

Mise au point

Pénurie de technétium^{99m} : des pistes pratiques pour gérer les périodes de crise dans les services de médecine nucléaire

Technetium^{99m} shortage: Practical solutions to manage lack of the radio-isotope in nuclear medicine departments

M.-L. Biechlin-Chassel^{a,*}, A. Francois-Joubert^b, C. Bolot^c, M.-D. Desruet^d, F. Bourrel^e,
M. Pelegrin^{f,g,h}, I. Couretⁱ, S. Lao^j, I. Quelven^k, groupe de radiopharmacie de l'Acomen^l

^a Radiopharmacie, service de pharmacie, centre hospitalier de Chambéry, BP 1125, 73000 Chambéry, France

^b Service de médecine nucléaire, centre hospitalier de Chambéry, rue Pierre-et-Marie-Curie, BP 1125, 73000 Chambéry, France

^c Service de radiopharmacie, service pharmaceutique, centre de médecine nucléaire, groupement hospitalier Est, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron cedex, France

^d Radiopharmacie, service de médecine nucléaire, CHU de Grenoble, 38043 Grenoble cedex 9, France

^e Services de pharmacie et médecine nucléaire, centre hospitalier d'Avignon, 305, rue Raoul-Follereau, 84902 Avignon cedex 9, France

^f Institut de recherche en cancérologie (IRCM), 34298 Montpellier, France

^g Inserm U896, université Montpellier 1, 34298 Montpellier, France

^h CRLC Val d'Aurelle Paul-Lamarque, 34298 Montpellier, France

ⁱ Service de médecine nucléaire, hôpital Lapeyronie, avenue du Doyen-Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France

^j Service de médecine nucléaire, CHU Hôpital de l'Archet, 151, route de Saint-Antoine-de-Ginestière, BP 3079, 06202 Nice cedex 3, France

^k Faculté de médecine, 2, rue du Docteur-Marcland, 87025 Limoges, France

^l Acomen, 75, rue Professeur-Truc, BP 4166, 34091 Montpellier cedex 5, France

Reçu le 4 juin 2010 ; accepté le 9 juin 2010

Disponible sur Internet le 23 août 2010

Résumé

Face à la pénurie mondiale en molybdène et aux problèmes récurrents d'approvisionnement en générateurs de technétium^{99m} (^{99m}Tc) dans les services de médecine nucléaire, des solutions pratiques doivent être trouvées afin d'assurer le maximum d'examen prescrits et d'éviter les substitutions systématiques par des techniques d'imagerie ne relevant pas de la médecine nucléaire. Des solutions peuvent être mises en place au niveau de la radiopharmacie : utilisation de plusieurs générateurs, réalisation d'élutions multiples au cours d'une journée, réalisation d'élutions fractionnées, mélange d'élutions de lots différents pour la préparation d'un médicament radiopharmaceutique (MRP)... Au niveau du service de médecine nucléaire, il est nécessaire de repenser les plannings pour convoquer les patients aux moments les plus opportuns, de regrouper les examens, voire de les substituer en utilisant d'autres isotopes.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Technétium^{99m} ; Pénurie ; Médicaments radiopharmaceutiques

Abstract

Technetium^{99m} (^{99m}Tc) shortage crisis regularly affect nuclear medicine activity and oblige the community to find solutions in order to perform most of the prescribed exams and avoid systematic substitutions by other non-nuclear medicine techniques. Firstly, some practical solutions can be set up in radiopharmacy departments such as using more than two generators together, realizing fractionated elutions, preparing radiopharmaceuticals with elutions providing from different generators... Then, it could be interesting to have a reflexion in nuclear medicine departments to convene patients the days when ^{99m}Tc supply is sufficient, to pool some exams or to make substitutions with more available isotopes.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Technetium^{99m}; Shortage; Radiopharmaceuticals

* Auteur correspondant. Service de médecine nucléaire, rue Pierre-et-Marie-Curie, BP 1125, 73011 Chambéry, France.

Adresse e-mail : marie.laure.chassel@ch-chambery.fr (M.L. Biechlin-Chassel).

1. Introduction

La médecine nucléaire mondiale connaît des pénuries récurrentes en technétium^{99m} (^{99m}Tc) depuis les pannes successives du réacteur canadien NRU fin 2007, puis du réacteur hollandais HFR au mois d'août 2008. Une première période de crise majeure a été ressentie en Europe en automne 2008 [1–7]. Pour pallier au manque du radio-isotope utilisé dans la majorité des examens de médecine nucléaire, les services ont dû mettre en place certaines mesures de gestion de crise que l'on espérait provisoires. La période d'abondance en ^{99m}Tc est, cependant, terminée pour quelques années. Le manque de ^{99m}Tc est devenu au fil des mois le lot presque quotidien des services qui doivent apprendre à optimiser l'utilisation de cette matière première précieuse pour la discipline. Le présent article, issu d'une réflexion entre médecins nucléaires et radiopharmaciens, a pour objectif de recenser et de proposer des solutions pratiques afin de gérer les périodes de pénuries en ^{99m}Tc. Ainsi, les services de médecine nucléaire pourront continuer à répondre au mieux à la demande et conserver les stratégies diagnostiques validées avant d'avoir recours aux techniques exploratrices de substitution.

2. Propositions de solutions de travail pour la gestion de périodes de pénuries

Les services de médecine nucléaire ont développé des stratégies afin d'utiliser de manière optimale le ^{99m}Tc disponible durant les périodes de crise. Ces mesures touchent aussi bien le travail en radiopharmacie que l'organisation du service de médecine nucléaire proprement dite.

2.1. Optimisation de l'utilisation du technétium^{99m} en radiopharmacie

Les stratégies suivantes ont été mises en place dans certains services.

2.1.1. Utilisation concomitante de plusieurs générateurs

Il est habituel dans les unités de radiopharmacie de travailler avec deux générateurs, l'un réceptionné en début de semaine le plus souvent, l'autre en milieu de semaine, afin de couvrir les besoins hebdomadaires en ^{99m}Tc. Les générateurs sont en principe utilisés cinq à six jours ouvrés, puis placés en décroissance. Durant les périodes de pénurie en ^{99m}Tc, il peut s'avérer très intéressant de conserver les générateurs sur une période plus longue (jusqu'à une semaine supplémentaire) et donc de travailler avec trois, voire quatre générateurs. La quantité de ^{99m}Tc élue est certes faible en comparaison aux générateurs neufs, mais elle peut permettre de réaliser certains examens nécessitant de l'éluat comme les scintigraphies thyroïdiennes et les fractions d'éjection ventriculaire ainsi que de préparer certains médicaments radiopharmaceutiques (MRP) comme les macroagréats d'albumine humaine, les traceurs rénaux, l'exametazime... dans le respect des protocoles imposés par l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Les générateurs les plus récents peuvent ainsi être réservés à la

préparation de MRP nécessitant une activité importante, tels que les scintigraphies cardiaques ou osseuses.

2.1.2. Réalisation de deux, voire trois éluutions journalières des générateurs

Pratique courante dans certains services, peut-être moins dans d'autres habitués à travailler avec des générateurs d'activité importante. En période de pénurie, les générateurs doivent être élués à plusieurs reprises dans la journée. L'idéal est de les éluer tôt le matin (entre 7 h 00 et 7 h 30), puis de les éluer une seconde fois entre 10 h 30 et 12 h 00. Cela permet d'exploiter les générateurs au maximum, sans réduire les capacités du générateur en ^{99m}Tc pour le lendemain. Un générateur élué une fois par jour produit, 24 heures après, environ 80 % de l'activité de ^{99m}Tc de la veille. Un autre, élué à deux reprises (dont la dernière est réalisée à 13 h 00 au plus tard), produit le lendemain environ 70 % de l'activité de la veille. L'activité en ^{99m}Tc que l'on peut éluer d'un générateur une à six heures suivant l'éluution du matin peut être évaluée rapidement de manière fiable. Chaque heure passée depuis la première éluution permet de récupérer 10 % de l'activité élue le matin. Ainsi, si un générateur produit 35 000 MBq de ^{99m}Tc à 7 h 00, l'activité élue sera d'environ 10 500 MBq à 10 h 00 ou 15 800 MBq à 11 h 30. Les pourcentages cités sont des mesures observées dans des services de radiopharmacie ; ils se basent sur la pratique. Ils permettent de manière très simple de prévoir l'activité disponible chaque jour. Il est également possible de faire des estimations de l'activité élue à partir des formules de calculs.

2.1.3. Réaliser des éluutions fractionnées

Certaines préparations de MRP exigent une activité volumique en ^{99m}Tc élevée et donc le recueil de l'activité dans un volume réduit (3 mL en général au lieu de 5 ou 10 mL). La réalisation d'éluutions fractionnées s'impose fréquemment lors des périodes de pénurie et évite bien souvent le report des examens. En pratique, les éluutions fractionnées sont relativement simples à effectuer. Dans les cas des générateurs avec réserve de NaCl 0,9 % [8,9], il faut éluer un premier millilitre d'éluat en plaçant un flacon sur l'aiguille d'éluution durant dix secondes exactement. Ce premier millilitre contient, en général, une activité très faible de ^{99m}Tc et est jeté. Le recueil de l'éluat proprement dit dans un volume de 3 mL s'effectue en plaçant ensuite un flacon sur l'aiguille d'éluution durant 30 secondes. Dans le cas des générateurs sans réserve de NaCl 0,9 % [10], le principe consiste à faire passer sur la colonne, 1 mL de NaCl 0,9 % et à le recueillir dans un flacon sous vide, puis à faire passer 3 mL et à les recueillir dans un autre flacon.

2.1.4. Adapter les activités des MRP préparés aux besoins

Il peut également s'avérer intéressant de préparer les MRP en utilisant la quantité de ^{99m}Tc tout juste nécessaire à la réalisation des examens de la journée. Un exemple concerne les macroagréats d'albumine humaine, fréquemment préparés avec 3700 MBq (activité maximale autorisée) mais dont l'activité minimale nécessaire n'est que de 370 MBq [11,12]. Si les examens pulmonaires ont lieu à partir de

11 h 00 ou dans l'après-midi, il est même souvent intéressant de préparer le flacon à partir de la seconde élution d'un générateur ou à partir d'un générateur utilisé depuis plus d'une semaine. Un autre exemple concerne l'albumine humaine, fréquemment préparée avec 2200 MBq de pertechnétate de sodium, mais qui peut être préparée avec une activité plus faible (jusqu'à 90 MBq) [13].

2.1.5. Fractionner des flacons

Le fractionnement extemporané de préparations peut être une solution envisageable en période de pénurie de ^{99m}Tc . Le cas des macroagréats d'albumine humaine est intéressant car plus un flacon contient de particules, plus il faudra disposer de ^{99m}Tc pour le marquer et pouvoir l'utiliser jusqu'à sa péremption. Prenons l'exemple d'un service injectant habituellement une activité de 148 MBq d'une préparation contenant $4,5 \times 10^6$ macroagréats au total. Si la préparation est effectuée avec 3700 MBq, elle pourra être utilisée jusqu'à l'heure de péremption annoncée par le fabricant car la quantité de macroagréats injectés sera toujours inférieure à 700 000, conformément à l'AMM. Si la préparation est effectuée avec 1500 MBq, elle ne pourra être utilisée que pendant trois heures et demie. Au-delà, la quantité de particules contenues dans 148 MBq sera trop importante. Pour reprendre le même exemple, si le flacon est fractionné de telle sorte que la trousse ne contienne plus que 3×10^6 macroagréats et que la préparation est réalisée avec 1500 MBq de pertechnétate de sodium, elle pourra être utilisée dans les sept heures suivant sa préparation. En pratique, le fractionnement extemporané est relativement simple à réaliser. Il suffit d'introduire 2 mL de NaCl 0,9 % dans le flacon de macroagréats, d'en prélever le volume contenant le nombre de particules souhaité et de les introduire dans un flacon stérile vide. La préparation et les contrôles de qualité peuvent ensuite être réalisés normalement, tels que décrits dans les RCP. L'activité maximale introduite doit être proportionnelle au nombre de macroagréats présents dans le flacon. Le fractionnement extemporané est également obligatoire dans la préparation du TechneScan HDP(r)(Covidien) destinée à un seul patient [14].

2.1.6. Fabriquer plusieurs flacons du même MRP

À titre d'exemple, si l'on dispose de deux éluats d'activité faible, on peut envisager de préparer deux flacons de sestamibi. Le coût des MRP ayant fortement diminué avec l'apparition des génériques, ce genre de pratique n'est plus très onéreuse. De la même manière, trois flacons d'oxidrontate peuvent fréquemment être préparés en utilisant des éluats successifs.

2.1.7. Pooler des éluations

Le fait d'utiliser du ^{99m}Tc provenant de deux éluats différents constitue un moyen efficace d'optimiser son utilisation. Cette pratique n'est pas dans les habitudes des services. Néanmoins, dans la mesure où la qualité du pertechnétate de sodium est contrôlée conformément aux résumés des caractéristiques du produit (RCP) et que la traçabilité est assurée, pourquoi ne pas utiliser l'ensemble du ^{99m}Tc disponible ?

2.2. Adaptation des services de médecine nucléaire

Au niveau des services de médecine nucléaire, les pénuries engendrent des modifications des habitudes de travail. Cet article n'a pas pour objectif de revenir sur les possibilités de substituer les examens de médecine nucléaire par des examens d'autres disciplines. La « crise du ^{99m}Tc » risque en effet de durer encore plusieurs années et l'idée est plutôt d'essayer d'honorer les prescriptions des médecins demandeurs avant de les orienter vers d'autres disciplines avec le risque, à terme, de dépouiller de manière significative la médecine nucléaire.

Les mesures suivantes ont été mises en place dans différents services.

2.2.1. Organisation de la planification des examens

La planification des examens peut être modifiée de manière à rapprocher les examens les plus « consommateurs » en ^{99m}Tc , les jours proches de la réception des générateurs. En gérant correctement le ^{99m}Tc disponible tel que décrit dans le paragraphe ci-dessus et en calculant les activités éluables des générateurs, il est possible de maintenir un nombre significatif d'examens les autres jours. Il est également intéressant de regrouper au maximum les examens utilisant les mêmes MRP de manière à diminuer le nombre des préparations réalisées. Ce travail d'anticipation apparaît également essentiel afin d'éviter de renvoyer les patients chez eux lorsqu'ils se présentent dans les services ou d'annuler des rendez-vous la veille pour le lendemain.

2.2.2. Substitution des radio-isotopes

Le remplacement des explorations cardiaques au ^{99m}Tc par des explorations au thallium 201 est fréquemment réalisé, l'utilisation de générateurs de krypton 81m peut également être envisagée pour les ventilations pulmonaires, de même que l'utilisation de l'iode 123 pour les explorations thyroïdiennes ou le recours au Na[^{18}F] pour les scintigraphies osseuses.

2.2.3. Application accrue du principe Alara

Même si tous les services appliquent le principe Alara, il peut être envisageable de diminuer les doses de 10 à 20 % en augmentant de manière significative le temps de passage des patients sous caméra, afin de ne pas altérer la qualité des images.

3. Discussion

Il est intéressant de faire le bilan des différentes stratégies trouvées dans les services pour pallier les pénuries récurrentes en ^{99m}Tc . Pour autant, toutes les solutions citées ne sont pas applicables partout.

Ainsi, l'utilisation concomitante de trois à quatre générateurs n'est pratique que si les unités de radiopharmacie sont équipées d'enceintes blindées acceptant plus de deux générateurs. À l'avenir, le nombre d'emplacements de générateurs deviendra peut-être un critère important de choix du matériel. Dans le cas contraire, il est envisageable de repositionner les générateurs stockés en dehors de l'isolateur blindé, même si

cela n'est pas très pratique. Il faut, en particulier, respecter les règles d'hygiène et de radioprotection que cela impose. Le suivi des éluats des générateurs stockés à l'extérieur de l'isolateur doit être journalier pour assurer une excellente pureté radio-nucléidique des éluats.

Le recours aux éluats fractionnés nécessite une formation spécifique du personnel. L'activité de l'éluat recueilli est parfois légèrement inférieure à la valeur attendue, mais cette solution permet fréquemment de réaliser des préparations dans le respect des RCP (cas des préparations des isonitriles technétiés notamment).

Les MRP doivent être préparés en fonction du nombre d'exams à effectuer et les anciennes habitudes qui consistaient à préparer les flacons avec des activités toujours identiques doivent être abandonnées. Cela nécessite une vigilance particulière, car il s'agit de continuer à préparer les MRP en respectant les exigences de l'AMM, autant en termes d'activité, que d'activité volumique, de volume final de solution, de qualité de l'éluat et de respect des conditions d'utilisation. Le cas des macroagréats d'albumine humaine est un bon exemple qui illustre clairement la vigilance dont les unités de radiopharmacie doivent faire preuve lors des modifications des modalités de préparation. Il est à noter, dans ce cas particulier, que le nombre total de macroagréats par flacon varie selon les fournisseurs.

La préparation de flacons de MRP technétiés avec du pertechnétate provenant de deux éluats différents est possible à condition d'assurer une traçabilité correcte. Actuellement, les logiciels métiers utilisés en radiopharmacie et en médecine nucléaire ne le permettent pas et la création d'un registre spécifique est nécessaire. La pénurie de ^{99m}Tc devant a priori perdurer, il serait peut-être souhaitable que cette traçabilité informatique puisse être réalisée.

L'anticipation des plannings de rendez-vous des patients est très chronophage. Elle nécessite une bonne collaboration entre la radiopharmacie et le service de médecine nucléaire. Elle est relativement difficile à effectuer à moyen terme car les informations disponibles sur les calibrations des générateurs ont tendance à évoluer les jours qui précèdent les livraisons (< 48 heures).

La substitution des exams nécessitant du ^{99m}Tc par des exams utilisant des radioéléments autres n'est pas toujours simple à mettre en œuvre. Dans le cas des exams cardiaques effectués sur une matinée, la substitution des protocoles utilisant des MRP technétiés au repos et en activité par des protocoles utilisant uniquement le ^{201}Tl est délicate. Cela suppose d'informer les patients qu'ils devront être présents dans le service une journée entière et non une demi-journée ou de les convoquer sur deux jours, de modifier le planning des γ -caméras et donc des autres exams, de faire venir un cardiologue une journée entière si l'on souhaite conserver la double interprétation. . . En revanche, le recours au krypton 81m pour la réalisation des ventilations pulmonaires est aisé à mettre en œuvre. Le coût du générateur est conséquent, mais cela permet aux services qui ont des demandes journalières régulières de pouvoir les honorer. L'utilisation de l'iode 123 est également possible pour effectuer les scintigraphies thyroï-

diennes. La convocation des patients doit être adaptée car le temps de fixation est bien supérieur (la scintigraphie est réalisée deux heures après l'administration et non 15 minutes, ce qui impacte également le planning des γ -caméras). L'idéal est de regrouper les patients sur une journée pour amortir le coût du flacon. Le recours au $\text{Na}[^{18}\text{F}]$ est également fréquemment cité mais son utilisation reste controversée. Pour des raisons de coût, et dans certains cas, de disponibilité de Morpho-TEP, il est peu probable que le $\text{Na}[^{18}\text{F}]$ représente la solution aux pénuries de ^{99m}Tc . Avec le recul, les pénuries sont de relatives courtes durées et, en gérant le ^{99m}Tc de manière correcte, il n'est souvent pas nécessaire de déplacer des rendez-vous de scintigraphies osseuses à plus de deux à trois jours. La substitution des exams peut également avoir un impact pour les patients et les services hospitaliers demandeurs (modification des horaires, des modalités de préparation des patients. . .).

Sur le plan organisationnel, il est important de ne pas perdre de doses et l'on peut se poser la question de la pertinence d'un rappel téléphonique des patients la veille de leur examen en période de grande pénurie ainsi que la gestion de places d'urgence. En revanche, l'idée parfois avancée de fermer les services les jours où ils disposent de faibles quantités de ^{99m}Tc pour les ouvrir sur une durée plus longue les jours de réception des générateurs n'est pas judicieuse car il est toujours possible de travailler en réalisant les exams peu consommateurs de ^{99m}Tc et en utilisant d'autres radio-isotopes.

Sur le plan pharmacoéconomique, une fausse interprétation pourrait être portée sur la gestion de la crise, puisque les services parviennent à assurer une partie des exams avec des quantités moindres en ^{99m}Tc . Il est important de préciser que les méthodes mises en place sont chronophages (temps personnel pour la réorganisation des plannings ou la convocation des patients. . .), onéreuses (recours aux autres isotopes radioactifs, préparation d'un grand nombre de flacons. . .) et vont souvent à l'encontre des règles de radioprotection. Elles ne constituent qu'une gestion palliative de la crise et ne sont pas pérennes.

Enfin, les périodes de très grande pénurie en ^{99m}Tc sont assez rares et de courtes durées. Les services sont davantage confrontés à des pénuries d'importance moindre mais récurrentes qui les obligent à réorganiser leur travail. Il est important de souligner néanmoins que les vraies périodes de disette existent et que parfois, aucune solution satisfaisante ne peut être trouvée pour assurer les exams.

4. Conclusion

Les périodes de pénurie en ^{99m}Tc vont se succéder encore plusieurs années en attendant que les différents projets de production du molybdène 99 soient fonctionnels. Il est dans l'intérêt des patients que les services de médecine nucléaire trouvent des solutions efficaces pour répondre à la demande des prescripteurs et éviter qu'ils ne prennent l'habitude de se contenter des techniques exploratrices de substitution, comme le suggèrent les directives de l'Afssaps [15]. Cet article avait pour objectif de proposer des alternatives pharmaceutiques et

organisationnelles à mettre en place en amont de celles proposées jusqu'à présent par les instances. La collaboration entre l'équipe de médecine nucléaire et celle de radiopharmacie (dans les cas où elle est présente) apparaît comme essentielle.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Gould P. Medical isotope shortage reaches crisis level. *Nature* 2009; 460:312–3.
- [2] Knight N. Return of the radionuclide shortage. *J Nucl Med* 2009;50:13–4.
- [3] International Atomic Energy Agency. IAEA addresses global radioisotope shortage. *J Nucl Med* 2009;50:15.
- [4] Perkins A, Hilson A, Hall J. Global shortage of medical isotopes threatens nuclear medicine services. *BMJ* 2008;5:337.
- [5] Stafford N. Isotope shortage is limiting nuclear medicine across Europe. *BMJ* 2008;5:337.
- [6] Collier R. Canadian hospitals rise to the occasion during isotope shortage. *CMAJ* 2008;178:815.
- [7] No author. Sudden radio-isotope shortage threatens patient care. *J Nucl Med* 2008;49:17–8.
- [8] Ultratechekow[®] FM, générateur de Technétium [^{99m}Tc], Covidien. Résumé des caractéristiques du produit; 2005.
- [9] Elumatic III[®], générateur de Molybdène [⁹⁹Mo]/Technétium [^{99m}Tc], IBA Cis Bio. Résumé des caractéristiques du produit; 2004.
- [10] Drytec[®], générateur de Technétium [^{99m}Tc], GE. Résumé des caractéristiques du produit; 2008.
- [11] Pulmocis[®], trousse pour la préparation de macroagrégats d'albumine technétiés [^{99m}Tc]-MAA, Cis Bio. Résumé des caractéristiques du produit; 1998.
- [12] TechneScan LyoMAA[®], trousse pour la préparation de macroagrégats d'albumine humaine technétiés [^{99m}Tc], Mallinckrodt. Résumé des caractéristiques du produit; 2005.
- [13] Vasculocis[®], trousse pour la préparation d'albumine humaine technétiée [^{99m}Tc], Cis Bio. Résumé des caractéristiques du produit; 1999.
- [14] Technescan HDP[®], Covidien France. Résumé des caractéristiques du produit; 2006.
- [15] Tension sur l'approvisionnement en technétium^{99m}. Lettre du 17 mai 2010 adressée aux chefs des services de médecine nucléaire.