

Effet de l'élution *in vivo* du technétium sur les volumes globulaires mesurés à l'aide d'hématies autologues marquées au ^{99m}Tc : comparaison avec la technique au ^{51}Cr

Effect of ^{99m}Tc elution in vivo from red cells on red cell volumes measured using autologous ^{99m}Tc -labeled red cells: comparison with ^{51}Cr method

Matthieu Gallet¹

Clément Drouet²

François Girodon^{3,4}

Alexandra Nicolas¹

Jean-Marc Riedinger^{1,5}

¹ Unité de radiopharmacie,
Centre Georges François Leclerc,
Dijon, France

² Service de médecine nucléaire,
Centre Georges François Leclerc,
Dijon, France

³ Service d'hématologie biologique,
pôle biologie, CHU Dijon, France

⁴ Inserm U 1231, Université
de Bourgogne, Dijon, France

⁵ Département de biologie
et de pathologie des tumeurs,
Unité de biologie clinique,
Centre Georges François Leclerc,
Dijon, France

Article reçu le 12 mars 2020,
accepté le 31 mars 2020

Résumé. Le but de ce travail était de comparer des volumes globulaires mesurés par dilution d'hématies marquées au technétium [VGT- ^{99m}Tc] à ceux mesurés par la technique de référence utilisant le chrome 51 [VGT- ^{51}Cr] et d'évaluer l'influence de l'élution du technétium 99m sur la valeur des VGT- ^{99m}Tc . Dix patients volontaires ont bénéficié d'une détermination simultanée des VGT- ^{99m}Tc et des VGT- ^{51}Cr . L'élution moyenne du technétium est de 2,9 %. Elle est responsable d'une surestimation systématique des VGT- ^{99m}Tc de 3,7 % en moyenne. La prise en compte du taux d'élution individuel dans le calcul des VGT- ^{99m}Tc permet de corriger cette surestimation.

Mots clés : maladie de Vaquez, polyglobulie, volume globulaire

Abstract. The purpose of this work was to compare the measured red-cell volume (RCV) using sodium pertechnetate [RCV- ^{99m}Tc] compared to the reference technique using sodium radiochromate [RCV- ^{51}Cr] and to assess the influence of technetium-99 elution on the RCV- ^{99m}Tc value. Ten patients had simultaneous measurements of RCV- ^{99m}Tc and RCV- ^{51}Cr . Elution of Tc-99m from red blood cells was 2.9% and led to an average overestimation of RCV- ^{99m}Tc of 3.7%. The introduction of individual tracer elution rates in the RCV- ^{99m}Tc calculation corrects this overestimation.

Key words: polycythemia vera, erythrosis, red cell volume

La présence d'une valeur élevée de l'hémoglobine et/ou de l'hématocrite est très évocatrice d'une polyglobulie. A ce propos, les récents critères diagnostiques de la maladie de Vaquez proposés par l'Organisation mondiale de la santé en 2016 retiennent les seuils de 16,5 g/dL et 16 g/dL pour la concentration de l'hémoglobine chez l'homme et la femme respectivement [1].

Le diagnostic de polyglobulie vraie peut également être affirmé par l'augmentation du volume globulaire total (VGT) mesuré par la dilution isotopique d'hématies

autologues marquées. En effet, devant une suspicion de néoplasie myéloproliférative avec une hémoglobine modérément élevée, la présence de la mutation *JAK2V617F* ne permet pas, à elle seule, de faire la part entre une thrombocythémie essentielle et une maladie de Vaquez [2]. Jusqu'à décembre 2018 la méthode de référence reposait sur la dilution d'hématies marquées au chrome 51 (hématies- ^{51}Cr) dans le compartiment sanguin et le calcul du VGT à partir d'un hématocrite veineux centrifugé corrigé [3, 4]. Les résultats étaient exprimés en pourcentage de la valeur théorique calculée en fonction du sexe, du poids et de la taille du patient [5] et la polyglobulie définie par un VGT supérieur à 125 % de la valeur théorique normale [6, 7]. On parlait alors de polyglobulie vraie.

Correspondance : J.-M. Riedinger
<jmriedinger@cgl.fr>

L'arrêt de la commercialisation du chromate (^{51}Cr) de sodium en décembre 2018 a nécessité la mise au point d'une technique alternative reposant sur la dilution d'hématies autologues marquées au technétium 99m (hématies- $^{99\text{m}}\text{Tc}$) [8, 9]. Ce radioélément diffère du chrome 51 par une élution à partir du globule rouge beaucoup plus élevée. Cette élution est à l'origine d'une surestimation des valeurs de VGT- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [10-13].

Le but de ce travail a été d'évaluer les niveaux individuels d'élution du technétium 99m et de valider une méthode de correction de la surestimation systématique des VGT- $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Patients et méthodes

Patients

Nous avons réalisé une double détermination du VGT par injection simultanée d'hématies- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ et d'hématies- ^{51}Cr chez 10 patients (8 hommes et 2 femmes). Les patients ont été informés du protocole et leurs consentements recueillis.

Méthodes

La mesure du VGT- ^{51}Cr a employé la méthode recommandée par l'*International committee for standardization of haematology* [ICSH] [14]. Le marquage des hématies par le technétium 99m a été fait selon les recommandations de la Société Française de radiopharmacie (SoFRA) [15].

Les hématies- ^{51}Cr et les hématies- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ont été injectées simultanément aux patients mis préalablement au repos. Trois prélèvements sanguins ont été effectués, sur tubes héparinés, 15, 30 et 45 minutes après injection. Les tubes ont été centrifugés et échantillonnés sans délai après chaque prélèvement. Des comptages ont été réalisés en fin d'épreuve sur des échantillons plasmatiques et de sang total selon les préconisations de l'ICSH [14]. L'hématocrite veineux a été mesuré par micro-centrifugation sur chacun des prélèvements.

Le VGT a été calculé par la formule $\text{VGT}_{(\text{ml})} = I \times \text{Ht}/A_0$ où $I_{(\text{cpm})}$ est l'activité injectée au patient, Ht l'hématocrite veineux corrigé et $A_{0(\text{cpm/mL})}$ l'activité d'un millilitre de sang total au temps d'équilibre, soit la moyenne des valeurs à 15, 30 et 45 minutes [16]. Le taux d'élution du technétium $[\text{EL}(\%)]$ a été calculé selon la formule $\text{EL}(t) = \text{PL}(t) \times [1 - \text{Ht}(t)]/A(t)$ où PL est l'activité d'1 mL de plasma [15]. Les valeurs d'élution ont été extrapolées au temps 0 $[\text{EL}_0]$. Le VGT corrigé de l'élution a été calculé selon la formule $\text{VGT}_{\text{cor}} = I \times \text{Ht} \times (1 - \text{EL}_0)/A_{\text{eq}}$.

Les résultats de chacune de ces méthodes ont été confrontés aux valeurs théoriques définies par l'ICSH pour leur interprétation [5] et aux valeurs de VGT- ^{51}Cr pour comparaison.

Tableau 1. Caractéristiques de la population étudiée.

	Médiane [Extrêmes]
Age (ans)	62 [30 – 80]
Poids (kg)	76 [55 – 89]
Taille (cm)	171 [156 – 175]
Surface corporelle (m^2)	1,914 [1,647 – 2,038]
Indice de masse corporelle (kg/m^2)	27,1 [18,6 – 31,2]
Nombre d'hématies (Téa/L)	5,69 [4,77 – 6,22]
Taux d'hémoglobine (g/L)	177 [150 – 194]
Hématocrite (%)	51,5 [44,5 – 57,2]
Leucocytes (G/L)	6,5 [3,8 – 8,8]
Plaquettes (G/L)	219 [164 – 670]

Analyse statistique

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel WinSTAT software (Microsoft, Redmond, Washington, USA) et Systat software (Systat Inc, Evanston, IL). La comparaison des rendements de marquage et des taux d'élution a été réalisée à l'aide du test non paramétrique de Mann et Whitney. La comparaison des VGT- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ aux VGT- ^{51}Cr a été faite à l'aide du test de Wilcoxon pour séries appariées. Un p inférieur à 0,05 a été retenu comme étant statistiquement significatif.

Résultats

Les caractéristiques de la population figurent dans le *tableau 1*. La mutation *JAK2-V617F* a été isolée chez 3 patients.

Les rendements de marquage ont été de $92 \pm 3 \%$ pour le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ et de $95 \pm 2 \%$ pour le ^{51}Cr (différence NS).

L'élution du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ par les hématies (2,8 % [1,6 à 3,6 %]) a été supérieure à celle du ^{51}Cr (0,5 % [0,2 à 1,0 %]) ($p = 0,0039$). Elle est stable dans le temps (*figure 1*).

Les valeurs du VGT- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sont supérieures à celles du VGT- ^{51}Cr chez tous les patients (*tableau 2*). Cette surestimation est comprise selon les patients entre +1,7 à +5,9 %. Elle est significative ($p = 0,0039$). Six polyglobulies sont diagnostiquées par la technique au chrome 51 contre 7 par la technique au $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Après correction, les valeurs de $\text{VGT}_{\text{cor}}\text{-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ ne sont supérieures à celles du VGT- ^{51}Cr que chez la moitié des patients. La différence entre les techniques n'est plus significative. L'écart entre les $\text{VGT}_{\text{cor}}\text{-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ et les VGT- ^{51}Cr ne varie plus qu'entre -1,9 et +2,8 %. Cette méthode de correction affiche une parfaite concordance avec les résultats de la technique de référence en terme d'interprétation.

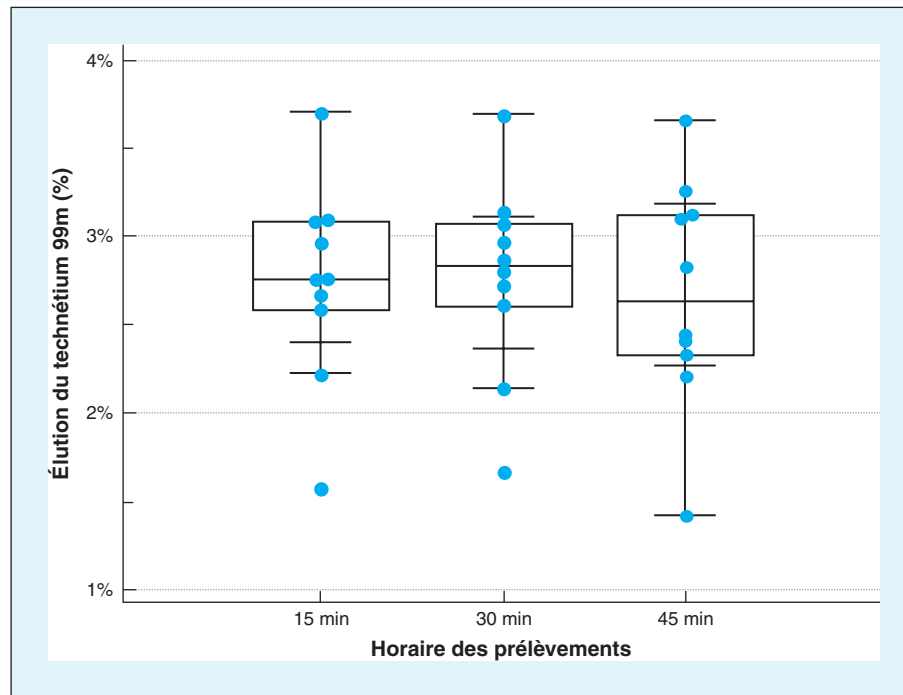


Figure 1. Élu­tion du technétium 99 à partir des globules rouges selon la précocité des prélèvements.

Tableau 2. Comparaison des VGT-⁵¹Cr et des VGT-^{99m}Tc avec ou sans correction de l'élu­tion du technétium 99m par les hématies.

Patients	VGT- ⁵¹ Cr (mL)	VGT- ^{99m} Tc (mL)	VGT- ^{99m} Tc VGT- ⁵¹ Cr	EL ₀ (%)	VGT _{cor} - ^{99m} Tc (mL)	VGT _{cor} - ^{99m} Tc VGT- ⁵¹ Cr
HS	2 537	2 582	101,8 %	1,7 %	2 538	100,0 %
PM	2 576	2 722	105,7 %	2,8 %	2 648	102,8 %
MG	2 505	2 636	105,2 %	2,4 %	2 572	102,7 %
BAM	2 094	2 212	105,6 %	2,9 %	2 148	102,6 %
PP	2 728	2 785	102,1 %	2,1 %	2 726	99,9 %
BA	1 765	1 809	102,5 %	3,4 %	1 747	99,0 %
AM	3 104	3 158	101,7 %	3,1 %	3 061	98,6 %
SD	2 677	2 836	105,9 %	3,8 %	2 729	101,9 %
HG	2 410	2 462	102,2 %	4,0 %	2 364	98,1 %
AC	2 459	2 565	104,3 %	2,5 %	2 501	101,7 %
m ± DS			103,7±1,7%	2,9±0,7%		100,7±1,7%

VGT-⁵¹Cr : volume globulaire au chrome 51, VGT-^{99m}Tc : volume globulaire au technétium 99, VGT_{cor}-^{99m}Tc volume globulaire au technétium 99 corrigé de l'élu­tion, EL₀ : taux d'élu­tion du technétium extrapolé au temps 0.

Discussion

L'interprétation des variations de volume globulaire en pathologie requiert une technique standardisée et reproductible. Si cette standardisation a été proposée et acceptée comme méthode de référence par la plupart des laboratoires intéressés pour la détermination directe des ⁵¹Cr-VGT [10] elle n'existe pas encore pour la détermination directe des ^{99m}Tc-VGT.

Dans notre série, l'élu­tion du technétium à partir des globules rouges, en moyenne 2,8 %, induit une surestimation des VGT-^{99m}Tc de près de 4 %. Le taux d'élu­tion que nous décrivons est compatible avec les données de la littérature [13, 16, 17]. Un taux d'élu­tion précoce est décrit à 2 % dans un rapport de l'ICSH [14] et entre 2,1 et 5,7 % dans une autre étude [18]. La surestimation des VGT-^{99m}Tc qui en résulte est comprise entre 2 et 6 % pour Najean *et al.* [4] et est inférieure à 4,1 % dans l'étude de Korubin *et al.* [11].

Dans l'article de Ferrant, si la surestimation moyenne des VGT-^{99m}Tc est nulle, les rapports VGT-^{99m}Tc/ VGT-⁵¹Cr varient en revanche, selon les patients, de 83 à 121,5 % [13]. En dépit de cette variabilité interindividuelle importante, la plupart des auteurs préconisent de ne pas tenir compte de l'élution d'une partie du technétium pour calculer le VGT-^{99m}Tc quand celui-ci est calculé à partir de prélèvements précoces à 10 ou 20 minutes [8, 11-14].

En revanche, la correction des valeurs VGT-^{99m}Tc de l'élution *in vivo* du technétium devient indispensable quand des prélèvements plus tardifs sont effectués [8, 11-14]. En effet, l'élution du ^{99m}Tc dépasse alors les 10 % [13, 17] et induit une surestimation des VGT-^{99m}Tc de 7 % à 1 heure [11, 13] et de plus de 15 % à 2 heures [11].

Dans notre service, nous avons décidé de tenir compte systématiquement du taux d'élution du traceur dans le calcul des VGT-^{99m}Tc, du fait de la variabilité interindividuelle importante des taux d'élution et du recours fréquent à des prélèvements tardifs chaque fois que la dilution des hématies marquées est retardée (splénomégalie, insuffisance cardiaque). Enfin dans notre série, l'élution du technétium 99 dépasse 2 % chez 9 patients, 2 % étant la limite au-dessus de laquelle une correction est nécessaire [14].

L'absence de mesure indépendante du volume plasmatique avec de l'albumine marquée à l'iode 125 met en exergue l'importance de la valeur de l'hématocrite pour corriger les valeurs, et de l'impact que cela peut avoir par rapport à la partition d'activité entre les hématies et le plasma en fonction du niveau d'élution.

Plusieurs méthodes de correction des VGT-^{99m}Tc ont déjà été décrites [13, 15]. Celle que nous adoptons consiste à retrancher de l'activité injectée au patient le pourcentage de technétium qui s'élue. Cette méthode corrige la surestimation des VGT-^{99m}Tc et affiche une parfaite concordance avec les résultats de la technique de référence en termes d'interprétation.

Conclusion

La détermination des volumes globulaires par dilution d'hématies-^{99m}Tc entraîne une surestimation systématique des valeurs de VGT-^{99m}Tc. Cette surestimation est corrigée si l'on retranche de l'activité injectée au patient le pourcentage de technétium qui s'est élué au cours de l'épreuve. Une mesure précise de l'hématocrite veineux sur chacun des prélèvements et un traitement immédiat des échantillons sanguins pour éviter toute élution supplémentaire dans les tubes précoces sont indispensables.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127 : 2391-405.
2. Silver RT, Krichevsky S. Distinguishing essential thrombocythemia JAK2V617F from polycythemia vera: limitations of erythrocyte values. *Haematologica* 2019; 104 : 2200-5.
3. Gray SJ, Sterling K. Determination of circulating red cell volume by radioactive chromium. *Science* 1950; 112 : 179-80.
4. Najean Y, Cacchione R, Dresch C, Rain JD. Practical value of the measurement of red cell volume in polyglobulia. *Nouv Presse Med* 1975; 4 : 1557-60.
5. Pearson TC, Guthrie DL, Simpson J, Chinn S, Barosi G, Ferrant A, *et al.* Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in adults: Expert Panel on Radionuclides of the International Council for Standardization in Hematology. *Br J Haematol* 1995; 89 : 748-56.
6. Rain JD. Polycythemia vera. *Rev Prat* 2005; 55 : 1659-68.
7. Ugo V. Polycythemia vera. *Rev Prat* 2006; 56 : 1941-7.
8. Jones J, Mollison PL. A simple and efficient method of labelling red cells with ^{99m}Tc for determination of red cell volume. *Br J Haematol* 1978; 38 : 141-8.
9. Bernard PJ. Measurement of red-cell and plasma volumes. *Nouv Rev Fr Hematol* 1994; 36 : 155-7.
10. International Committee for Standardization in Hematology (ICSH): panel on diagnostic applications of radioisotopes in hematology. Standard techniques for the measurement of red-cell and plasma volume. *Br J Haematol* 1973; 25 : 801-14.
11. Korubin V, Maisey MN, McIntyre PA. Evaluation of Technetium-labeled red cells for determination of red cell volume in man. *J Nucl Med* 1972; 13 : 760-2.
12. Lohrmann HP, Heimpel H. The use of ^{99m}Tc-pertechnetate for the determination of red cell volume. *Klin Wochenschr* 1973; 51 : 141-2.
13. Ferrant A, Lewis SM, Szur L. The elution of ^{99m}Tc from red cells and its effect on red-cell volume measurement. *J Clin Pathol* 1974; 27 : 983-5.
14. International Committee for Standardization in Hematology. Recommended methods for measurement of red-cell and plasma volume. *J Nucl Med* 1980; 21 : 793-800.
15. Frayssé M, Matanza M. Hématies marquées au Tc-^{99m} pour détermination du volume globulaire. 2014. https://sofra-radiopharmacie.org/IMG/pdf/hematies_marquees_vg.pdf.
16. Najean Y, Cacchione R. Blood volume in health and disease. *Clin Haematol* 1977; 6 : 543-66.
17. Nouel JP, Brunelle P. Erythrocyte labeling by technetium ^{99m}. Its value in clinical use. *Presse Med* 1970; 78 : 73-4.
18. Linderkamp O, Betke K, Fendel H, Klemm J, Lorenzen K, Riegel KP. Tc-^{99m}-labeled red blood cells for the measurement of red cell mass in newborn infants: concise communication. *J Nucl Med* 1980; 21 : 637-40.