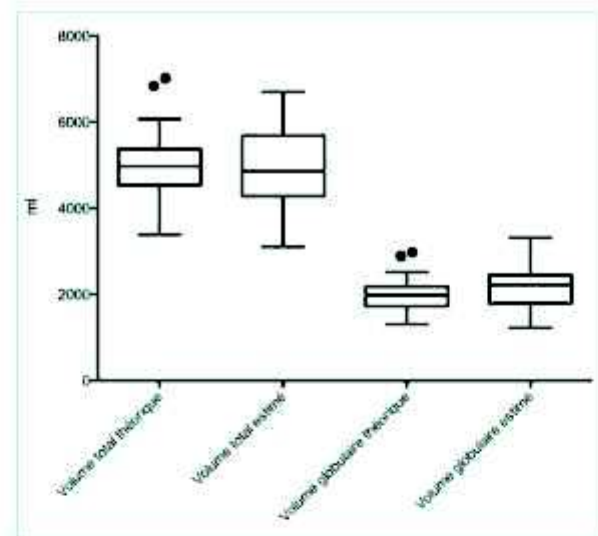


Figure 2. Détermination des volumes globulaires par le chrome-51 et totaux chez 47 patients. Les volumes sont exprimés en ml. Assessment of red-cell volumes by use of chromium-51 and total volumes in 47 patients. Volumes are expressed in ml.

de 882 ml [95 % CI : 4009,1–5167,0]. Les mesures avec le chrome-51 ont permis d'obtenir un volume globulaire moyen de 2150,1 ml avec un écart type de 453,5 ml [95 % CI : 2017,0–2283,2].

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

Nouvelle procédure au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ et ^{125}I

Neuf femmes et 16 hommes ont été recrutés dans ce bras de l'étude avec une moyenne d'âge de 55,8 ans. Le volume total moyen mesuré est de 5162,3 ml, avec un écart type de 1083,5 ml [95 % CI : 4715,0–5609,5]. Les mesures avec le technétium-99 m ont permis d'obtenir un volume globulaire moyen de 2334,8 ml avec un écart type de 605,1 ml [95 % CI : 2085,0–2584,6].

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

Comparaison des deux méthodes

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

Dans un second temps, grâce à l'acceptation des hypothèses d'égalités nous avons pu comparer les différentes moyennes obtenues à l'aide du test de Student. Nous retrouvons qu'il n'existe aucune différence significative

Pour citer cet article : Dinet J, et al. Arrêt de production du chrome-51 (^{51}Cr) à usage clinique : quelles alternatives possibles pour les services de radiopharmacie et de médecine nucléaire ? Ann Pharm Fr (2020), <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2020.01.006>

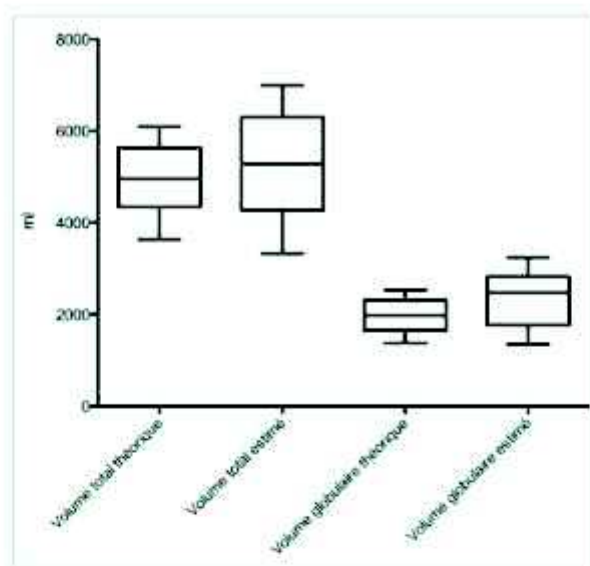


Figure 3. Détermination des volumes globulaires par le technétium-99 m et totaux chez 25 patients. Les volumes sont exprimés en ml.

Assessment of red-cell volumes by use of technetium-99 m and total volumes in 25 patients. Volumes are expressed in ml.

concernant la détermination du volume total ($p=0,325$) et du volume globulaire ($p=0,148$) par le chrome-51 ou le technétium-99 m.

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

La comparaison entre les volumes plasmatiques évalués par la méthode isotopique employant la sérumalbumine marquée à l'iode-125 ($n=72$) et l'hématocrite obtenu par les laboratoires de biologie chez les mêmes patients montre une différence significative ($p < 0,0001$). Le volume plasmatique estimé par l'hématocrite était de 2968,6 ml avec un écart-type de 388,1 ml (erreur type de la moyenne : 45 ml) tandis que celui obtenu par la méthode isotopique était de 2795,1 ml avec un écart-type de 536,3 ml (erreur type de la moyenne : 63 ml). Ceci montre que les patients soumis à un examen de volume sanguin sont pathologiques comparativement à une normale (Fig. 4).

Discussion

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

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

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

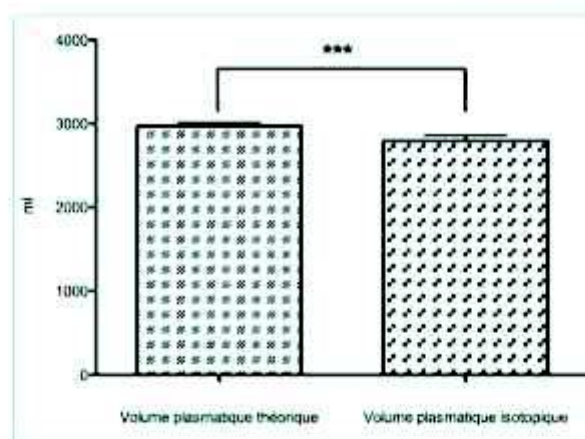


Figure 4. Détermination des volumes plasmatiques chez 72 patients. Les volumes avec erreur type de la moyenne sont exprimés en ml. La méthode par estimation de l'hématocrite donne des résultats significativement supérieurs à la méthode isotopique signifiant la pathologie des patients.

Determination of plasma volumes in 72 patients. Volumes and S.E.M are expressed in ml. The hematocrit estimation method gives significantly larger results than the isotopic method highlighting the pathology of patients.

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

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

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

Nous avons réalisé les examens en 4 prélèvements sur 3 heures pour pouvoir tracer la droite d'interception avec un coefficient de détermination supérieur ou égal à 0,99. Nous avons évité de recourir à la technique en un seul prélèvement, bien que plus rapide, du fait d'absence de contrôle qualité sur la mesure et donc du risque d'erreur important [21]. Toutefois, cette dernière technique est reprise dans les lignes directrices anglaises pour les patients ne présentant pas de troisième compartiment comme une ascite par exemple [22].

Nous montrons dans cette étude que les résultats obtenus avec le DTPA-^{99m}Tc sont comparables avec la méthode

Pour citer cet article : Dinet J, et al. Arrêt de production du chrome-51 (⁵¹Cr) à usage clinique : quelles alternatives possibles pour les services de radiopharmacie et de médecine nucléaire ? Ann Pharm Fr (2020), <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2020.01.006>

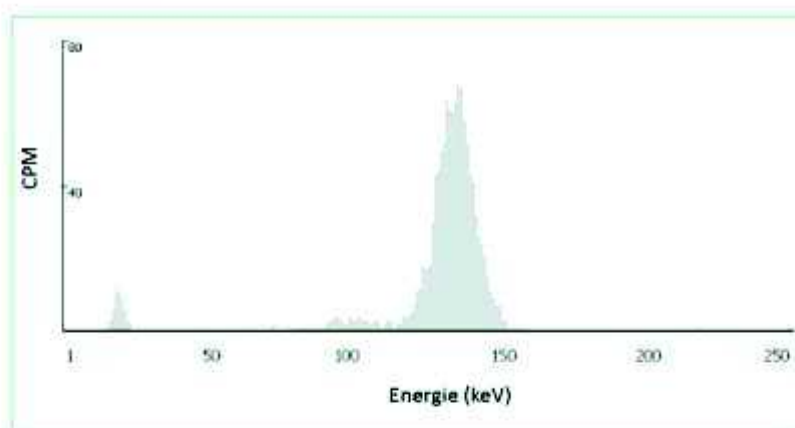


Figure 5. Spectre énergétique du technétium-99m obtenu sur un compteur à scintillations Wallac 2480. On observe l'émission X à 18 keV et le pic gamma principal à 140 keV.
Energy spectrum of technetium-99m with the Wallac 2480scintillation counter. We observe the X peak at 18 keV and the main gamma peak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

utilisant l'EDTA-⁵¹Cr avec l'absence de différence significative ($p = 0,355$). Les procédures d'administration concernant la détermination de la clairance rénale sont analogues en termes de durée.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Conclusion

L'étude réalisée afin d'étudier les nouveaux protocoles mis en œuvre suite à l'arrêt de commercialisation du chrome-51 à usage clinique, permet de mettre en lumière l'absence de différences significatives entre les résultats obtenus auparavant avec les anciennes méthodes dans notre hôpital.

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

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

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

Remerciements

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

Pour citer cet article : Dinet J, et al. Arrêt de production du chrome-51 (⁵¹Cr) à usage clinique : quelles alternatives possibles pour les services de radiopharmacie et de médecine nucléaire ? *Ann Pharm Fr* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2020.01.006>

Déclaration de liens d'intérêts

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

Annexe A. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2020.01.006>.

Références

- [1] Ruptures de stock des médicaments Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments>. [Consulté le 25 juillet 2019].
- [2] Astier A. Penuries de médicaments: un problème qui s'aggrave. *Ann Pharm Fr* 2011;69(5):241–2.
- [3] Courrier de GE Healthcare destiné aux professionnels de santé du 22 octobre 2018, référence MF-18/113, informant de l'arrêt de commercialisation du chrome-51 à usage clinique en décembre 2018.
- [4] Ebaugh Jr FG, Emerson CP, Ross JF. The use of radioactive chromium-51 as an erythrocyte tagging agent for the determination of red cell survival in vivo. *J Clin Invest* 1953;32(12):1260–76.
- [5] Morrison PL, Veall N. The use of the isotope ⁵¹Cr as a label for red cells. *Br J Haematol* 1955;1(1):62–74.
- [6] Hourmant M. Evaluation du donneur vivant et critères de sélection. *Nephrol Ther* 2009;4(1):63–6.
- [7] Delahaye P, Chapelle JP, Ferir AM, Gielen J, Krzesinski JM, et al. La mesure du débit de filtration glomérulaire en clinique quotidienne. *Rev Med Liege* 2003;58(2):95–100.
- [8] Chromium-51 Radionuclide, 1mCi, EDTA Complex in 0,005M EDTA (pH 7.0), Perkin Elmer, Disponible sur: <https://www.perkinelmer.com/fr/Product/chromium-51-radionuclide-nez147001mc> [Consulté le 18 juillet 2019].
- [9] Themeli M, Kloss CC, Ciriello G, Fedorov VD, Perna F, et al. Generation of tumor-targeted human T lymphocytes from induced pluripotent stem cells for cancer therapy. *Nat Biotechnol* 2013;31(10):928–33.
- [10] Chantler C, Garnett ES, Parsons V, Veall N. Glomerular filtration rate measurement in man by the single injection methods using ⁵¹Cr-EDTA. *Clin Sci* 1969;37(1):169–80.
- [11] Stacy BB, Thorburn GD. Chromium-51 ethylenediaminetetraacetate for estimation of glomerular filtration rate. *Science* 1966;152(3725):1076–7.
- [12] Hilton AJ, Mistry RD, Maisey MW. ^{99m}Tc-DTPA for the measurement of glomerular filtration rate. *Br J Radiol* 1976;49(585):794–6.
- [13] Huttunen K, Huttunen NR, Koivula A, Ahonen A, Puukka R. ^{99m}Tc-DTPA a useful clinical tool for the measurement of glomerular filtration rate. *Scand J Urol Nephrol* 1982;16(3):237–41.
- [14] Rehling M, et al. Simultaneous measurement of renal clearance and plasma clearance of ^{99m}Tc-labelled diethylenetriaminepenta-acetate, ⁵¹Cr-labelled ethylenediaminetetra-acetate and inulin in man. *Clin Sci (Lond)* 1984;66(5):613–9.
- [15] Pearson TC, Guthrie DL, Simpson J, Chinn S, Barosi G, et al. Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in adults: Expert Panel on Radionuclides of the International Council for Standardization in Haematology. *Br J Haematol* 1995;89(4):748–56.
- [16] Taylor AT. Radionuclides in nephrology, part 1: Radiopharmaceuticals, quality control, and quantitative indices. *J Nucl Med* 2014;55(4):608–15.
- [17] Carlsen JE, Møller ML, Lund JO, Trap-Jensen J. Comparison of four commercial Tc-99m (Sn) DTPA preparations used for the measurement of glomerular filtration rate: concise communication. *J Nucl Med* 1980;21(2):126–9.
- [18] Mårtensson J, Gruth S, Rehling M, Graf M. Chromium-51-EDTA clearance in adults with a single-plasma sample. *J Nucl Med* 1998;39(12):2131–7.
- [19] Soven I, Berg UB, Björk J, Elinder CG, Grubb A, et al. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2014;64(3):411–24.
- [20] Anonyme. Guide pour la rédaction de protocoles pour les mesures de clairances rénales glomérulaires. *Médecine Nucléaire* 2008;32(12):635–42.
- [21] Holness JL, Fleming JS, Chirehwa MT, Warwick JM. Propagation of measurement errors in glomerular filtration rate determination: a comparison of slope-intercept, single-sample and slope-only methods. *Nucl Med Commun* 2019;40(4):333–42.
- [22] Clinical Guideline for the measurement of glomerular filtration rate (GFR) using plasma sampling. British Nuclear Medicine Society; 2018. Disponible sur: https://cdn.ymaws.com/www.bnms.org.uk/resource/resmgr/guidelines/bnms_gfr_guidelines_in_bnms.pdf. [consulté le 24 juillet 2019].
- [23] Srivastava SC, Chervu LR. Radionuclide-labeled red blood cells: current status and future prospects. *Semin Nucl Med* 1984;14(2):68–82.
- [24] Kelly MJ, Cowie AR, Antoniaio A, Barton H, Kalif V. An assessment of factors which influence the effectiveness of the modified in vivo technetium-99m-erythrocyte labeling technique in clinical use. *J Nucl Med* 1992;33(12):2222–5.
- [25] Anonymous. Recommended methods for measurement of red cell and plasma volume: International Committee for Standardization in Haematology. *J Nucl Med* 1980;21(8):793–800.
- [26] Margouleff D. Blood volume determination, a nuclear medicine test in evolution. *Clin Nucl Med* 2013;38(7):534–7.

Pour citer cet article : Dinet J, et al. Arrêt de production du chrome-51 (⁵¹Cr) à usage clinique : quelles alternatives possibles pour les services de radiopharmacie et de médecine nucléaire ? *Ann Pharm Fr* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2020.01.006>

The added value of clinical radiopharmacists in nuclear medicine: The example of glomerular filtration rate assessment in kidney donors. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (2020) [5]

Grâce à l'examen d'évaluation de la fonction rénale, une nouvelle étude a pu être menée grâce à l'apport de nouvelles données complémentaires.

Dans un premier temps nous avons souhaité étudier la corrélation qu'il pouvait exister entre le DFG estimé et celui mesuré.

En effet, l'estimation du DFG peut se réaliser grâce à plusieurs formules mathématiques, 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*). Elles utilisent toutes les trois une valeur endogène : la créatinine.

En revanche, si l'on souhaite déterminer le DFG le plus précisément possible, il est recommandé de le mesurer en utilisant un marqueur exogène qui peut être un marqueur radioactif tel que le chrome-51 ou le Technetium-99m.

CKD-EPI et MDRD ont été utilisés dans cette étude afin d'estimer mathématiquement la clairance de nos patients afin de les analyser et de les comparer aux clairances mesurées.

Concernant la méthode utilisant le nouveau traceur (DTPA-^{99m}Tc), la comparaison des résultats estimés obtenus par CKD-EPI n'a montré aucune sur- ou sous-estimation du DFG. De même pour l'analyse de la dispersion des résidus (Bland-Altman).

En revanche avec l'ancienne méthode utilisant l'EDTA-⁵¹Cr, on observe une sous-estimation des valeurs pour les résultats estimés par CKD-EPI supérieurs à 110 mL.min⁻¹. Cela peut expliquer le résultat obtenu avec un coefficient de corrélation plus faible pour cette dernière méthode : 0,63 contre 0,73 avec la nouvelle méthode (DTPA-^{99m}Tc).

Un point important étudié est la radioprotection du patient avec ce nouveau protocole. En effet, elle peut être définie comme un ensemble de mesures mis en œuvre dans le but de protéger les personnes exposées aux effets néfastes, potentiels ou reconnus des rayonnements ionisants.

Pour un patient, elle doit respecter deux principes fondamentaux :

- Le principe de justification : Le bénéfice apporté par l'examen doit être supérieur au risque qu'il est susceptible d'entraîner.
- Le principe d'optimisation : Lors d'une imagerie diagnostique ce principe impose de maintenir une dose délivrée au niveau le plus faible possible qui soit compatible avec l'obtention d'une information de qualité.

Une des grandeurs permettant d'évaluer l'exposition d'une personne à un rayonnement est la dose efficace. C'est pourquoi il est primordial de l'estimer lors d'un examen utilisant un médicament radiopharmaceutique.

Dans cette étude, la dose efficace reçue par un adulte a été estimée au regard de la dose administrée. Elle est estimée à 1,06 mSv lors de l'examen utilisant le couple EDTA-⁵¹Cr / DMSA-^{99m}Tc et à 0,54 mSv lors du nouvel examen utilisant de DTPA-^{99m}Tc.

On constate donc que l'utilisation du nouveau traceur chez les patients est plus bénéfique en termes de radioprotection.

Enfin, nous avons voulu connaître le surcoût éventuel occasionné par l'arrêt de la production du chrome-51. Pour cela les coûts directs et indirects ont été évalués et comparés aux anciens. On obtient à nouveau un avantage du nouveau traceur avec un coût estimé par examen à 296,61 euros (DTPA-^{99m}Tc) contre 420,99 euros (EDTA-⁵¹Cr / DMSA-^{99m}Tc)

Cet article, publié en Juin 2020 dans le *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* permet de mettre en lumière les avantages de la nouvelle procédure au DTPA-^{99m}Tc.

The added value of clinical radiopharmacists in nuclear medicine: The example of glomerular filtration rate assessment in kidney donors

Juliette Dinet PharmD¹ | Stéphanie Becker MD, PhD^{1,2} | Joseph Le Cloirec MD¹ | Pierre Bohn PharmD, PhD^{1,2}

¹Département d'Imagerie, Centre Henri Becquerel, Rouen, France

²LITIS-QuantIF-EA4106, IRIB, Université de Rouen, Rouen, France

Correspondence

Pierre Bohn, Département d'Imagerie, Centre Henri Becquerel, Rouen, France.
Email: pierre.bohn@chb.unicancer.fr

Abstract

What is known and objectives: In Europe, the pharmaceutical supply of chromium-51 has been stopped. However, this isotope is necessary for the evaluation of glomerular filtration rates. It is possible to replace it with technetium-99m, but the validation of this change in the measurement method must be carried out.

Methods: A retrospective analysis of chromium-51 data from January 2018 to January 2019 was performed, followed by a study from January 2019 to January 2020 using the technetium tracer. The patients were different in the both study groups, and none had an eGFR below 50 mL min⁻¹. A cost analysis was performed. Patient exposure to ionizing radiation was studied for both methods.

Results and discussion: Seventy-eight patients were included in the study. In total, 42 EDTA-⁵¹Cr and 36 DTPA-^{99m}Tc examinations were conducted and compared. There were no significant differences between the methods used to assess renal function ($P = .351$). The results of cost analysis and patient radiation exposure were in favour of DTPA-^{99m}Tc examinations.

What is new and conclusion: Within the limitations of a retrospective study of two patient cohorts, there was no significant difference between the results obtained with chromium-51 and technetium-99m tracers. In addition, with the use of DTPA-^{99m}Tc, operating costs and patient exposure to ionizing radiation were reduced, and clinical activity was maintained for the patients' benefit. Radiopharmacists are able to react quickly to supply contingencies, reduce operating costs and maintain the quality of medical examinations.

KEYWORDS

glomerular filtration rate, nuclear medicine, radiopharmacy

1 | INTRODUCTION

Radiopharmacy is not spared from the discontinuation of certain pharmaceuticals. Such pharmaceutical supply disruptions may be detrimental to the quality and safety of patient care. The clinical impact may be minor if the drug has many therapeutic alternatives on

the market. On the other hand, it may become major when there are none.¹ These disruptions have an impact on all healthcare professionals, who sometimes find themselves helpless when faced with a very important examination that needs the drug to be carried out. In October 2018, nuclear medicine departments were informed that chromium-51 edetate would cease to be available on the market.

This discontinuation, due to the closure of the chromium-51 production line by the GE Healthcare® laboratory, has not been without consequences for nuclear medicine departments.

In nephrology, chromium-51 edetate is used in the functional evaluation of the glomerular filtration rate (GFR) of a living donor before kidney transplantation. It is a non-invasive, physio-functional isotope exploration technique of clinical and forensic interest.^{2,3} The principle of this technique is presented in Figure 1. Therefore, the main objective of this study was to set up alternative protocols for glomerular filtration rate using another radioelement with marketing authorization. Indeed, technetium-99m pentetate has marketing authorization for the estimation of the glomerular filtration rate. Nuclear physicians have therefore asked radiopharmacists for practical solutions to ensure the continuity of clinical examinations.

In this study, we present urgent replacement of this robust method using chromium-51 (which undergoes little or no hepatic metabolism that could affect the estimation of glomerular filtration rates) used in nuclear medicine departments following a rapid withdrawal. Unfortunately, this meant that we were unable to compare results in the same patients, so we had to ensure that patient groups were homogeneous to ensure that the results are relevant.

2 | METHODS

Isotope plasma clearance techniques are based on the assumption that the tracer is eliminated exclusively by the kidney. Numerous controlled studies have demonstrated that the results of the chromium-51 method have an excellent correlation with those of the reference technique of inulin measurement of the GFR.^{4,5} DTPA-^{99m}Tc can also be used for the measurement of the GFR.⁶ The filtration of EDTA-⁵¹Cr or DTPA-^{99m}Tc can be measured by measuring its disappearance from the plasma.

The decrease in the blood concentration of EDTA-⁵¹Cr or DTPA-^{99m}Tc mirrors the glomerular filtration rate according to the modified Sapirostein Equations^{7,8}:

$$GFR \cong \frac{Q_0}{\int_0^{\infty} P dt} = \frac{Q_0}{\frac{C1_0}{\lambda_1} + \frac{C2_0}{\lambda_2}} \quad (1)$$

where

GFR is the glomerular filtration rate,

Q₀ is the injected dose,

$\int_0^{\infty} P dt$ is a dual-exponential integration of the plasma disappearance curve,

C₁₀ and C₂₀ are the values of the monoexponential compartment curves of the above dual-exponential disappearance curve at time 0, and

λ₁ and λ₂ are the rate constants of the two monoexponential compartment curves.

In our clinical practice, we simplified this procedure to determine the GFR. Indeed, the first monoexponential can be neglected in healthy patients like kidney donors. So, we can use the simplified Sapirostein equation below.

$$GFR \cong \frac{Q_0}{\int_0^{\infty} P dt} \cong \frac{Q_0}{\frac{C2_0}{\lambda_2}} = \frac{Q_0 \lambda_2}{C2_0} \quad (2)$$

In fact, the value of C₂₀ corresponds to the intercept of the second monoexponential at time 0 (Y₀) on a semi-logarithmic plot.

To use this simplified equation, we have to remove the early plasma counting and begin blood sampling 60 minutes after injection. We plot a four-point plasma disappearance curve. The determination coefficient must be over 0.99; otherwise, we should repeat this measure. This value is proof of the good technical realization and the negligibility of the first monoexponential at these late counting times.

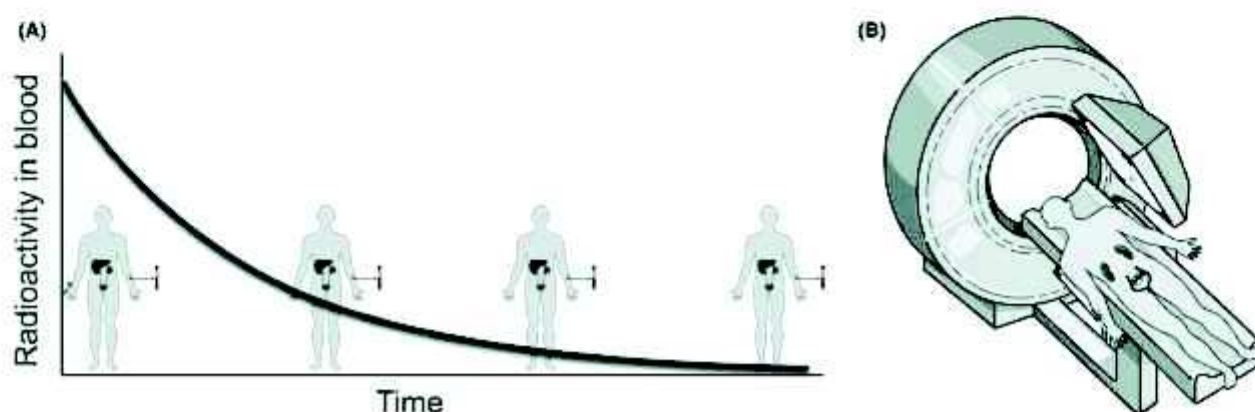


FIGURE 1 A, Radioactivity in blood coming from Tc-99m or Cr-51 was estimated using a scintillation counter. After decay correction, a bi-exponential curve was drawn to reflect the clearance of the tracer. B, When a patient was injected with a radioactive tracer such as DMSA-^{99m}Tc or DTPA-^{99m}Tc, imaging of kidney function was performed using a gamma camera

2.1 | Chromium-51

The radioactivity of EDTA-⁵¹Cr injected into the patient is 4 MBq. The known reference activity was used to make a standard. Samples were taken at times determined beforehand by the physician in charge of the examination, that is 60, 120, 180 and 240 minutes post-injection. This examination was coupled with DMSA-^{99m}Tc scintigraphy to determine which kidney worked the best. The exact time at which the sample is taken must be accurately recorded. Sample counting was performed 48 hours after the DMSA examination using a Wallac 2480 scintillation counter.

A spreadsheet was used to calculate the coefficient of determination and to determine the pharmacokinetic parameters, such as the elimination constant (λ_2 in min^{-1}), the concentration at time $t = 0$ (Y_0 in $\text{CPM}\cdot\text{mL}^{-1}$) and the clearance of EDTA-⁵¹Cr (Cl in $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$) from the patient.

2.2 | Technetium-99m

Another radiopharmaceutical, ^{99m}Tc-pentetate, is excreted almost exclusively by glomerular filtration. DTPA-^{99m}Tc radioactive solution (111 MBq) was injected. The patient was put under a camera in order to start the simultaneous acquisition of scintigraphic images to determine which kidney worked best. The prepared solution was injected, and then, samples were taken at set times at 90, 120, 150 and 180 minutes post-injection. The samples were counted after the last sampling, and the spreadsheet was filled in to determine the various kinetic parameters mentioned above. At the same time, the plasma creatinine concentration in the patient was determined, which allowed the estimation of the GFR (eGFR) by the CKD-EPI equation.

The measurement of GFR by DTPA-^{99m}Tc without urine collection after a single injection can be calculated using an abbreviated model over 3 hours and application of a correction factor of 0.979 to approximate the full characterization of the plasma clearance curve.⁹ We used this method, given by Equation 3.

$$\text{GFR}_{\text{DTPA}} \cong \left(\frac{Q_0 \lambda_2}{C_2} \right)^{0.979} \quad (3)$$

2.3 | Patients

In order to verify whether the new procedures provide acceptable results that are clinically and statistically comparable to the old ones, the acquired data were compared with those of patients who attended consults in 2018. The collection took place over 12 months.

The retrospective analysis concerns the results obtained following the old procedures performed on all patients in 2018 and the new procedures performed in 2019, without a priori or a posteriori selection. All patients were of legal age and came to consults presenting indications of the examination. All of these patients signed a consent form stating that their biological data may be used for scientific purposes anonymously.

2.4 | Staff

All the procedures were carried out in our hospital by people specifically trained with regard to the written procedures.

2.5 | Statistical analyses

Statistical analyses were carried out to assess the quality of the new procedures. Comparison of the results from the two populations was carried out using Fisher's test to test the hypothesis of a Gaussian distribution. If the hypothesis is verified, then Student's *t* test compares the measurements of a quantitative variable made on two groups of independent subjects defined by the modalities of the qualitative variable.

Box and Bland-Altman plots were used to compare the results obtained with both methods against the estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI) and blood creatinine clearance (MDRD).

Confidence intervals were calculated to indicate the accuracy of the measurement, and a *p*-value of < 0.05 was considered statistically significant.

2.6 | Cost analysis

The unit cost of the radiopharmaceutical was estimated as a fraction of the preparation for each patient. Prescription analysis and average preparation times for both the radiopharmacist and nuclear technician were estimated for each procedure. Then, the monitoring cost of the patient after administration and cost of consultation with the nuclear physician were combined to estimate the total cost per patient.

3 | RESULTS AND DISCUSSION

Patients benefiting from the evaluation of their glomerular filtration rate were healthy potential living donors of one of their kidneys. A total of 78 patients were included in the study; 42 glomerular filtration rate evaluations by EDTA-⁵¹Cr were performed in 2018, constituting the first patient group; and 36 glomerular filtration rate evaluations by DTPA-^{99m}Tc were performed in 2019, constituting the second patient group. The results comparing the both groups are presented in Figure 2.

In total, 27 women and 15 men with an average age of 50 years had their glomerular filtration rate (GFR) assessed by EDTA-⁵¹Cr and eGFR (CKD-EPI). The result was a mean GFR of $98.2 \text{ mL}^{-1}\cdot\text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ with a standard deviation of $15.7 \text{ mL}^{-1}\cdot\text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ [95% CI: 93.3-103.1] for these patients. Both determinations of GFR by EDTA-⁵¹Cr and eGFR were correlated ($P < .0001$) with a correlation coefficient of 0.63 ($n = 42$).

A total of 17 women and 19 men with an average age of 50 years had their glomerular filtration rate (GFR) assessed by DTPA-^{99m}Tc and eGFR (CKD-EPI). The result was a mean GFR of $92.2 \text{ mL}^{-1}\cdot\text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$.

$\text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ with a standard deviation of $19.7 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ [95% CI: 85.6–98.9] for these patients. Both determinations of GFR by $\text{DTPA-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ and eGFR were correlated ($P < .0001$) with a correlation coefficient of 0.73 ($n = 36$).

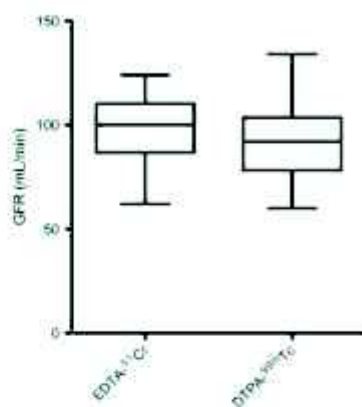


FIGURE 2 Comparison of glomerular filtration rates (GFRs) estimated by isotopic methods in 78 patients. The GFR was normalized for a body surface area of 1.73 m^2 . The two methods using radionuclides were not significantly different

The two isotope methods ($\text{EDTA-}^{51}\text{Cr}$, $n = 42$, and $\text{DTPA-}^{99\text{m}}\text{Tc}$, $n = 36$) were compared. First of all, in order to verify the conditions of validity of Student's *t* test, we performed Fisher's test. Each of the calculations performed proved the equality of the variances. In a second step, thanks to the acceptance of the hypotheses of equality, we were able to compare the different averages obtained from Student's *t* test. We found that there was no significant difference between the chromium-51 and technetium-99m methods of evaluation of the renal function ($P = .351$).

We also analysed renal creatinine clearance results by the MDRD method with the glomerular filtration rate estimated by the CKD-EPI method in 78 patients, since both biological results were available for each. The correlation coefficient was 0.88. The analysis of the dispersion of the residuals showed no over- or underestimation of the GFR values. Similarly, comparison between the GFRs estimated by $\text{DTPA-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ and CKD-EPI in the second group of 36 patients showed no over- or underestimation of the GFR. This was not found for the first group of 42 patients of which the GFR was estimated by $\text{EDTA-}^{51}\text{Cr}$, where underestimation of values appeared for results estimated by CKD-EPI greater than $110 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$. This explains the lower correlation coefficient for the latter method (0.63 vs. 0.73) (Figure 3).

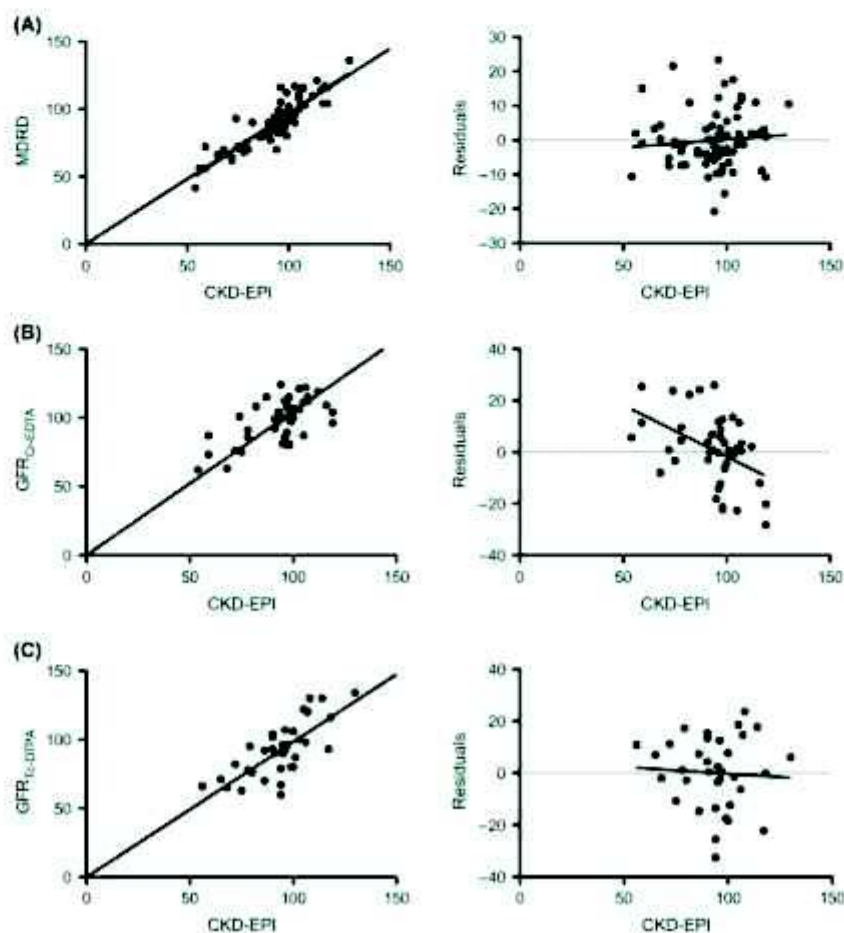


FIGURE 3 A, MDRD and CKD-EPI results were compared in 78 patients. There was a strong correlation. B, In 42 patients who benefited from the estimation of GFR by EDTA, there was a correlation with the results obtained by the CKD-EPI method, but the latter method tended to overestimate GFRs above $110 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$. C, The results were better correlated with those of the DTPA method (36 patients)

The cost analysis showed that the DTPA-^{99m}Tc technique is almost 25% less expensive than the EDTA-⁵¹Cr technique, predominantly due to the radiopharmaceutical cost. These results are presented in Table 1.

The dosimetry is more favourable to DTPA-^{99m}Tc than to EDTA-⁵¹Cr coupled with DMSA-^{99m}Tc. The mean absorbed dose estimates were 0.54 mSv for DTPA-^{99m}Tc and 0.01 mSv for EDTA-⁵¹Cr. In addition, EDTA-⁵¹Cr examination must be completed by an injection of DMSA-^{99m}Tc, which is also irradiating. The total dose became 1.06 mSv after combining the analysis of the renal function (EDTA) and imaging (DMSA). Nevertheless, whatever the technique, we are in the low-dose ionizing radiation range and the patient is only marginally exposed to radiation.

We chose to replace EDTA-⁵¹Cr with DTPA-^{99m}Tc because of the availability of the DTPA kit.¹⁰ Chemically, EDTA-⁵¹Cr and DTPA-^{99m}Tc are stable metal complexes that bind weakly to plasma proteins and are excreted almost completely by glomerular filtration. However, the introduction of new radiopharmaceutical procedures requires that they be consistent with the old ones.

Taylor's review presented the different radiopharmaceuticals used for renal investigations, including DTPA-^{99m}Tc, EDTA-⁵¹Cr and iothalamate,^{12,13} for estimation of the glomerular filtration rate.¹¹ The Carlsen study showed similar results between DTPA-^{99m}Tc and EDTA-⁵¹Cr.¹² Some studies also showed comparable results between the two tracers despite a slightly overestimated DTPA-^{99m}Tc glomerular filtration rate compared to that determined with EDTA-⁵¹Cr.¹³⁻¹⁵ We did not observe this overestimation in our results, probably due to the application of the corrective factor from Russell.⁹ Soveri's meta-analysis suggested that there was not a sufficient level of evidence for the plasma clearance of DTPA-^{99m}Tc assimilated to a glomerular filtration rate tracer, without specifying how the examinations should be performed. This issue may be linked to the weak liver metabolism of DTPA.¹⁶ Moreover, it is necessary to be rigorous in the realization of the technique to avoid the propagation

of measurement errors.¹⁷ However, like in other studies, it was noticed that when the GFR was assessed by DTPA-^{99m}Tc in accordance with the rules the small observed deviations had no relevant clinical impact.^{15,18}

The French guidelines write that in the absence of inulin, a historical tracer withdrawn from the market, radioisotopic methods are the reference methods to be used. The methods we use are consistent with these.³

We carried out the examinations in four blood samples over three hours in order to be able to trace the interception line with a coefficient of determination greater than or equal to 0.99. We avoided using the single-blood-sample technique, even though it is faster, because of the lack of quality control on the measurement and therefore the risk of significant error. We did not validate the method for paediatric patients and patients with renal impairment of <60 mL min⁻¹ 1.73 m⁻² due to our recruitment. In these cases, a change in the renal excretion of DTPA-^{99m}Tc could occur and the calculation method should be adapted. It is noteworthy that it is preferable to use multisample methods in paediatrics, similar to the one described here. Bhatt and al. found that EDTA-⁵¹Cr yielded the same or lower variability than DTPA-^{99m}Tc.¹⁹ We also regret that we were unable to conduct a clinical study in which patients were their own controls due to the rapid discontinuation of chromium-51 tracers.

We showed in this study that the results obtained with DTPA-^{99m}Tc are comparable to those obtained using EDTA-⁵¹Cr with no significant difference ($P = .351$). The administration procedures for determining the GFR are similar in terms of duration. The overall cost of the DTPA-^{99m}Tc technique is much lower than that of EDTA-⁵¹Cr.

4 | CONCLUSION AND WHAT IS NEW?

Despite the limitations of this preliminary study concerning two small separate groups of patients with normal renal function, we

TABLE 1 Cost analysis of both techniques. All costs are per patient, including taxes, in euros

		Glomerular filtration rate and kidney assessment		Glomerular filtration rate and kidney assessment
		EDTA- ⁵¹ Cr	DMSA- ^{99m} Tc	DTPA- ^{99m} Tc
Direct costs	Radiopharmaceutical cost	97.04	31.32	47.42
	Preparation cost	1.30	5.20	5.20
	Injection cost	1.20	1.20	1.20
	Monitoring cost	124.00		93.00
Indirect costs	Camera depreciation	-	53.14	53.14
	Scintillation counter depreciation	11.90	-	11.90
	Patient transportation	45.00		45.00
	Patient wait time*	49.69		39.75
Total		420.99		296.61

*According to the mean salary in France: 1789 € per month

found that the results of the two techniques were similar. The relative differences remain smaller than the individual changes in GFR. These small deviations have no significant clinical impact, since we can still identify the potential kidney donors and exclude the others with conflicting results between eGFR and DTPA-^{99m}Tc GFR.

In this study, we demonstrated the added value of the radiopharmacist in a nuclear medicine department. Indeed, the radiopharmacist was responsible for modifying the techniques so that the nuclear medicine physician could prescribe and interpret the clinical results with confidence. This health professional is able to react quickly to supply contingencies, reduce operating costs and maintain the quality of medical examinations.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are grateful for the technical assistance provided by the nuclear medicine technicians: Ms Foltête, Ms Rousseau, Ms Melo-Ferreira, and Mr Dumouchel.

CONFLICT OF INTEREST

None.

ORCID

Pierre Bohn  <https://orcid.org/0000-0001-8972-9022>

REFERENCES

1. Nonzee NJ, Luu TH. The drug shortage crisis in the united states: impact on cancer pharmaceutical safety. *Cancer Treat Res*. 2019;171:75-92.
2. Fleming JS, Zivanovic MA, Blake GM, Burniston M, Cosgriff PS. British Nuclear Medicine Society. Guidelines for the measurement of glomerular filtration rate using plasma sampling. *Nucl Med Commun*. 2004;25:759-769.
3. Anonymous. Guide pour la rédaction de protocoles pour les mesures de clairances rénales glomérulaires. *Médecine Nucléaire*. 2008;32:635-642.
4. Stacy BD, Thorburn GD. Chromium-51 ethylenediaminetetraacetate for estimation of glomerular filtration rate. *Science*. 1966;152:1076-1077.
5. Chantier C, Garnett ES, Parsons V, Veall N. Glomerular filtration rate measurement in man by the single injection methods using ⁵¹Cr-EDTA. *Clin Sci*. 1969;37:169-180.
6. Hilson AJ, Mistry RD, Maisey MN. ^{99m}Tc-DTPA for the measurement of glomerular filtration rate. *Br J Radiol*. 1976;49:794-796.
7. Sapirstein LA, Vidt DG, Mandel MJ, Hanusek G. Volumes of distribution and clearances of intravenously injected creatinine in the dog. *Am J Physiol*. 1955;181:330-336.
8. Mulligan JS, Blue PW, Hasbargen JA. Methods for measuring GFR with Technetium-99m-DTPA: an analysis of several common methods. *J Nucl Med*. 1990;31:1211-1219.
9. Russell CD, Bischoff PG, Kontzen FN, et al. Measurement of glomerular filtration rate: single injection plasma clearance method without urine collection. *J Nucl Med*. 1985;26:1243-1247.
10. Dinet J, Le Cloirec J, Becker S, Salles A, Bohn P. Discontinuation of Chromium-51 for clinical use: What are the possible alternatives for radiopharmacies and nuclear medicine departments? *Ann Pharm Fr*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2020.01.006>. [Epub ahead of print].
11. Taylor AT. Radionuclides in nephrourology, part 1: Radiopharmaceuticals, quality control, and quantitative indices. *J Nucl Med*. 2014;55:608-615.
12. Carlsen JE, Møller ML, Lund JO, Trap-Jensen J. Comparison of four commercial Tc-99m (Sn) DTPA preparations used for the measurement of glomerular filtration rate: concise communication. *J Nucl Med*. 1980;21:126-129.
13. Fleming JS, Wilkinson J, Oliver RM, et al. Comparison of radionuclide estimation of glomerular filtration rate using technetium 99m diethylenetriaminepentaacetic acid and chromium 51 ethylenediaminetetraacetic acid. *Eur J Nucl Med*. 1991;18:391-395.
14. Biggi A, Viglietti A, Farinelli MC, Bonada C, Camuzzini G. Estimation of glomerular filtration rate using chromium-51 ethylene diamine tetra-acetic acid and technetium-99m diethylene triamine penta-acetic acid. *Eur J Nucl Med*. 1995;22:532-536.
15. McMeekin H, Barnfield M, Wickham F, Burniston M. ^{99m}Tc DTPA vs. ⁵¹Cr EDTA for glomerular filtration rate measurement: is there a systematic difference? *Nucl Med Commun*. 2019;40:1224-1229.
16. Soveri I, Berg UB, Björk J, et al. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2014;64:411-424.
17. Holness JL, Fleming JS, Chirehwa MT, Warwick JM. Propagation of measurement errors in glomerular filtration rate determination: a comparison of slope-intercept, single-sample and slope-only methods. *Nucl Med Commun*. 2019;40:333-342.
18. Reihling M, Møller ML, Thamdrup B, Lund JO, Trap-Jensen J. Simultaneous measurement of renal clearance and plasma clearance of ^{99m}Tc-labelled diethylenetriaminepenta-acetate, ⁵¹Cr-labelled ethylenediaminetetra-acetate and inulin in man. *Clin Sci (Lond)*. 1984;66:613-619.
19. Bhatt MK, Bartlett ML, Mallitt KA, McTaggart S, Ravi Kumar AS. Correlation of various published radionuclide glomerular filtration rate estimation techniques and proposed paediatric normative data. *Nucl Med Commun*. 2011;32:1088-1094.

How to cite this article: Dinet J, Becker S, Le Cloirec J, Bohn P. The added value of clinical radiopharmacists in nuclear medicine: The example of glomerular filtration rate assessment in kidney donors. *J Clin Pharm Ther*. 2020;00:1-6. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13192>

Letter to the Editor, Red cell volume measurement: using technetium as a replacement for chromium. Nuclear Medicine Communications (2020) [6]

En octobre 2019, la revue *Nuclear Medicine Communications* (NMC) a publié un article intitulé « *Red cell volume measurement-using indium as a replacement for chromium* », disponible en *Annexe 5*.

Il s'agit d'une étude publiée par une équipe britannique décrivant une méthode alternative de remplacement au chrome-51 dans le marquage des volumes globulaires.

Dès l'introduction de l'article, ils affirment que le marquage des érythrocytes au ^{99m}Tc n'est pas adapté au prélèvement à 60min. En effet, il ne serait pas suffisamment stable dans le temps en raison d'un taux d'éluion trop élevé des globules rouges. Cela empêcherait ainsi son utilisation chez les patients présentant une splénomégalie.

Or, suite à l'arrêt de commercialisation du chrome-51, nous avons mis au point un protocole où nous marquons les érythrocytes avec ce radionucléide (^{99m}Tc) décrit comme non adapté en suivant les recommandations de l'EANM. [7]

Nous réalisons en moyenne 40 examens par an chez des patients atteints de diverses maladies hématologiques mais également de splénomégalie et nous n'avons jamais constaté ou détecté d'éluion du traceur dans nos prélèvements.

Tableau n°1 : Mesure du relargage de technétium des hématies.

27/05/2020	0,92%
20/06/2020	0,80%
24/06/2020	1,10%
02/07/2020	8,27%
20/07/2020	0,90%
26/08/2020	1,06%
02/09/2020	1,10%

Cette étude nous a interpellés et remis en question puisque nous nous sommes engagés auprès des cliniciens à leur soumettre une méthode fiable et robuste afin d'obtenir les meilleurs résultats possibles.

Ainsi, nous avons donc lu les références bibliographiques citées dans l'article qui faisaient référence à l'instabilité du marquage des érythrocytes au ^{99m}Tc .

A leur lecture, nous nous sommes aperçus que ces études dataient des années 70 et 80 où certains kits étaient difficiles d'accès et assez coûteux.

Actuellement, nous utilisons un kit contenant avec un chélateur faible (pyrophosphate d'étain) qui permet au ^{99m}Tc de traverser plus facilement la membrane de l'érythrocyte lui permettant d'avoir une liaison plus intense à l'hémoglobine ; plus particulièrement sur la chaîne 13 de la globine.

Cette liaison a été constatée expérimentalement au sein de notre département de médecine nucléaire puisque l'élution retrouvée de notre traceur à 60min était faible ou non significative (<2%). Nous avons ajouté cette mesure en routine en tant que contrôle de qualité interne à la technique.

Nous regrettons de plus que cette étude ne compare pas le marquage des érythrocytes entre leur nouveau traceur à l' ^{111}In et celui recommandé par l'EANM (^{99m}Tc) dans cet examen car cela aurait été très enrichissant scientifiquement.

La réponse à cet article que nous avons soumis a été acceptée en juin 2020 dans la revue NMC. Elle n'enlève en rien à la qualité des travaux présentée par cette équipe concernant le marquage des érythrocytes à l'Indium-111.

Letter to the Editor

Red cell volume measurement: using technetium as a replacement for chromium

Juliette Dinet^a, David Tonnelet^a, Joseph Le Cloirec^a,
Stephanie Becker^{a,b} and Pierre Bohn^{a,b}, ^aDépartement de Médecine
Nucéaire, Centre Henri Becquerel and ^bQuantif-LITIS EA4108, IRIB, Université
de Rouen, Rouen, France

Correspondence to Pierre Bohn, PhD, PharmD, Centre Henri Becquerel, Rouen,
France
E-mail: pierre.bohn@chb.uv-cancer.fr

Received 29 May 2020 Accepted 27 June 2020

We read with a great interest the technical note written by Ainslie-McLaren *et al.* [1] about the red cell volume measurement using indium as a replacement to chromium. We encountered the same issue regarding the GE Healthcare facility's closure which manufactured ⁵¹Cr-EDTA and ⁵¹CrO₄Na. Like the authors, we had to replace the ⁵¹Cr-EDTA with ^{99m}Tc-DTPA for the glomerular filtration rate studies. However, unlike the authors, we did not use ¹¹¹In for the labelling of undamaged red blood cells to assess the red cell volume in patients. We labelled erythrocytes with ^{99m}Tc following the recommendations of the EANM [2]. The authors argue that the ^{99m}Tc-erythrocytes label is less stable over time than ¹¹¹In label and prevents its use in patients with splenomegaly due to the 1-h injection delay. Indeed, their study shows that ¹¹¹In-tropolonate is perfectly retained into the red blood cells and fits well with the literature [3]. After a technique optimization, they can assess the blood volume directly and we congratulate their pharmacist for providing them the sterile tropolone solution for the chelation of ¹¹¹In.

The remaining question is why we (and others) use ^{99m}Tc-erythrocytes to evaluate the red cell volume without any problem? In our nuclear medicine department, all patients (about 40 per year) with splenomegaly or various haematologic diseases are submitted to our erythrocyte labelling process, and no relevant pitfalls about ^{99m}Tc elution from erythrocytes was detected. We are committed to giving the best results to patients and clinicians and this study has been questioning us.

We regret that this study does not compare ^{99m}Tc-erythrocyte label with ¹¹¹In-erythrocyte label. We therefore read the literature references provided by the authors where the labelling instability had been described. The papers from Radia *et al.* [4] and Peters *et al.* [5] refer to a unique work from Jones and Mollison [6]. At the time, the labelling kits (with pyrophosphate or citrate) were difficult to access and quite expensive and the aim of their study was

to design a method without labelling kits. They found an elution of the technetium from the erythrocytes at about 8% after 1 hour of incubation at 37°C. Previously to this work, Schmidt *et al.* [7] found the elution of technetium from the erythrocytes was in the same order of magnitude (7.6% per hour) with a similar procedure without using any weak chelator.

But, when stannous weak chelators are used like pyrophosphate (PYP Technescan); it is observed that the stannous pyrophosphate can cross over the erythrocyte's membrane easily and cause more avid binding on the haemoglobin's globin chain. The work of Holt *et al.* [8] showed the absence of significant technetium elution from erythrocyte during the first hour when using a stannous pyrophosphate. Indeed, we experimentally found in our nuclear medicine department a weak or nonsignificant technetium elution (<2%) from erythrocytes after a 1-h delay when replacing chromium by technetium and using a stannous pyrophosphate. The EANM guidelines report that the 'In vitro labelling gives by far the highest labelling efficiency and, over time, the most stable labelling. Measurement of erythrocyte volume by in vitro labelled RBCs with ^{99m}Tc gives values similar to labelling with the gold standard ⁵¹Cr' [2].

Moreover, the short half-life of ^{99m}Tc makes it possible to ensure counting on the whole blood sampling. We then wait for a radioactive decay (about 3 days) to count ¹²⁵I. No additional procedure is needed in the counting window.

To conclude, until proven otherwise, we will continue to label red blood cells by ^{99m}Tc as a replacement for ⁵¹Cr [9]. We think this method is simple and robust. This does not detract from the quality of the work on ¹¹¹In erythrocyte labelling with tropolone.

Acknowledgements

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

- 1 Ainslie-McLaren G, Fee A, McKinstry J, Lee AB, Bolster AA. Red cell volume measurement - using indium as a replacement for chromium. *Nucl Med Commun* 2020; **41**:589-596.
- 2 Hesse B, Lindhardt TB, Acampa W, Anagnostopoulos C, Ballinger J, Bax JJ, *et al.* EANM/ESC guidelines for radionuclide imaging of cardiac function. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; **35**:851-885.
- 3 Morrissey GJ, Gravelle D, Dietz G, Driedger AA, King M, Craddock TD. *In vivo* red blood cell compatibility testing using indium-113m tropolone-labelled red blood cells. *J Nucl Med* 1988; **29**:684-688.
- 4 Radia R, Peters AM, Deenmamode M, Fitzpatrick ML, Lewis SM. Measurement of red cell volume and splenic red cell pool using ^{113m}indium. *Br J Haematol* 1981; **49**:587-591.

2 Nuclear Medicine Communications 2020, Vol XXX No XXX

5. Peters AM, Osman S, Reavy HJ, Chambers B, Deenmamode M, Lewis SM. Erythrocyte radiolabelling: *in vitro* comparison of chromium, technetium, and indium in undamaged and heat damaged cells. *J Clin Pathol* 1986; **39**:717-721.
6. Jones J, Mollison PL. A simple and efficient method of labeling red cells with ^{99m}Tc for determination of red cell volume. *Br J Haematol* 1978; **38**:141-148.
7. Schmidt P, Lohmann HP, Heimpel H. Sodium pertechnetate as a red cell label: *in vitro* and *in vivo* studies. *Br J Haematol* 1976; **32**:411-420.
8. Holt JT, Spitalnik SL, McMican AE, Wilson G, Blumberg N. A technetium-99m red cell survival technique for *in vivo* compatibility testing. *Transfusion* 1983; **23**:148-151.
9. Dinet J, Le Cloirec J, Becker S, Salles A, Bohn P. Discontinuation of Chromium-51 for clinical use: what are the possible alternatives for radiopharmacies and nuclear medicine departments?. *Ann Pharm Fr* 2020; **78**:335-342.

DOI: 10.1097/MNM.0000000000001258

2^{ième} PARTIE

SERVICE RENDU

Débit filtration glomérulaire

Etude rétrospective des résultats dans le service de soins de néphrologie

Volume globulaire

Case report

Débit filtration glomérulaire : Etude rétrospective des résultats dans le service de soins de néphrologie

Afin d'étudier le potentiel impact du changement de radionucléide sur la prise en charge des patients, nous nous sommes rendus dans le service du Professeur Bertrand au CHU de Rouen. Il s'agit d'un service de néphrologie qui bénéficie d'une unité de transplantation rénale. L'ensemble de nos examens de clairance isotopique émane d'une demande de cette unité.

Nous avons pu accéder à l'ensemble des dossiers patients ayant réalisé un examen de clairance isotopique au sein de notre centre.

Depuis 2017, 94 patients potentiels donneurs vivants ayant consulté au sein du service de néphrologie ont été éligibles à un examen de détermination de clairance isotopique au sein de notre service de médecine nucléaire.

56 patients ont bénéficié d'un examen au chrome-51 suivi d'un examen au ^{99m}Tc -DMSA et 38 patients ont eu un examen au ^{99m}Tc -DTPA.

Nous retrouvons dans les données du CHU, qu'au total 47 patients ont un compte-rendu opératoire de prélèvement d'organe, 12 patients ont été récusés au prélèvement et 35 patients n'ont pas de notion dans leur dossier d'un potentiel prélèvement d'organe.

Concernant les 12 patients refusés, 4 avaient une clairance isotopique insuffisante, 3 un problème cardiovasculaire, 1 pour découverte fortuite de ganglions suspects, 1 pour déménagement géographique et 3 sans explications.

Chez les patients ayant bénéficié d'un examen au chrome-51, 32 (57 %) ont été prélevés contre 19 (50 %) avec le nouveau traceur technétié. Si on réalise une comparaison de proportions de ces deux résultats, la différence est non significative ($p=0,5$).

De plus, on constate que la majorité des patients prélevés (90 %) avaient une fonction rénale supérieure à 90 mL.min⁻¹ pour les deux examens.

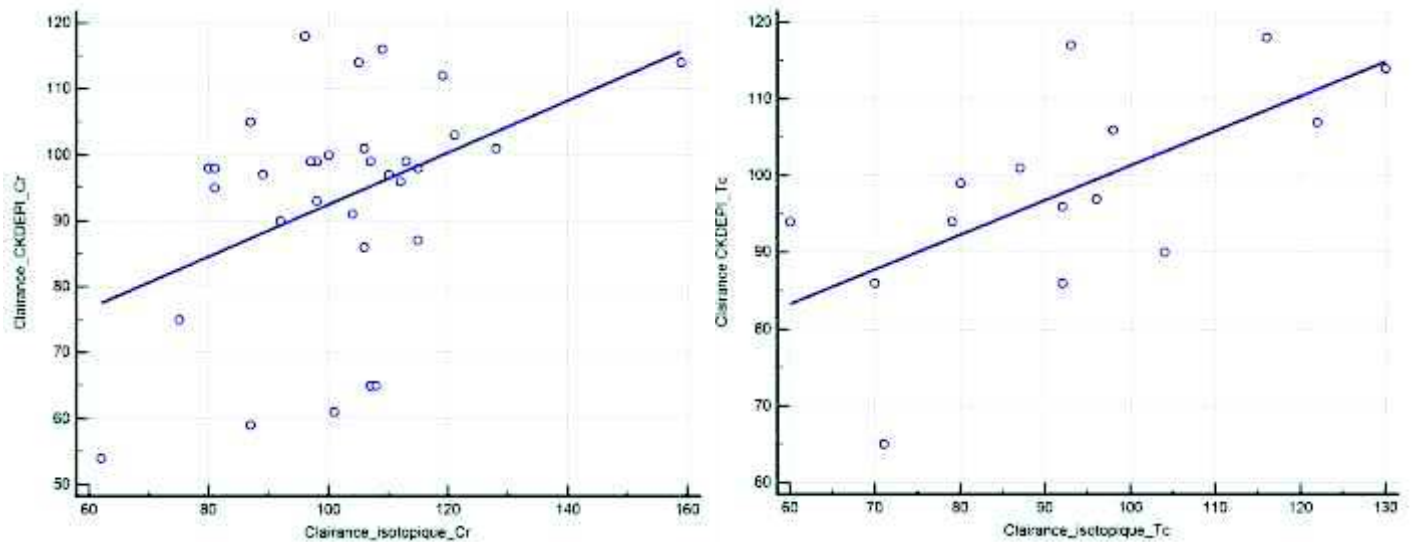


Figure n°1 : Comparaison des clairances isotopiques en fonction des clairances estimées.

Pour les 47 patients donneurs vivants, le rein gauche a été prélevé dans 96 % des cas. Ce résultat nous a surpris car dans l'estimation du pourcentage de filtration de chaque rein, le gauche obtenait une valeur supérieure au droit dans 57 % des cas.

Suite à notre questionnement, le néphrologue indique qu'il essaie de conserver chez le donneur vivant sain, le rein dont la fonction est la meilleure. Toutefois, d'autres facteurs peuvent rentrer en compte. En effet, le nombre d'artères ou de veines rénales et l'anatomie de l'uretère peuvent influencer la décision.

En revanche lorsqu'il n'existe pas d'anomalies anatomiques, et si les deux fonctions semblent équilibrées, le rein gauche est privilégié. En effet, la veine rénale est plus longue et facilite l'anastomose chez le receveur tout en diminuant le risque de thrombose veineuse chez le donneur.

La clairance isotopique a démontré sa place primordiale dans la stratégie de choix du bilan pré-opératoire des potentiels donneurs. En effet, elle permet de confirmer ou non les estimations de débits de filtrations glomérulaires obtenues grâce à la créatinine. De plus, grâce à l'imagerie, elle permet d'évaluer la symétrie des deux reins, laissant ainsi le libre choix au praticien de la technique de prélèvement ainsi que le choix du rein à prélever.

Volume globulaire : Case report

En juillet 2020, un homme de 36 ans est convoqué en médecine nucléaire afin de réaliser un marquage de ces hématies dans le but de confirmer ou non la présence d'une polyglobulie secondaire. En effet, le patient a été vu en consultation d'hématologie en février 2020 suite à un hémogramme révélant une hémoglobine à 19 g/dL et un taux d'hématocrite à 56%.

Le patient a pour antécédents pertinents une obésité modérée (IMC : 32 kg/m²), un tabagisme actif, une hypertriglycéridémie, une hyperferritinémie non étiquetée et un syndrome d'apnée du sommeil. Le patient ne présente ni de syndrome inflammatoire, ni de mutation V617F du gène JAK2 ni de caractéristiques particulières hormis une légère érythrose faciale et cutanée.

Un diagnostic de syndrome de Gaisböck est évoqué. Il s'agit d'une maladie caractérisée par la présence d'une pseudo-polyglobulie par hémococoncentration chez des patients pléthoriques, sédentaires, fumeurs et majoritairement de sexe masculin. Le tableau clinique révèle la plupart du temps une obésité légère à modérée, une hypertension, une élévation des taux de triglycérides, de cholestérol et d'acide urique et une augmentation de l'hématocrite. La mesure du volume globulaire est nécessaire pour distinguer une vraie polyglobulie d'une pseudo-polyglobulie. Or, l'examen réalisé le 30 juin 2020 révèle une franche augmentation du volume globulaire (+ 206%) associée à une nette augmentation du volume sanguin total (+ 85%) et un volume plasmatique normal.

De plus on constate que les résultats bruts donnés par le compteur Wallac ont nettement diminué avec des comptages 2 à 6 fois inférieurs aux données obtenues habituellement.

Tableau n°2 : Mesure du relargage de technétium des hématies

27/05/2020	0,92%
20/06/2020	0,80%
24/06/2020	1,10%
02/07/2020	8,27%
20/07/2020	0,90%
26/08/2020	1,06%
02/09/2020	1,10%

L'analyse précise des résultats chez ce patient montre un volume de sang total de 11,4 L. Ce qui est largement supérieur à la capacité théorique de remplissage vasculaire. Il était nécessaire de pratiquer de nouveau l'examen en étudiant au préalable les potentiels biais de mesure.

Nous avons rapidement éliminé un problème de comptage, la répétabilité intra-prélèvement présentait un taux de recouvrement > 99 %. Nous avons éliminé un problème de manipulation après analyse des actes auprès de la manipulatrice en charge de la réalisation pratique. Il restait donc à trancher entre un biais théorique (élution du technétium des hématies) ou une fragilité intrinsèque des hématies du patient conduisant à un relargage du technétium par rupture de la membrane plasmique conduisant à une hémolyse partielle.

La littérature et nos expériences ont conclu à l'absence d'élution naturelle du technétium des hématies [6 ; 8]. En effet, le marquage via le pyrophosphate stanneux permet la réduction du technétium dans la cellule et sa complexation par la globine. Ce complexe est suffisamment stable pour permettre la mesure du volume globulaire sur le temps d'analyse.

Le contrôle qualité de notre marquage a montré, pour ce patient, un taux de technétium libre après une heure de 8 % ainsi qu'une légère hémolyse. Muni de cet élément, nous avons tranché vers une fragilité des hématies pour ce patient.

Nous avons convoqué de nouveau ce patient pour réaliser un examen de contrôle. Nous avons tenu compte de la fragilité potentielle de ses hématies en modifiant notre méthode de centrifugation au laboratoire. Nous avons gardé la vitesse de centrifugation habituelle mais nous avons diminué l'accélération nécessaire pour atteindre cette vitesse (700G). La séparation des hématies du plasma était nette.

Le contrôle de qualité réalisé une heure après marquage des hématies montrait un taux de technétium libre de 0,9% et une très faible hémolyse. Ces résultats sont normaux.

Les résultats du deuxième examen réalisé le 21 juillet 2020 montrent un volume globulaire significativement augmenté (+36 %) orientant vers une vraie polyglobulie. Des examens complémentaires sont prévus pour déterminer l'origine de cette polyglobulie.

Cette analyse chez ce patient a permis d'améliorer notre méthode en respectant mieux l'intégrité des hématies. Cette question nous a permis d'adosser un contrôle qualité à cette technique permettant la mesure du taux de Tc relargué des hématies et d'adapter la méthode de centrifugation sans perte de temps significatif.

CONCLUSION

L'évaluation de la fonction rénale et la détermination du volume globulaire sont deux examens importants pour le laboratoire de marquage isotopique. En effet, ils permettent la plupart du temps d'objectiver les résultats estimés et obtenus grâce à une numération de la formule sanguine et une créatinémie. Leurs déterminations sont donc indispensables à la prise en charge optimale des patients.

Suite à l'arrêt de la synthèse du chromate de sodium et de l'édétate de chrome, médicament radiopharmaceutique de référence, les services de médecine nucléaire et de radiopharmacie ont dû trouver une alternative isotopique fiable et robuste.

Ce travail met en lumière les différentes étapes de mise en place des techniques de mesure isotopique du débit de filtration glomérulaire et du volume globulaire dans l'unité de radiopharmacie du Centre Henri Becquerel à Rouen.

L'emploi du pentétate de technétium n'est pas récent puisque d'autres centres en France l'utilisaient et obtenaient de très bons résultats. Cependant l'arrêt de commercialisation du chrome-51 a obligé certains services de médecine nucléaire à revoir leurs protocoles de marquage cellulaire. En effet, en adaptant les méthodes de mesure avec le nouveau traceur, les pratiques se sont améliorées en diminuant le coût d'examen et en améliorant la radioprotection au patient.

Ces nouvelles procédures ont permis de réévaluer et d'améliorer le mode opératoire utilisé depuis plusieurs années au sein de notre laboratoire de marquage cellulaire. Elles ont également engendré de nombreux partages pluridisciplinaires, de discussions et débats au sein des services de médecine nucléaire français mais également dans la littérature scientifique internationale.

Le pentétate de technétium (DTPA-^{99m}Tc) et le pertechnétate (^{99m}TcO₄⁻) de sodium sont donc une excellente alternative thérapeutique et leurs intérêts n'est plus à démontrer.

Annexes

DETERMINATION DE LA CLAIRANCE GLOMERULAIRE (DTPA-^{99m}Tc)

I. Préparation de la seringue et du « standard »

1. Matériel

- Trousse DTPA-^{99m}Technescan
- Seringues de 2mL
- Seringues 3mL et de 5mL
- Aiguilles vertes (21G)
- Aiguilles bleues (23G)
- Sérum physiologique NaCl 0.9%

2. Méthode de la préparation de la *seringue DTPA-^{99m}Tc*

a- Seringue injection

- Reconstituer la solution de DTPA^{99m}Tc
- Mesure du bruit de fond en MBq et imprimer l'étiquette
- Prélever la dose de 111MBq de DTPA^{99m}Tc
- Mesurer la seringue avec une aiguille propre c'est-à-dire qui n'a pas servi au prélèvement
- Attribuez de la dose
- Imprimer l'étiquette de mesure

b- Seringue du standard

- Prélever la seringue du « standard » dans les cinq minutes suivant l'étape précédente
- Mesure du bruit de fond en MBq et imprimer l'étiquette
- Prélèvement de la seringue d'une activité de 111MBq
- Mesurer la seringue avec une aiguille propre c'est-à-dire qui n'a pas servi au prélèvement
- Imprimer l'étiquette de mesure

II. INJECTION ET ACQUISITION DYNAMIQUE

1. Matériel

- Voie d'abord
- Poche de 250 ml NaCl 0.9%
- Tubulure 3 voies
- Cathéter bleu 22G
- Compresses stériles
- Gants non stériles
- Sparadrap
- Alcool 70%
- Tube vert 3ml (créatinine)
- Corps de pompe et adaptateur Luer
- Chronomètre

2. Mode opératoire

a- Préparation du patient

- Poser une voie d'abord périphérique avec tubulure 3 voies et un cathéter bleu
- Prélèvement du tube vert 3ml pour créatinine
- Installation du patient sur la table d'examen en décubitus dorsal

b- Acquisition

- Lancer l'acquisition
- Injecter via le robinet 3 voies la solution de DTPA ^{99m}Tc
- Rincer une fois la seringue
- Lancer le chronomètre
- Réaliser deux nouveaux rinçages de la seringue
- Ne jeter pas la seringue
- Mesurer l'activité résiduelle dans la seringue à l'activimètre
- Imprimer une étiquette mesure

III. PRELEVEMENTS

1. Matériel :

- Cathéter rose (20G)
- Bouchon obturateur rose (20G)
- Adaptateur Luer
- Corps de prélèvement
- Chronomètre
- Tubes à prélèvement verts héparinés 9mL
- Tubes à prélèvement verts héparinés violet EDTA 4mL (purge)
- Antiseptique type « Chlorexidine »
- Compresses stériles
- Gants non stériles
- Sparadrap

2. Mode opératoire :

- Poser un cathéter sur le bras opposé à l'injection
- Procéder au prélèvement au temps déterminé en amont avec le médecin responsable de l'examen
 - o 90min
 - o 120min
 - o 150min
 - o 180min
- Noter le temps exact auquel est fait le prélèvement (« environ exactement ») grâce au chronomètre

IV. ETUDE DU STANDARD

1. Mode opératoire

- Mesurer la seringue du standard à l'activimètre
- Noter la valeur 2 chiffres après la virgule
- Éditer l'étiquette mesure
- Diluer au 1/500^{ème} dans une fiole de 500ml
- Diluer de nouveau de moitié soit au 1/1000^{ème}
 - o Prélever 1 mL à la micro pipette
 - o Ajouter 1mL d'eau ou de NaCl 0,9% à la micro pipette
- Diluer au 1/10000^{ème}
 - o Prélever 1ml de la solution au 1/1000^{ème} à la pipete
 - o Verser dans un tube conique et ajouter 9ml
 - Prélever 9x1ml à la micropipette
- Homogénéiser
- Prélever 5 standards
 - o Les mettre dans des tubes à hémolyse
- Étiqueter les tubes au nom du patient
- Mesurer la seringue vide à l'activimètre
- Éditer l'étiquette mesure

V. TRAITEMENT DES TUBES

1. Matériel

- Centrifugeuse
- Tubes à hémolyse identifiés
- Identité patient
- Date et heure de prélèvement
- Micropipette
- Embouts pipettes avec filtres
- Compteur gamma « Wallac »

2. Mode opératoire

- Homogénéiser les tubes
- Mettre les tubes dans les nacelles appropriées (tubes de 10ml)
- Centrifuger à 3500tr/min pendant 10 min (programme 2)

Clairance glomérulaire

N° de préparation :
Date :

Par :

<i>Etiquette patient</i>	Dossier : Taille : Poids : Âge : <input type="checkbox"/> fiche contraception renseignée
« zéro balance »	
<input type="checkbox"/> vérifier le « zéro » sur la balance <input type="checkbox"/> imprimer	
Préparation de la seringue	
<input type="checkbox"/> monter la seringue 3 ml luer lock avec le bouchon obturateur <input type="checkbox"/> peser seringue + bouchon sur la balance <input type="checkbox"/> noter le chiffre obtenu (3 chiffres après la virgule :g <input type="checkbox"/> imprimer le résultat	
Calcul du volume EDTA ⁵¹Cr à prélever	
<input type="checkbox"/> Dose à injecter : 4 MBq <input type="checkbox"/> Calcul du volume à prélever : utiliser CALCQ (pharma manager / outils / calcq)	
N lot EDTA ⁵¹ Cr :	
Calibration : 37 MBq ou 3.7 MBq / ml le/...../..... àh.....	
Soit MBq ou MBq / ml le/...../..... àh.....	
Volume à prélever :ml	
Prélèvement EDTA ⁵¹Cr au laboratoire cinétique	
<input type="checkbox"/> CG CRC 55t <input type="checkbox"/> bruit de fond :MBq <input type="checkbox"/> prélever le volume aseptiquement seringue + aiguille bleue (conserver le bouchon obturateur dans des compresses sèches) <input type="checkbox"/> faire une mesure de contrôle à l'activimètre A :MBq àh..... le/...../..... <input type="checkbox"/> jeter l'aiguille <input type="checkbox"/> remettre le bouchon obturateur sur la seringue + protège-seringue	
Pesée seringue pleine	
<input type="checkbox"/> peser seringue + bouchon sur la balance <input type="checkbox"/> noter le chiffre obtenu (3 chiffres après la virgule :g. <input type="checkbox"/> imprimer le résultat	
Injection EDTA ⁵¹Cr	
<input type="checkbox"/> pose d'une voie d'abord avec robinet 3 voies sur le perfuseur <input type="checkbox"/> prélever un tube vert 3 ml pour créatinine <input type="checkbox"/> injecter l'EDTA ⁵¹ Cr <input type="checkbox"/> 1 ^{er} rinçage de la seringue <input type="checkbox"/> lancer le chronomètre site et heure d'injection : àh..... <input type="checkbox"/> effectuer encore 2 rinçages	

Injection DMSA ^{99m}Tc	
<input type="checkbox"/> injection DMSA ^{99m} Tc si examen couplé	site et heure d'injection :àh
<input type="checkbox"/> retrait de la voie d'abord	
Prélèvement (1 tube hépariné vert de 9ml par prélèvement)	
Les prélèvements ont lieu à 1h, 2h, 3h et +/- 4h post injection avec la notion de « ENVIRON EXACTEMENT »	
<input type="checkbox"/> pose d'un cathon 20G dans le bras opposé à l'injection au moment du 1 ^{er} prélèvement	
<input type="checkbox"/> effectuer le 1 ^{er} prélèvement	
<input type="checkbox"/> noter le temps indiqué sur le chronomètre	T1 =h.....min
<input type="checkbox"/> mettre un bouchon obturateur avec mandrin	
<input type="checkbox"/> Procéder de la même façon pour les 3 autres prélèvements	
	T2 =h.....min
	T3 =h.....min
	T4 =h.....min
Traitement des prélèvements	
<input type="checkbox"/> mettre les tubes prélevés dans les nacelles rouges de la centrifugeuse	
<input type="checkbox"/> équilibrer les nacelles	
<input type="checkbox"/> mettre à centrifuger à 3500tr/min pendant 10 min (programme 2)	
<input type="checkbox"/> prélever 3 x 1ml de plasma à la micropipette pour chaque prélèvement et les mettre dans des tubes à hémolyse bien identifiés.	
Comptage	
<input type="checkbox"/> mettre les tubes à compter 48h après l'examen au DMSA Tc ^{99m}	
ATTENTION à l'ordre et à la disposition des tubes	
Il faut 3 racks avec un code barre sur le premier (code barre 7) :	
<input type="checkbox"/> 1 ^{er} rack : 1 tube aliquot correspondant au n° lot EDTA ⁵¹ Cr utilisé	
<input type="checkbox"/> 2 ^{ème} rack : 1 tube vide (témoin)	
<input type="checkbox"/> 3 ^{ème} rack : les 12 tubes de plasma dans l'ordre : 3x T1, 3xT2, 3xT3, 3xT4	

Etiquette balance

**Conversion temps chrono en minutes
(à faire par le manipulateur qui traite l'examen)**

T1 =h.....min SOITMINUTES
T2 =h.....min SOITMINUTES
T3 =h.....min SOITMINUTES
T4 =h.....min SOITMINUTES

MARQUAGE EN DOUBLE ISOTOPE DES VOLUMES GLOBULAIRE ET PLASMATIQUE (PYP®- ^{99m}Tc et Albumine- ^{125}I)

I. Prélèvement

1. Matériel

- Hotte à flux laminaire vertical avec extracteur
- Plateau d'injection
 - Cathéter rose (20G)
 - 2 Seringues stériles de 20mL
 - 2 Seringues stériles de 1mL munies d'aiguilles oranges (25G)
 - 1 Héparine 25000 UI/5mL
 - Tube prélèvement violet
 - Antiseptique type alcool modifié
 - Compresses stériles
 - Gants non stériles
 - Sparadrap

2. Méthode

- Prendre 0,15m d'héparine dans chaque seringue de 1mL
- Préparer sous hotte à flux laminaire les deux seringues de 20mL remplies avec 0.15mL d'héparine chacune
- Prélever aseptiquement la seringue de sang grâce à la voie veineuse périphérique posée et la laisser en place
- Prélever un tube de sang (bouchon violet) pour le tube de comptage Témoin T_0 (Mouvement propre : MP sur fiche de calcul)

II. Séparation et marquage du plasma et des globules rouges

1. Matériel

- Hotte à flux laminaire vertical avec extracteur
- Champ stérile
- Centrifugeuse ventilée
- Agitateur rotatif
- Compteur gamma « WALLAC »
- 1 Trousse TechneScan PYP®
 - 2 flacons d'éluion vide
- Poche NaCl 0.9% (250mL)
 - Robinet à trois voies
 - Aiguille rose (20G)
- Tubes coniques de 50ml
- Pistolet d'aspiration
 - Pipettes apyrogènes (différentes tailles)
- Seringues (différentes tailles)
- Aiguilles (différentes tailles)
- 14 Tubes de comptage plexiglas 5ml
- 2 fioles de dilution 200ml
- 1 fiole de dilution 50ml
- Gants stériles, compresses, alcool isopropylique

2. Méthode

a. Isolement des hématies

- Verser le contenu de deux seringues dans un tube conique de 50mL
- Mettre à centrifuger le tube conique de 50mL à 2900 RPM (1500g) pendant 5min
 - o Programme 3
- Prélever le surnageant (plasma) et noter le volume ainsi obtenu (dans l'idéal 8mL)
- Le déposer dans un autre tube conique

b. Marquage du plasma

- A l'aide d'une seringue de 1mL munie d'une aiguille bleue :
 - o Prélever 0.2mL de sérumbumine marquée à l'I125 [55.5 kBq / 1.5 μ Ci]
 - o Réaliser le marquage du plasma
- Prélever à la pipette 1mL de plasma marqué
- Placer le plasma marqué dans une fiole de 200mL remplie avec de l'eau du robinet
 - o NB : mettre un peu d'alcool si présence de bulles
- Homogénéiser le contenu par agitation et retournement
- Prélever 3 fois 2mL du plasma dilué et les répartir dans 3 tubes de comptages notés :
 - o DVP (Dilution Volume Plasmatique)
- Mettre à compter au compteur « Wallac » les tubes [Code barre 3]
 - o T₀
 - o 3 tubes DVP

c. Marquage des hématies au PYP® Technescan

- Dissoudre le contenu d'un flacon de Technescan PYP® dans 10mL de NaCl 0.9%
- En prélever 0.5mL et les mettre dans un flacon de dilution
- Diluer avec 9.5mL de NaCl 0.9% et mélanger
- Effectuer la même dilution dans un nouveau flacon de dilution en utilisant 0.5mL de PYP dilué et 9.5mL de NaCl 0.9%.

NB : Cette solution sera utilisée pour le marquage

- Prélever 0.3mL de la solution PYP diluée au 1/400^{ème} pour marquage et l'ajouter aux hématies [10mL]
- Agiter doucement et brièvement par retournement
- Laisser incuber à température ambiante sur agitateur rotatif lent pendant 5minutes
- Ajouter 20mL de NaCl 0.9% et mélanger par retournement
 - o Centrifuger à 700g pendant 5min
- Enlever et jeter la totalité du surnageant (bien décanter)
- Répéter le lavage jusqu'à ce que le surnageant soit parfaitement limpide.
 - o Typiquement : 2 lavages nécessaires

**Demander à la personne du laboratoire chaud de préparer un flacon 25MBq de ^{99m}Tc dans 10mL de NaCl 0.9%.
Demander la création de l'éluion +PYP sur le logiciel PharmaM pour la traçabilité de l'administration**

- Ajouter 1mL de la solution de ^{99m}Tc (soit environ 2.5MBq)
- Laisser incuber 5 minutes à température ambiante sur agitateur rotatif lent
- Mesurer l'activité à l'activimètre et la noter
- Ajouter 20mL de NaCl 0.9% au culot globulaire
- Mélanger par retournement 10 fois doucement
 - o Centrifuger à 700g pendant 5 minutes.
 - Enlever un maximum de surnageant (SL), le conserver (mesure activité résiduelle)

d. Contrôle de la qualité du lavage

- Mesurer l'activité du culot érythrocytaire
- Calculer le pourcentage de l'activité totale dû au surnageant :

$$\% \text{ activité totale dû au surnageant} = \frac{\text{Activité du surnageant (SL)}}{\text{Activités des surnageants (SL) + Hématies}}$$

- Si l'activité du surnageant < 2% de l'activité totale ou inférieure à 0,1MBq (LDD)
 - o Le lavage est considéré comme terminé
 - o NB : Dans le cas contraire refaire un cycle de lavage selon le même protocole

Hématies

- Prélever à la pipette 1mL de globules rouges marqués.
- Placer les globules rouges marqués dans une fiole de 200ml remplie avec de l'eau du robinet
 - o NB : mettre un peu d'alcool si présence de bulles
- Homogénéiser le contenu par agitation
- Prélever 3 fois 2mL des globules rouges dilués et les répartir dans 3 tubes de comptages notés :
 - o DVG (Dilution Volume globulaire)

III. Conditionnement de la seringue et réinjection

1. Matériel

- Plateau d'injection
 - o Seringue de 10mL
 - o Bouchon rouge
 - o Epicrânienne verte (21G)
 - o Compresse
 - o Gants
 - o Antiseptique type alcool modifié
 - o Opsite/ Sparadrap

2. Méthode

- Détermination du volume exact de plasma à injecter :

$$V_p = \frac{9000}{MDVP}$$

V_p : volume à prélever plasmatique

M_{avg} : Moyenne des activités des 3 tubes DVP

- Retirer le piston d'une seringue de 10mL et y adapter un bouchon
 - Prélever la quantité exacte de plasma calculée précédemment à la pipette
 - Prélever 3mL de globules rouges
 - Verser les 2 volumes dans la seringue
- Remettre le piston en créant une légère surpression et en maintenant bien le bouchon avec une compresse stérile
 - Vérifier l'absence de caillot visible
- Réinjection des globules rouges et du plasma au patient à l'épicrânienne verte (21G)
 - Dans le bras opposé au prélèvement
- Conserver tout ce qui a pu être en contact avec le produit de réinjection (bouchon, seringue, compresse...)
 - Les mettre (bouchon, seringue, compresse...) dans un tube conique, y ajouter de l'eau
 - Prélever la rinçure et la mettre dans une fiole de 50mL
 - Remplir la fiole à 50mL avec de l'eau du robinet
 - Homogénéiser le contenu
 - Prélever 2mL de rinçure et les placer dans un tube de comptage noté R (rinçure)

IV. Prélèvements

1. Matériel

- Plateau d'injection
 - 6 tubes verts 9mL (Héparinés)
 - 3 tubes violets 3mL (EDTA) [Numération]
 - 1 corps de pompe Vacutainer
 - Tubes coniques 50mL
 - Gants
 - Compresses
 - Antiseptique type alcool modifié
 - Opsite

2. Méthode

NB : A partir du moment où le patient est réinjecté, il doit être placé en décubitus dorsal et y rester jusqu'au dernier prélèvement.

- Les prélèvements sont faits à 10, 20, 30 minutes après réinjection
 - Dans le bras opposé à celui de la réinjection via la voie veineuse périphérique
- Prélever à chaque fois 2 tubes verts de 9mL et 1 tube mauve de 3mL
 - Tube mauve : Envoie au laboratoire (mesure l'hématocrite)
- Verser le sang des 2 tubes verts dans un tube conique de 50mL pour chaque temps
- Homogénéiser en agitant le tube
- Prélever 2mL de sang total (ST) que l'on mettra dans un tube de comptage
 - On obtient alors ST₁₀, ST₂₀ et ST₃₀
- Centrifuger à 1500g soit 2900tr/min pendant 5 minutes [Programme 3]
- Prélever 2mL de plasma que l'on mettra dans un tube de comptage
 - On obtient alors P₁₀, P₂₀ et P₃₀

Le comptage des tubes se fait par un passeur d'échantillons muni d'un compteur automatique type « WALLAC » le soir de préférence pour éviter les interactions avec la radioactivité ambiante de la journée et avec le code barre n° 4

- Mettre à compter les tubes :
 - T₀, DVP(x3), DVG(x3), R, P10, P20, P30, ST10, ST20, ST30

On compte une première fois sur une minute pour s'assurer de la qualité des résultats
On réalise ensuite le comptage utilisé pour les calculs sur 5 minutes par tube

- 72h après, mettre à compter les tubes :
 - T₀, DVP(x3), DVG(x3), R, P10, P20, P30, ST10, ST20, ST30

Les données obtenues sont répertoriées et analysées de façon à comparer le volume mesuré avec le volume théorique.

Dans la feuille de calcul, le volume globulaire théorique est calculé selon :

- Formules établies en 1995 par International Committee for standardization in haematology (1)

	Homme adulte	Femme adulte
Volume globulaire (mL)	$(1486 \times S) - 825$	$(1,06 \times \text{âge}) + (822 \times S)$
Volume plasmatique (mL)	$1578 \times S$	$1395 \times S$
Volume total (mL)	VG+VP	VG+VP

S= Surface corporelle

- Calcul du rapport volume globulaire obtenu par l'examen / volume globulaire théorique.

NB : Il a été établi que les valeurs peuvent être décrites comme pathologiques si elles s'écartent de +/- 25 % des valeurs normales théoriques

- (1) Pearson, T. C., Guthrie, D. L., Simpson, J., Chinn, S., Barosi, G., Ferrant, A., Lewis SM, Najean, Y. Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in adults : expert panel on radionuclides of the International Council of standardization in haematology. Br. J. Haematol. 1995, 89, 748-756.

DOUBLE MARQUAGE DES VOLUMES GLOBULAIRE ET PLASMATIQUE

Etiquette patient

Taille mesurée :
Poids mesuré :
Date :

Hématocrite laboratoire :

PRELEVEMENT	<u>Prélèvement dans seringues de 20mL</u>	Heure : Site : Par : Remarque :
	<input type="checkbox"/> Vérifier l'absence d'allergie <input type="checkbox"/> 150 µL d'héparine (=0,15mL) <input type="checkbox"/> 40 mL sang patient (2x20 mL) N° de lot de l'héparine : Date de péremption :	
ISOLEMENT	<u>Séparation des globules rouges et du plasma</u> <input type="checkbox"/> Versez le sang dans un tube conique de 50mL <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tube témoin 0 : 2mL de sang <input type="checkbox"/> Centrifugation 2900 TR (1500g) pendant 5 minutes <input type="checkbox"/> Prélèvement du plasma : mL dans un autre tube conique 50mL [8mL] <input type="checkbox"/> Prélever 2ml du sang total [ST]	
	Volume de globules rouges :mL [10mL]	

MARQUAGE	Hématies	Plasma
	<u>Au PYP</u> <input type="checkbox"/> Reconstitution du PYP-Technescan dans 10mL de NaCl 0.9% <ul style="list-style-type: none"> • Prélever 0.5mL et diluer dans 9.5mL NaCl 0.9% (façon élution) • Répéter l'étape précédente (dilution 1/400^{ième}) <input type="checkbox"/> Ajouter 0.3mL de PYP dilué à la suspension d'érythrocytes N° de lot du PYP-Technescan : Date de péremption : <input type="checkbox"/> Laisser incuber 5 min à température ambiante (agitateur rotatif) <ul style="list-style-type: none"> • Ajouter 20mL de NaCl 0.9% <input type="checkbox"/> Eliminer le surnageant (Excès d'ions Sn ²⁺) <input type="checkbox"/> Remettre les cellules en suspension : <ul style="list-style-type: none"> • Ajouter 20mL de NaCl 0.9% <input type="checkbox"/> Répéter l'étape de lavage (surnageant parfaitement limpide)	<u>Pendant l'incubation des hématies:</u> <input type="checkbox"/> Prélever 1.5µCi de Seralb- ¹²⁵ I <ul style="list-style-type: none"> • Environ 0.2 mL • Seringue 1mL • Aiguille bleue <input type="checkbox"/> Homogénéiser doucement
	<u>Au ^{59m}Tc</u> Demander la préparation au labo chaud de 25MBq dans 10mL Etiquette mesure <input type="checkbox"/> Ajouter 2.5MBq de Pertechnétate de sodium dans 1mL <input type="checkbox"/> Laisser incuber 5 min à température ambiante (agitateur rotatif) <input type="checkbox"/> Mesurer l'activité à l'activimètre : A _{tot} : MBq <input type="checkbox"/> Ajouter 20mL de NaCl 0.9% au culot globulaire <input type="checkbox"/> Centrifuger 5min à 700g <input type="checkbox"/> Récupérer le surnageant (NaCl 0.9%) et <u>le réserver</u> <input type="checkbox"/> Mesurer activité du surnageant A : MBq → Rendement de marquage <input type="checkbox"/> Remettre en suspension le culot de globules rouges	N° de lot du Seralb : Date de péremption : <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px; text-align: center;"> En parallèle <input type="checkbox"/> Faire les dilutions <input type="checkbox"/> Lancer le comptage </div>

REINJECTION	<input type="checkbox"/> Calculer le pourcentage de l'activité totale dû au surnageant <ul style="list-style-type: none"> • Si $A < 2\% A_{tot}$ ou $<LDD (0,1 MBq)$: Lavage terminé • Si $A > 2\% A_{tot}$ ou $>LDD$: Refaire un cycle de lavage 			
	<p><u>Calcul des volumes à injecter :</u></p> <input type="checkbox"/> 3 tubes DVP contenant 2 ml de la dilution de plasma : <ul style="list-style-type: none"> • <input type="checkbox"/> Prélever 1 ml de plasma marqué • <input type="checkbox"/> Compléter à 200 ml dans une fiole jaugée avec de l'eau du robinet <input type="checkbox"/> 3 tubes DVG contenant 2 ml de la dilution de globules rouges : <ul style="list-style-type: none"> • <input type="checkbox"/> Prélever 1 ml de globules rouges marqués • <input type="checkbox"/> Compléter à 200 ml avec de l'eau du robinet dans une fiole jaugée <input type="checkbox"/> Comptage sur le Wallac Wizard des tubes témoin 0, DVP [code barre 3]			
	Tubes	Activité (cpm)	Moyenne (cpm)	Volume à prélever (ml) = $900000/(M/2*200)$
	3 tubes DVP (2ml de dilution de plasma marqué)	$M_{DVP} =$	$V_F = \frac{900000}{M_{DVP} * 100} =$
	<p><u>Mise en seringue :</u></p> <input type="checkbox"/> Retirer le piston d'une seringue de 10 ml (bouchon rouge) <input type="checkbox"/> Volume de globules rouges prélevés : 3 mL <input type="checkbox"/> Volume de plasma prélevé : mL			Heure : Site : Par : Remarque :
	<i>Etiquettes mesure patient</i>			
PRELEVEMENT	<u>Prélèvements : 10 mn / 20 mn / 30 mn post-injection :</u>			
	Heure de prélèvement	Tubes prélevés 2 verts 9 ml + 1 mauve 3 mL	Verser 2 tubes verts dans un tube conique. Homogénéiser	Prélever 2 ml de sang total
				Centrifuger 5 mn à 2900 rpm Prélever 2 ml plasma
	<p><i>OK / He = hémolysé / LHe = légèrement hémolysé</i></p> <p><u>Rincure :</u></p> <input type="checkbox"/> Mettre coton + bouchon dans un tube conique et y ajouter 10 à 20 ml d'eau <input type="checkbox"/> Rincer la seringue et l'épicrânienne avec l'eau du tube et agiter <input type="checkbox"/> Prélever toute la rincure puis compléter avec de l'eau du robinet dans une fiole 50mL <input type="checkbox"/> Prélever 2 ml de rincure dans un tube de comptage « rincure » .			
COMPTAGE	Comptage sur le Wallac Wizard des tubes: Témoin 0, DVP, DVG, R, P10/20/30, ST10/20/30 [code barre 4] Faire un premier comptage de 1 minute par tube pour s'assurer de la cohérence des résultats pour le technétium. Relancer ensuite sur 5 minutes. Faire le comptage de l'iode 3 jours plus tard.			

Annexe 3

Mesure de la filtration glomérulaire par le Technetium (DTPA)

NOM	
PRENOM	
DDN	
Médecin demandeur	
Service demandeur	
Adresse	
Date du Jour	
Opérateur	
Médecin nucléaire	
Date de l'examen	

Renseigner les données du bon

Une droite doit apparaître

Surface corporelle: 0.00 m²

Si Δ > 5 min recalculer la décroissance; voir le médecin

Mesure des seringues

Standard

Activité standard: 0 MBq

Bruit de fond Plein: MBq

Bruit de fond Vide: MBq

Si > 2 MBq l'erreur de calcul sera > 5%; voir le médecin

Activité injectée: 0 MBq

Patient

Bruit de fond Plein: MBq

Bruit de fond Vide: MBq

Compléter les données expérimentales

Heure d'injection: Date et heure

Mesures au compteur gamma

ALIUQUOT (Standard dilué): cpm

BLANK (BDF): cpm

T1: cpm

T1: cpm

T1: cpm

T2: cpm

T2: cpm

T2: cpm

T3: cpm

T3: cpm

T3: cpm

T4: cpm

T4: cpm

T4: cpm

Format: JJ/MM/AA hh:mm
Un espace entre date et heure

Activité sans le BDF standard dilué: cpm

T1: #DIV/0! cpm

T2: #DIV/0! cpm

T3: #DIV/0! cpm

T4: #DIV/0! cpm

PrèCl

En gris : calculs intermédiaires

Entrez un nombre (10000 par exemple) et non une fraction (1/10000 ou 0,0001 par exemple)

LN
#####

Coefficient de détermination

Conforme ?

Un "OUI" doit apparaître

Calcul des paramètres pharmacocinétiques

Chiffre donné par le labo de biologie

Clairance de la créatinine biologique: ml/min

Concordance avec la technique Tc99m

Un "OUI" apparaît si la différence est < à 10 ml/min

ke: cpm/ml

Co: ml/min

Cl: ml/min

Cl corrigée: ml/min

Cl pour 1,73 m²: ml/min

Clairance DTPA-Tc-99m: ml/min soit DFG pour le rein droit

% filtration rein droit: soit DFG pour le rein droit

% filtration rein gauche: soit DFG pour le rein gauche

Pourcentages donnés par l'examen de DTPA

Ln(CPM)

Temps (min)

Les roses vertes sont à compléter ; les cases bleues sont calculées

Annexe 4

Mesure du volume globulaire et plasmatique par le Technetium (PYP)

Hématologie LABO					
			Nom Patient		
			DOSIER N°		
			Date		

Calcul de valeurs théoriques	HOMME	Date de naissance		FEMME	Date de naissance	
		Age	0		Age	0
		Poids			Poids	
		Taille			Taille	
		Surface corporelle	0.00		Surface corporelle	0.00
		VT	0		VT	0
VS	0	VS	0			
VP	0	VP	0			

Détermination du volume sanguin					
		Comptage	Jour	Heure	
		Tube sang ^{99m} Tc			
		Tube Plasma ¹²⁵ I			

(Bg (µg))	Hte	0	CALCUL VG		
(Bg (µg))	Poids	0	Act Seringue	0.0	
(Bg (µg))			Act Rincure	0.0	
M ING	V Cr injecté		Act injecté	0.0	
(Bg (µg))	V Plas. injecté		Act. Ml. Cr	0.0	
(Bg (µg))			Hte Compté	0.00	
(Bg (µg))	BP Tc (µg)		Hte Compté	0.00	
M DVP	MP Iode (µg)				
0					
Sang total (µg)					
Sang total (µg)	Rincure Tc (µg)		CALCUL VP		
Sang total (µg)	Rincure Iode (µg)		Act. Seringue	0.0	
M Sang total			Act Rincure	0.0	
0			Act. Injection	0.0	
Plasma Iode (µg)			Act. Ml. Plas	0.0	
Plasma Iode (µg)					
Plasma Iode (µg)					
M Plasma					
0					
Plasma Tc (µg)					
Plasma Tc (µg)					
Plasma Tc (µg)					
Plasma Tc (µg)					

Vol. Total ind	#DN/0'	VT	0		
Vol. Plas. Ind	#DN/0'	VG	0		
Vol. Plas. ind#q	#DN/0'	VP	0		

	Volume Théorique (mL)	Volumés mesurés (per individu) (mL/kg)		Variation/ Volumés théoriques (%)
VOL. TOTAL	0	#DN/0'	#DN/0'	#DN/0'
VOL. GLOBE	0	#DN/0'	#DN/0'	#DN/0'
VOL. PLASM	0	#DN/0'	#DN/0'	#DN/0'

HTE SOM %	
	#DN/0'

References

- [1] Anonymous. Recommended methods for measurement of red-cell and plasma volume: International Committee for Standardization in Haematology. *J Nucl Med.* 1980;21(8):793-800.
- [2] Ebaugh F, Emerson C, Ross J. The use of radioactive chromium 51 as an erythrocyte tagging agent for the determination of red cell survival in vivo. *J Clin Invest.* 1953;32(12):1260-1276. DOI:10.1172/JCI102855
- [3] Mollison P, Veall N. The use of the isotope ⁵¹Cr as a label for red cells. *Br J Haematol.* 1955;1(1):62-74. DOI:10.1111/j.1365-2141.1955.tb05489.x
- [4] Dinet J, Le Cloirec J, Becker S, Salles A, Bohn P. Discontinuation of Chromium-51 for clinical use: What are the possible alternatives for radiopharmacies and nuclear medicine departments?. *Ann Pharm Fr.* 2020;78(4):335-342. DOI:10.1016/j.pharma.2020.01.006
- [5] Dinet J, Becker S, Le Cloirec J, Bohn P. The added value of clinical radiopharmacists in nuclear medicine: The example of glomerular filtration rate assessment in kidney donors. *J Clin Pharm Ther.* 2020;10.1111/jcpt.13192. DOI:10.1111/jcpt.13192
- [6] Dinet J, Tonnelet D, Le Cloirec J, Becker S, Bohn P. Red cell volume measurement - using indium as a replacement for chromium. *Nucl Med Commun.* 2020. Accepted. DOI:10.1097/MNM.0000000000001258
- [7] Hesse B, Lindhardt TB, Acampa W, et al. EANM/ESC guidelines for radionuclide imaging of cardiac function. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(4):851-885. DOI:10.1007/s00259-007-0694-9
- [8] Schmidt P, Lohrmann HP, Heimpel H. Sodium pertechnetate as a red cell label: in vitro and in vivo studies. *Br J Haematol.* 1976;32(3):411-420. DOI:10.1111/j.1365-2141.1976.tb00945.x

because ^{111}In has a complex decay scheme with multiple energies and often exhibits unusual co-incidence peaks when assayed. For accurate assay of ^{111}In , a knowledge of the linear response portion of the auto-gamma counter is important as the radiopharmaceutical ^{111}In -chloride is prepared in a small specific volume making it difficult to sub-dispense appropriately small activities. The authors describe modifications made to the original proposed technique to avoid these problems.

Acknowledgements

The authors would like to thank the Radiopharmacist and staff at the West of Scotland Radionuclide dispensary and the IRMER Practitioner license holder for their help and patience.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

1. Dacie and Lewis. *Practical Haematology*. 12th ed. London: Elsevier; 2016.
2. McAtee JG, Thakur ML. Survey of radioactive agents for in vitro labeling of phagocytic leukocytes. I. Soluble agents. *J Nucl Med* 1976; **17**:460-487.
3. Thakur ML, Welsh MJ, Joist JH, Coleman RE. Indium-111 labelled platelets: Studies on preparation and evaluation of in vitro and in vivo functions. *Thromb Res* 1976; **9**:345-357.
4. Radia R, Peters AM, Deenmamode M, Fitzpatrick ML, Lewis SM. Measurement of red cell volume and splenic red cell pool using ^{111}In . *Br J Haematol* 1981; **49**:587-591.
5. Sampson. *Textbook of Radiopharmacy*. 3rd ed. London: Pharmaceutical Press; 1994.
6. IAEA Human Health Series No.3. *Radiolabelled Autologous Cells: Methods and Standardization for Clinical Use*. Vienna, Austria: International Atomic energy Agency; 2015.
7. Peters AM, Osman S, Reavy HJ, Chambers B, Deenmamode M, Lewis SM. Erythrocyte radiolabeling: in vitro comparison of chromium, technetium, and indium in undamaged and heat damaged red cells. *J Clin Pathol* 1986; **39**:717-721.
8. AuBuchon JP, Brightman A. Use of Indium-111 as a cell label. *Transfusion* 1989; **29**:143-147.
9. Osman S, Darpure HJ. A simple in vitro method of radiolabeling human erythrocytes in whole blood with ^{111}In -tropolonate. *Eur J Haematol* 1987; **39**:125-127.
10. International Committee for Standardisation in Haematology, recommended methods for measurement of red-cell and plasma volume. *J Nucl Med* 1980; **21**:793-800.