

Recommandations de la SoFRa suite à l'arrêt de commercialisation du chrome-51

L'arrêt de la production du chrome-51 nécessite de mettre en place ou du moins de proposer des alternatives aux examens suivants :

- 1) Détermination du volume globulaire/Masse sanguine, Cr51
- 2) Durée de vie des hématies, Cr51
- 3) DFG, EDTA-Cr51

1) Concernant la détermination du volume globulaire/masse sanguine, le radiomarquage des hématies au technétium 99m avec le pyrophosphate d'étain (TechnoScan PYP) est une bonne alternative.

Nous vous proposons en pièce jointe le protocole détaillé de la technique de radiomarquage réalisée sur Lyon.

Pour plus de détails concernant les modalités pratiques de réalisation et d'interprétation de cet examen, vous pouvez adresser vos demandes au secrétariat de la SoFRa ou directement auprès de l'équipe lyonnaise (contacts CHU Lyon : ls-marc.frayse@chu-lyon.fr, caroline.darcissac@chu-lyon.fr, francois.hallouard@chu-lyon.fr)

2) Pour ce qui est des examens de durée de vie des hématies, il est possible de remplacer le radiomarquage au chromate 51 par un radiomarquage à l'oxinate d'indium 111.

La détermination de la durée de vie des hématies n'est alors plus faisable. Toutefois la détermination des principaux organes de séquestration par scintigraphie, principale question des cliniciens, est possible.

Vous trouverez en pièce jointe le protocole de radiomarquage utilisé par l'équipe de Rouen (Centre Henri-Becquerel)

Une technique proche est également décrite au sein du dossier du CNHIM.

3) Enfin, la réponse la plus difficile à apporter concerne la détermination du débit de filtration glomérulaire.

Différentes alternatives sont envisagées et reposent en partie sur la structure des différents centres hospitaliers (différents sites, présence ou non d'une unité d'explorations fonctionnelles, etc)

Les méthodes non-isotopiques reposent principalement sur l'utilisation de l'inuline ou de l'iohexol

- (Inuline :)
 - Médicament prêt à l'emploi, AMM française dans cette indication
 - Pharmacocinétique : filtration uniquement
 - Méthode : méthode de référence, méthode de perfusion
 - Mesure : clairance plasmatique
 - Inconvénients : risque de choc anaphylactique → retrait des spécialités par l'ANSM : rupture de spécialités à base de polyfructosan en France : arrêt de commercialisation en cours de notification

Donc, la seule véritable alternative non isotopique est la suivante :

- Iohexol :
 - Médicament prêt à l'emploi, pas d'AMM dans cette indication
 - Pharmacocinétique : possible réabsorption tubulaire, fixation protéique
 - Méthode : méthode de référence, méthode par injection unique, 5 mL d'omnipaque 300 mg/mL
 - Mesure : clairance plasmatique
 - Inconvénients : risque de choc anaphylactique

Les alternatives isotopiques sont :

- Iothalamate-125I (Glofil-25):
 - IV, SC, MRP prêt à l'emploi, pas d'AMM dans cette indication
 - Pharmacocinétique : secrétion tubulaire variable selon l'IR, élimination extra rénale, fixation protéique jusqu'à 15%
 - Méthode :
 - Injection unique 0,37 à 1,11 MBq
 - Méthode par perfusion : 0,74 à 3,7 MBq

- Mesure : clairance plasmatique et clairance urinaire chez l'adulte – Enfants non compris dans l'AMM, mais des publications dans la littérature décrivent l'utilisation de l'iothalamate chez l'enfant
- Avantages : prêt à l'emploi
- Inconvénients : Pharmacocinétique, nécessite des cuves de rétention adéquates, demande d'AMM européenne, protection thyroïdienne

Certains centres sont intéressés par l'utilisation de l'iothalamate-125I. Nous avons donc fait une demande à l'ANSM en ce sens afin de pouvoir disposer de l'accès au Glofil®.

Néanmoins, l'ANSM privilégie pour le moment la solution qui consiste à trouver un établissement pharmaceutique de remplacement pour la production du 51Cr. En cas d'échec, l'alternative de l'iothalamate-125I sera étudiée.

La seule alternative isotopique envisageable pour le moment est donc la suivante :

- DTPA-99mTc :
 - AMM française dans cette indication, radiomarquage de la trousse : 5 – 12000 MBq
 - Pharmacocinétique : filtration uniquement, ni sécrétion, ni réabsorption, fixation protéique 0 – 10% (sous-estime le DFG)
 - Méthode :
 - Injection unique 1,8 à 3,7 MBq
 - DFG + scinti : 37 à 370 MBq
 - Mesure : clairance plasmatique, adulte/enfant
 - Avantages : facilité de préparation, faible coût, bonne reproductibilité des mesures, possibilité d'imagerie pour estimer la fonction relative de chaque rein pour les potentiels donneurs
 - Inconvénients : faible stabilité du complexe, interaction avec les métaux lourds (fer, alu), pharmacocinétique, période physique

Dans le contexte de greffe rénale, de 3^e secteur ou encore d'obstruction des voies urinaires, l'alternative à la perfusion de 51Cr-EDTA avec rendu des résultats par la clairance urinaire sur 7 points est plus complexe à définir.

L'utilisation du 99mTc-DTPA en perfusion pose qq questions dont voici des éléments de réponse :

- Question relative à l'adhérence à la poche de Glucose → Pas d'adhérence du MRP à la poche pour le Technescan DTPA contrairement au Pentacis (arrêt de commercialisation)

- Questions relatives à la stabilité de la préparation
 - Stabilité préparation selon RCP du TechneScan DTPA : stabilité 8h après préparation (données vérifiées sur des mesures de la PRC au cours du temps)
 - Stabilité plasmatique du Technescan DTPA après incubation dans un pool de plasma : stable au moins jusqu'à 5h (dernier point de mesure d'un test récent)
 - Fixation protéique mesurée après incubation dans un pool plasma, puis centrifugation sur un filtre 10 KDa de l'ordre de 12%. Tests réalisés sur 5h, valeur de fixation protéique stable dans le temps.

Afin d'optimiser le procédé, le nombre de points de prélèvements plasmatiques peut être augmenté (par rapport aux 3 points indiqués dans le RCP) et le recueil urinaire peut être envisagé afin de s'assurer de la bonne corrélation entre les mesures plasmatiques et urinaires.

De plus, la fixation protéique peut être mesurée pour chaque patient afin de corriger la mesure du DFG.