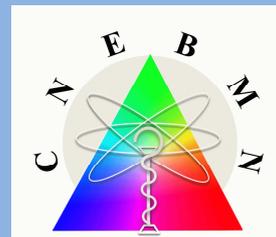
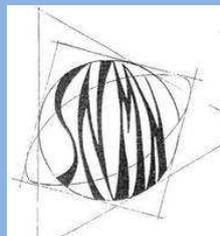




*Guide de
bonnes pratiques en situation
de pénurie de ^{99m}Tc*



SOMMAIRE

I. CONTEXTE GENERAL.....	2
II. HIERARCHISATION DES EXAMENS.....	3
III. GRANDS PRINCIPES D'ORGANISATION.....	4
IV. DECLINAISONS PARTICULIERES.....	6
IV.1. Scintigraphies osseuses.....	6
IV.2. Scintigraphies de perfusion myocardique.....	6
IV.3. Scintigraphies cérébrales	7
IV. 4. Endocrinologie nucléaire.....	7
IV. 5. Pédiatrie.....	8
IV. 6. Embolie pulmonaire.....	8
IV. 7. Lymphoscintigraphies et détection du ganglion sentinelle.....	8
IV.8.Irradiation et radioprotection des patients.....	8
CONCLUSION.....	9

I. CONTEXTE GENERAL

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. La médecine nucléaire monophotonique utilise très majoritairement le ^{99m}Tc incorporé dans les médicaments radiopharmaceutiques (MRP) utilisés pour réaliser les scintigraphies. Chaque année dans le monde, environ 28 millions d'examen scintigraphiques utilisant le ^{99m}Tc sont réalisés (pour environ 2 millions de TEP-FDG par exemple). L'approvisionnement mondial en ^{99m}Tc demeure en péril à cause de l'obsolescence des quelques réacteurs nucléaires qui fournissent le molybdène 99 (⁹⁹Mo), dont est dérivé le ^{99m}Tc. En effet, 95% de l'approvisionnement mondial est assuré par à peine 5 réacteurs, au Canada, en Belgique, en France, aux Pays-Bas et en Afrique du Sud, ces réacteurs étant très anciens et victimes de pannes multiples avec des périodes d'entretien prolongées.

Par ailleurs, les cinq réacteurs qui alimentent la planète en ^{99m}Tc consomment tous de l'uranium hautement enrichi de qualité militaire. Ce dernier pouvant être détourné pour une utilisation malveillante notamment terroriste, les États-Unis ont annoncé qu'ils cesseraient de fournir cet uranium, à l'horizon 2016-2019.

La fermeture d'OSIRIS est prévue par l'ASN fin 2015 et le relais en France ne pourra être assuré par le prochain réacteur (Jules Horowitz, RJH à CADARACHE) qu'en 2018-2020.

Depuis 2008, le manque de ^{99m}Tc a concerné les services de manière récurrente et la communauté de médecine nucléaire a appris de manière responsable et souvent en autonomie à gérer au mieux ces situations de tension d'approvisionnement en optimisant l'utilisation de cette matière première précieuse pour la discipline. De multiples stratégies ont été adoptées dans le but de gérer au mieux cette crise dans les services de médecine nucléaire.

Le but de ce guide est:

- de présenter une hiérarchisation des priorités en situation de pénurie
- de rappeler les grands principes d'optimisation et les concepts pratiques qui en découlent en termes d'organisation des services
- de décliner ce guide pour chaque grand type d'indication ou d'examen (cancérologie, cardiologie, neurologie, ostéo-articulaire etc...) en abordant à chaque fois la substitution (ou non) par une technique de médecine nucléaire (TEMP non Tc ou TEP) ou par une technique non isotopique (biologie, radiologie, autre) et ce, en argumentant à chaque fois pour ce qui est des performances diagnostiques, du service médical rendu, de la disponibilité, du coût, de l'irradiation etc...

II. HIERARCHISATION DES EXAMENS

Lors de la crise de 2008, l'ANSM (AFSSAPS à l'époque) et l'EMA ont adopté la même position, partagée par la SFMN, concernant les indications devant être considérées comme prioritaires et non substituables.

Les six indications non substituables sont donc :

1. détection per opératoire du ganglion sentinelle pour la recherche d'envahissement ganglionnaire en cas de cancer
2. recherche d'embolie pulmonaire chez la femme enceinte (principalement du fait du risque thyroïdien pour le fœtus lié à l'injection d'iode en cas d'utilisation du scanner)
3. patients ayant une contre-indication aux produits de contraste radiologiques (notamment patients diabétiques traités par Metformine et/ou présentant une insuffisance rénale)
4. recherche préopératoire de glandes hyperfonctionnelles en cas d'hyperparathyroïdie
5. les examens de médecine nucléaire pédiatriques dans leur ensemble
6. scintigraphies rénales : néphrectomies à réaliser en urgence (+ évaluation fonctionnelle chez les insuffisants rénaux et bilan pré don pour donneurs vivants)

En dehors de ces indications prioritaires, un second niveau de hiérarchisation doit être établi en tenant compte des ressources de chaque service, du plateau technique disponible à proximité et surtout du problème clinique posé et pour ce faire, **le guide du bon usage des examens d'imagerie** doit servir de référence pour choisir la technique la plus adéquate en fonction du contexte.

Ce guide est consultable en ligne à l'adresse suivante:

<http://gbu.radiologie.fr/>

III. GRANDS PRINCIPES D'ORGANISATION

La tension d'approvisionnement en générateurs de ^{99m}Tc impose d'adopter des principes de bon usage du technétium 99m en période de crise et d'adapter l'organisation des examens afin d'optimiser et de rationaliser l'activité disponible dans les services de médecine nucléaire.

Si l'activité des générateurs commandés est déterminée en fonction des plannings d'examens prévisionnels, la première mesure consiste néanmoins à vérifier cette adéquation, afin de ne pas solliciter une activité qui ne serait pas utilisée pour les préparations.

L'annulation de livraisons de générateurs ou la livraison de générateurs sous-calibrés doit également conduire à exploiter ceux-ci de manière maximale, notamment en augmentant le nombre d'élutions sur la journée, et en prolongeant leur utilisation jusqu'à la date de péremption tant que l'activité éluee permet la préparation de trousse radiomarquées.

Toutes ces adaptations nécessitent une communication accrue avec les fournisseurs quant aux activités prévisionnelles des générateurs livrés, cette dernière constituant un paramètre indispensable pour anticiper la mise en œuvre de ces mesures.

L'optimisation porte également sur la préparation des doses pour chaque patient. Il convient en effet de diminuer autant que possible l'activité injectée et de compenser cette diminution par un allongement des temps d'acquisition afin de garantir la qualité des images obtenues, l'ensemble s'intégrant dans un compromis permanent, parfaitement connu de tout médecin nucléaire, entre activité injectée, temps d'acquisition, sensibilité du détecteur, état clinique du patient et contraintes organisationnelles. Les guides de procédures de la société française de médecine nucléaire (disponibles à l'adresse <http://www.sfmn.org/>) doivent servir de référence dans ce domaine.

La planification des examens est également un paramètre complémentaire essentiel. Celle-ci doit non seulement tenir compte des activités de ^{99m}Tc disponibles, mais également privilégier tant que possible le regroupement des examens, afin d'utiliser la totalité de l'activité des trousse radiomarquées. Dans ce registre, en période de pénurie, les plannings horaires du personnel doivent être adaptés, en faisant appel à une grande flexibilité.

Si ces grands principes d'organisation permettent de rationaliser au mieux l'activité disponible dans les services de médecine nucléaire en période de tension d'approvisionnement, ils ne permettront cependant pas toujours la réalisation de l'ensemble

des examens demandés, et sont donc complémentaires à la hiérarchisation des examens exposée précédemment tenant compte du contexte et de l'urgence clinique.

L'utilisation de médicaments radiopharmaceutiques non technétiés (traceurs TEMP ou TEP), constituera également une solution alternative afin d'épargner au maximum la ressource en technétium 99m.

IV. DECLINAISONS PARTICULIERES

IV. 1. Scintigraphies osseuses

En rhumatologie et en orthopédie, la scintigraphie osseuse apporte des informations diagnostiques importantes pour la prise en charge de très nombreuses pathologies ou situations cliniques. Les performances diagnostiques de la technique reflétant la réaction osseuse sont désormais accrues du fait de l'acquisition simultanée d'images TDM osseuses à haute résolution, de plus en plus de gamma-caméras étant couplées à un dispositif radiologique permettant de réaliser des acquisitions de TEMP-TDM. Cependant, ces indications étant rarement du ressort de l'urgence, elles peuvent être aisément décalées dans le temps. La TEP-TDM au Fluorure de sodium ($^{18}\text{F-FNa}$) ou les techniques radiologiques peuvent lui être substituée en cas d'urgence.

L'imagerie de l'infection (osseuse) potentiellement plus urgente, est essentiellement assurée par les techniques de médecine nucléaire (scintigraphie aux leucocytes marqués, anticorps anti-leucocytes ou encore TEP-FDG).

En oncologie, la scintigraphie osseuse aux bisphosphonates- $^{99\text{m}}\text{Tc}$, demeure l'examen de référence pour la recherche des métastases osseuses à composante ostéoblastique, notamment dans les cancers mammaires et de prostate. En situation de pénurie, elle peut être remplacée par la TEP au $^{18}\text{F-FNa}$, autre modalité reflétant très exactement le même mécanisme physiologique correspondant à la réaction osseuse.

Pour les autres cancers et en particulier les cancers hypermétaboliques tels les cancers des poumons, seins (certains types histologiques), ORL, lymphomes, oesophage, estomac, pancréas, colon, utérus, ovaires, testicules, etc..., la TEP au Fluorodéoxyglucose (FDG) est devenue l'outil de référence pour la prise en charge des patients, qu'il s'agisse du diagnostic initial, du bilan d'extension de la maladie, de l'évaluation de l'efficacité des traitements et de la détection des récives; ces aspects incluent de fait le bilan de la maladie métastatique osseuse.

IV. 2. Scintigraphies de perfusion myocardique

En cardiologie, la scintigraphie de perfusion myocardique (SPM) au Thallium 201 ou utilisant des traceurs technétiés constitue un examen robuste et reconnu pour le diagnostic de la maladie coronaire. Les informations pronostiques qu'elle procure sont capitales dans la prise en charge des patients qu'il s'agisse de la quantification des territoires ischémiques ou de la détection de la viabilité myocardique. Si d'autres techniques d'imagerie comme le coroscanner, l'échographie de stress ou l'IRM peuvent apparaître concurrentielles, la SPM demeure l'examen de choix dans de nombreuses situations cliniques (patients de risque

intermédiaire, évaluation du retentissement hémodynamique en aval d'une sténose connue) et surtout en pratique du fait de la robustesse de l'examen avec une excellente valeur prédictive négative, sa simplicité de mise en œuvre et sa grande accessibilité sur le territoire.

En situation de pénurie, la SPM faisant appel aux traceurs technétiés peut être remplacée par la même SPM au Thallium 201 au prix d'un supplément dosimétrique raisonnable, restant largement dans le registre des faibles doses de rayonnements ionisants (\leq à la dose délivrée par un coroscanner) soit un niveau d'exposition pour laquelle aucun effet néfaste pour la santé n'a jamais pu être démontré. Les nouvelles caméras CZT, de plus en plus nombreuses dans les services de médecine nucléaire du fait de leur plus grande sensibilité de détection que les gamma-caméras plus classiques, contribuent grandement à la diminution des activités nécessaires en thallium 201 comme en technétium-99m.

Par ailleurs, malgré les performances actuelles de l'échocardiographie, la scintigraphie des cavités cardiaques, ou gamma-angiocardigraphie, constitue toujours à ce jour la méthode de référence pour la mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche et même en situation de pénurie elle doit pouvoir être réalisée chez les patients obèses ou ne présentant pas une échogénicité satisfaisante.

IV. 3. Scintigraphies cérébrales

En neurologie, deux types d'imagerie sont pertinents et susceptibles de concerner de très nombreux patients. Il s'agit de l'imagerie des maladies neuro-dégénératives au premier rang desquelles se trouve la maladie d'Alzheimer et l'imagerie de la neurotransmission permettant d'étudier les syndromes parkinsoniens.

Du fait de sa meilleure résolution spatiale et de ses meilleures performances diagnostiques, le guide du bon usage des examens recommande désormais de faire appel à la TEP-FDG cérébrale pour les pathologies neurodégénératives par rapport à la TEMP de perfusion cérébrale utilisant des traceurs technétiés.

Quant à l'imagerie de la neurotransmission, elle n'est pas concernée par les traceurs technétiés puisque faisant appel en TEMP au Datscan marqué à l'iode 123 ou à la TEP-FDOPA.

IV. 4. Endocrinologie nucléaire

En endocrinologie, les techniques de médecine nucléaire sont omniprésentes pour la prise en charge de la pathologie thyroïdienne, parathyroïdienne ou surrénalienne.

Les scintigraphies thyroïdiennes peuvent être avantageusement réalisées à l'Iode 123 (ce radionucléide reflétant plus encore la physiologie réelle du thyrocyte par rapport au Technétium99m). L'imagerie des surrénales n'est pas concernée par le ^{99m}Tc . La détection des

adénomes parathyroïdiens (de préférence en technique de détection double isotope associant ^{123}I et $^{99\text{m}}\text{Tc}$) demeure donc une des rares indications faisant appel au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ et est considérée comme indication prioritaire.

IV. 5. Pédiatrie

En pédiatrie, les scintigraphies osseuses, rénales et digestives sont incontournables par exemple pour la prise en charge des infections ostéo-articulaires, de l'ostéochondrite primitive de hanche, des lésions fracturaires en particulier celles liées à la maltraitance, des reflux vésico-urétéraux, de la pathologie infectieuse rénale ou encore des malformations ou dysfonctionnements œsogastriques. Considérés comme indications prioritaires, les examens de pédiatrie nucléaire nécessitent de très faibles activités de $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

IV. 6. Embolie pulmonaire

Dans le cadre de l'urgence, la scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion demeure à ce jour l'examen le plus performant pour éliminer le diagnostic d'embolie pulmonaire.

Considérée comme indication prioritaire, elle peut cependant être substituée par la TDM en situation de pénurie de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ et en l'absence de contre-indication à l'injection de PCI.

IV. 7. Lymphoscintigraphies et détection du ganglion sentinelle

La technique de détection du ganglion sentinelle, couplant la lymphoscintigraphie et la détection per-opératoire du ganglion, est devenue incontournable dans la chirurgie du cancer du sein et du mélanome. Considérée comme indication prioritaire, le marquage des colloïdes nécessite de très faibles activités de $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

IV.8.Irradiation et radioprotection des patients

L'imagerie nucléaire est faiblement irradiante contrairement à une idée préconçue. En effet, les niveaux d'expositions aux rayonnements ionisants pour les patients sont systématiquement du registre des faibles doses ou des très faibles doses (1-10 mSv en dose efficace au corps entier par examen, et toujours inférieur à 1 mSv pour l'entourage et l'environnement). Cet élément objectif, physique et mesurable, est indéniablement un atout pour la technique et doit permettre de recentrer le débat sur la balance bénéfices/risques et montrer qu'elle penche incontestablement du côté du service médical rendu et de l'impact clinique de la médecine nucléaire par rapport aux éventuels risques liés à l'irradiation, théoriques, jamais observés à ces niveaux d'exposition et probablement nuls ou très négligeables.

CONCLUSION

Les périodes de pénurie en ^{99m}Tc vont probablement se succéder encore plusieurs années en attendant que les différents projets de production du ^{99}Mo aient abouti (construction de nouveaux réacteurs comme le réacteur Jules-Horowitz de Cadarache, développement de techniques alternatives de production par accélérateurs linéaires ou cyclotrons). Quelles que soient les solutions à venir, ces difficultés d'approvisionnement ont déjà eu et auront encore un retentissement économique certain concernant le prix de ce radionucléide et des MRP qui lui sont attachés.

Au-delà de l'inévitable impact économique qu'il conviendra de prendre en compte, la communauté de médecine nucléaire doit aborder ces problèmes en toute responsabilité et maturité et continuer à mettre en œuvre des mesures d'adaptation, comme elle a su le faire régulièrement depuis 2008.

La médecine nucléaire est une spécialité d'avenir, nécessaire en recherche fondamentale, recherche et pratique clinique avec un fort impact clinique. Les tensions d'approvisionnement en ^{99m}Tc peuvent contribuer à son affaiblissement. Mais il appartient à la communauté dans son ensemble de mettre plus que jamais en avant ses nombreux atouts, de prouver une fois de plus sa capacité à rebondir et s'organiser en situation de crise afin de provoquer les nécessaires mutations de la spécialité vers d'autres radiotraceurs et d'autres technologies.

La communauté de médecine nucléaire remplissant sa part du contrat, il appartiendra de leur côté aux tutelles d'accompagner la spécialité dans les choix stratégiques et médico-économiques nécessaires pour mener à bien sa mutation en tenant compte des équilibres de terrain entre activités TEMP et TEP d'une part et activités libérales et publiques d'autre part.