

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

SeHCAT
(acide tauroselcholique)

Capsules de 370 kBq

Agent radiodiagnostique
(mesure de la perte des réserves d'acides biliaires)

GE Healthcare Canada Inc.
2300, boul. Meadowvale
Mississauga (Ontario)
L5N 5P9

N° de contrôle : 195675

Date d'approbation : 7 septembre 2016

NOM DU PRODUIT

SeHCAT

(acide tauro-23 (⁷⁵Se) selena-25 homocholique)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE OU PHARMACOLOGIQUE

Agent radiodiagnostique

(mesure de la perte des réserves d'acides biliaires)

DESCRIPTION

SeHCAT est fourni en capsule et emballé individuellement.

Capsules orange et ivoire renfermant chacune :

Acide tauroselcholique (⁷⁵Se) 370 kBq (10 μ Ci) \pm 10 %

Le poids de l'ingrédient actif est de moins 0,1 mg par capsule. Il est absorbé sur un vecteur inerte (phosphate disodique dihydraté, approximativement 275 mg par capsule).

Caractéristiques physiques du sélénium ⁷⁵ (⁷⁵Se)

Tableau 1 – Données principales sur l'émission de rayonnements

Le sélénium ⁷⁵ a une demi-vie de 120 jours. Il se désintègre à 100 % en arsenic stable par capture d'électrons, en émettant un nombre de rayons γ comme illustré ci-dessous :

Énergie MeV	Émission %	Conversion interne %
0,024	0,03	5,5
0,066	1,1	0,3
0,097	2,9	3,0
0,121	15,7	0,7
0,136	54,0	1,6
0,199	1,5	---
0,266	56,9	0,4
0,280	23,9	0,2
0,304	1,2	0,1
0,401	11,7	---

Rayonnement externe

Le débit d'exposition dans l'air d'une source ponctuelle de 37 MBq (1 mCi) est de 0,2 m R/h. La constante spécifique de rayonnement gamma pour le sélénium ⁷⁵ (y compris l'émission associée de rayonnement X) est de 0,17 R/MBq heure (6,3 R/mCi-heure) à 1 cm. La gamme de valeur d'atténuation relative du rayonnement émis à travers des blindages interposés de différentes épaisseurs de plomb est présentée dans le tableau 2.

Tableau 2 – Atténuation du rayonnement par un blindage de plomb (Pb)

Épaisseur du blindage (mm de plomb)	Coefficient d'atténuation
0,008	0,5
2,2	10 ⁻¹
8,6	10 ⁻²
16,0	10 ⁻³
25,0	10 ⁻⁴
35,0	10 ⁻⁵

Afin de corriger la désintégration radioactive de ce radionucléide, les fractions résiduelles mesurées à différents intervalles après le temps d'étalonnage sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 – Données sur la désintégration physique : sélénium ⁷⁵, demi-vie 120 jours

Semaine	Capsule orange/ivoire	
	kBq	µCi
-4	435,0	11,76
-3	417,7	11,29
-2	401,2	10,84
-1	385,3	10,41
0 *	370,0	10,00
+1	355,3	9,60
+2	341,3	9,22
+3	327,7	8,86
+4	314,7	8,51
+6	290,3	7,85
+8	267,7	7,24
+10	246,9	6,68
+12 ξ	227,7	6,16

* Date de reference ξ Expiration

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'acide tauroselcholique (acide tauro-23 (⁷⁵Se) selena-25 homocholique) n'existe pas à l'état naturel dans l'environnement. Cependant, il constitue un analogue marqué de l'acide biliaire naturel taurocholique de l'acide taurocholique sous une forme conjuguée. Des études ont démontré un comportement physiologique identique entre les deux composés (^{4,5}).

Les acides biliaires endogènes sont formés dans le foie, sécrétés dans la bile et réabsorbés par un mécanisme de transport actif à travers la muqueuse iléale. Ils sont aussi réabsorbés par diffusion passive dans le petit intestin proximal et le côlon. Une conjugaison se produit avec la glycine ou la taurine lorsque les acides biliaires quittent les hépatocytes (⁶), mais une certaine déconjugaison survient grâce aux micro-organismes intestinaux.

Le conjugué de la taurine semble être plus résistant à la déconjugaison que son équivalent glycine(⁷). Les acides biliaires conjugués sont réabsorbés beaucoup plus lentement par le mécanisme passif (⁶) et sont principalement réabsorbés par l'iléon.

Des études comparatives menées sur l'acide ¹⁴C-taurocholique ont montré que le SeHCAT est significativement plus résistant à la déshydroxylation bactérienne et à la déconjugaison par les divers organismes anaérobies fécaux (⁸). Une excision ou une dérivation de l'iléon terminal abolit l'absorption du SeHCAT (⁵). On peut donc penser que le SeHCAT est spécifiquement absorbé par le mécanisme actif de l'iléon. Après administration orale d'une capsule, le SeHCAT se mélange avec les réserves d'acide biliaire endogènes.

INDICATIONS ET UTILISATION

Le SeHCAT offre un moyen de mesurer le taux de perte des réserves d'acides biliaires endogènes. Cela peut être réalisé en déterminant l'activité excrétée dans les selles ou l'activité retenue dans l'organisme sur une période donnée. Cela peut être utile pour évaluer, par exemple, l'implication de l'iléon dans la maladie de Crohn ⁽¹⁾, une diminution de la fonction d'absorption de l'iléon après certaines interventions chirurgicales ^(1,2,3), et permet de classifier les patients souffrant de diarrhées chroniques ^(1,2,3,4). Les résultats peuvent être exprimés en taux de perte si plusieurs valeurs sont mesurées ou plus simplement en tant que pourcentage retenu après une période donnée (7 jours sont appropriés).

La demi-vie biologique de l'acide taurocholique a été mesurée en déterminant le taux d'excrétion fécale de l'acide ¹⁴C-taurocholique ⁽⁹⁾. Les résultats obtenus avec SeHCAT concordent avec cette valeur. Une limite inférieure de rétention à 19 % à 7 jours pour les normaux par rapport aux valeurs de 20 % obtenues avec l'acide ¹⁴C-taurocholique, bien que les habitudes alimentaires et de défécation des populations locales peuvent conduire à des valeurs légèrement différentes.

Comme le SeHCAT est absorbé spécifiquement par l'iléon, l'ampleur de la perte de la fonction d'absorption de l'acide biliaire iléal, en cas de maladie de Crohn présumée par exemple, peut être établie.

Un des principaux symptômes de la malabsorption d'acide biliaire est la diarrhée chronique (diarrhée cholégenique) causée par l'effet d'inhibition des acides biliaires sur l'absorption colonique ⁽¹⁰⁾. Celle-ci peut être traitée par l'administration orale de cholestyramine, une résine insoluble pouvant se lier aux acides biliaires ⁽³⁾. La diarrhée

chronique peut aussi avoir d'autres causes ; par exemple, la colite ulcéraire ou les infections du petit intestin. Le SeHCAT peut donc être utilisé pour améliorer la classification de patients présentant des signes de diarrhée chronique (2,3,4).

Le rendement clinique du SeHCAT a été comparé à une autre méthode d'évaluation de malabsorption d'acide biliaire, l'épreuve respiratoire au ¹⁴C-glycocholate (2). Les résultats indiquent que le test au SeHCAT soutient la comparaison avec la méthode plus classique et est plus sensible pour la détection de la malabsorption de l'acide biliaire (3).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients

MISES EN GARDE

L'utilisation et la manipulation de produits radiopharmaceutiques doivent être réservées à des médecins qualifiés qui, en vertu de leur formation et de leur expérience, détiennent un permis de pratique d'un organisme gouvernemental autorisé à sanctionner l'usage de radionucléides.

Aucune étude conforme sur la reproduction n'a été menée chez les animaux afin de déterminer si ce produit altère la fertilité chez les mâles ou les femelles ou a des répercussions sur son potentiel tératogène ou d'autres effets préjudiciables sur le fœtus. Cette préparation radiopharmaceutique ne devrait pas être administrée à des femmes enceintes ou allaitant à moins que les avantages estimés s'avèrent supérieurs aux dangers potentiels.

Lorsqu'une évaluation du rapport risques/bienfaits suggère l'emploi de ce produit chez des femmes qui allaitent, celles-ci devraient cesser tout allaitement.

Il n'existe aucune étude conforme concernant l'utilisation chez les enfants. Tout comme pour les cas de grossesse ou auprès de femmes allaitant, une évaluation des risques et des avantages devrait être considérée avant toute utilisation de ce produit dans ce groupe d'âge.

Idéalement, les examens, surtout ceux qui ne sont pas indispensables, auprès de femmes en âge d'enfanter et utilisant des composés radiopharmaceutiques, ne devraient être effectués que durant les premiers jours (approximativement 10) qui suivent le début des règles.

Il faut toujours envisager la possibilité d'une telle hypersensibilité et s'assurer que de l'équipement de réanimation d'urgence se trouve à portée de la main.

PRÉCAUTIONS

Comme pour tout autre matériel radioactif, des mesures de sécurité appropriées doivent être prises afin de minimiser l'exposition du personnel soignant au rayonnement externe. De même, il faut aussi minimiser l'exposition du patient au rayonnement en conformité avec les soins à administrer au patient.

SeHCAT contient environ 71 mg de sodium par capsule, et il faut en tenir compte dans le cas des patients dont le régime alimentaire doit être pauvre en sodium.

La prudence est de mise lors de l'administration de l'acide tauroselcholique [⁷⁵Se] aux patients atteints d'insuffisance hépatique grave ou présentant une obstruction des voies biliaires car, dans ces conditions, la dose de radiation dans le foie peut être élevée de façon significative.

EFFETS INDÉSIRABLES

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La dose pour un adulte est d'une capsule administrée par voie orale pour un diagnostic.

Pour favoriser le passage en douceur de la capsule dans l'estomac, il est recommandé de boire 15 ml d'eau, à la fois avant, pendant et après l'absorption de la capsule. Le patient devrait se tenir en position assise ou debout durant l'administration ⁽¹¹⁾.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

DOSIMÉTRIE DES RAYONNEMENTS

Les doses de radiation ont été calculées en utilisant les tableaux et les formules MIRD (*Medical Internal Radiation Dose*), les données fournies par les mesures de la distribution dans l'organisme entier, ainsi que des comptages effectués à long terme dans l'organisme entier chez les rats, les souris et l'homme ⁽¹⁴⁾. Le tableau 4 propose les doses estimées d'irradiation qui peuvent être absorbées chez un adulte de poids moyen (70 kg).

Tableau 4 – Estimation des doses absorbées

	Santé normale		Sans vésicule biliaire		Ictère grave	
	μGy/ kBq	m rad/ μCi	μGy/ kBq	m rad/ μCi	μGy/ kBq	m rad/ μCi
Foie	0,4	1,4	0,4	1,3	55,1	204
Vésicule biliaire	3,2	12,0	---	---	11,3	42
Intestin grêle	3,0	11,0	3,5	13,0	5,9	22
Gros intestin supérieur	2,2	8,2	2,5	9,2	7,3	27
Gros intestin inférieur	2,2	8,1	2,3	8,4	3,5	13
Ovaires	1,1	4,1	1,2	4,5	3,8	14
Organisme entier	0,3	1,0	0,3	1,0	5,7	21

MESURE DE L'ACTIVITÉ RETENUE

A. Anthroporadiamètre

Cette mesure peut être obtenue en utilisant un compteur de corps entier (anthroporadiamètre) de manière similaire à celle employée pour la mesure de l'absorption/rétention de la B₁₂ utilisant de la cyanocobalamine marquée au ⁵⁸Co (¹²).

Une capsule est administrée au patient avec un verre d'eau. En utilisant les techniques conventionnelles de comptage du corps entier, un premier comptage du patient fourni, après soustraction du bruit de fond, une valeur de 100 % ou au temps zéro.

Sept jours après, la mesure du rayonnement émis par le patient est effectuée de nouveau et l'activité retenue est exprimée en pourcentage de la valeur initiale.

B. Autres techniques

Si l'on ne dispose pas d'un anthroporadiamètre, d'autres techniques de comptage peuvent être utilisées avec succès. Lorsque l'activité est confinée dans la région abdominale, un compteur avec un champ de vision englobant l'abdomen peut être employé. Une gamma caméra dont le collimateur a été enlevé s'est avérée efficace (2) et des sondes à monocristaux ont aussi été utilisées.

Dans tous les cas, une capsule (orange et ivoire) de 370 kBq (10 μ Ci) est appropriée.

Il est important de maintenir la position du patient et du compteur à chaque mesure. Pour minimiser l'effet des variations géométriques, la tête de comptage devrait être positionnée à la hauteur maximale au-dessus du fauteuil du patient. Un positionnement standard axial du patient le long de la ligne centrale du compteur devrait être maintenu. Le centre du cristal devrait être positionné à mi-chemin entre l'ombilic et la base du sternum. Pour éviter une interférence excessive de base à partir de sources de ^{99m}Tc, il est recommandé que la fenêtre de la caméra soit réglée au pic de photon de 280 keV pour ⁷⁵Se (20 % fenêtre).

Si une gamma caméra non orientable est utilisée, les procédures pour la stabilisation du spectre et un contrôle de l'uniformité avec les sources de flux devraient être observées.

Si le patient est sujet à des examens avec d'autres radionucléides, il importe de s'assurer de l'élimination de toute interférence attribuable à d'autres pics de photons ou de tenir compte du taux de comptage en excès.

Marche à suivre

1. Le patient doit recevoir au moins 15 ml d'eau à boire avant d'ingérer la capsule. Une quantité d'eau identique doit être ingurgitée avec la capsule ainsi qu'après pour favoriser un transit rapide de la capsule vers l'estomac et une dispersion subséquente de son contenu.
2. Attendre 3 heures pour permettre une équilibration physiologique.
3. Mesurer deux fois le bruit de fond, régler la fenêtre de la caméra comme décrit ci-dessus. Un comptage ou un temps prédéfini peuvent être utilisés.
4. Placer le patient sur le fauteuil comme décrit précédemment. Compter pour un temps prédéfini (300 secondes sont suggérées) et enregistrer les comptes.
5. Tourner le patient et répéter le comptage de l'autre côté.
6. Mesurer de nouveau le bruit de fond.
7. Après soustraction du bruit de fond, calculer la moyenne géométrique de deux comptes du patient. $\sqrt{(PA \times AP)}$.
8. Répéter les étapes 3-7 après 7 jours.
9. Corriger la valeur obtenue à 7 jours pour la désintégration radioactive en multipliant par un facteur de 1,04.
10. Exprimer la valeur mesurée au jour 7 en pourcentage de la valeur mesurée au jour 0.

MESURE DE L'ACTIVITÉ EXCRÉTÉE

La méthode alternative pour l'estimation de la perte des réserves d'acides biliaires est le comptage de scintillations d'échantillons de selles totales récoltées durant une période donnée (par ex. 7 jours). Une dose de 370 kBq (10 μ Ci) est recommandée (capsule orange et ivoire). Il importe de s'assurer qu'une géométrie standard est maintenue et que la récolte totale des selles est adéquate. Les échantillons remis par des patients soumis à des

traitements par radionucléides simultanés ne doivent pas être comptabilisés à moins que l'excrétion fécale de l'autre radionucléide se révèle faible, ou que l'équipement utilisé permet une mesure sélective des émissions de photons spécifiques du ^{75}Se .

Le comptage de l'activité fécale par un détecteur aux cristaux d'iodure de sodium dans un compteur à puits ou tout autre instrument adéquat sont des méthodes bien plus précises et pratiques que celles employées autrefois, à savoir les analyses chimiques conventionnelles pour le contenu en sels biliaires ou le comptage avec un liquide de scintillation après administration de sels biliaires marqués au ^{14}C ou ^3H .

EXAMENS SCINTIGRAPHIQUES

Le SeHCAT a été utilisé dans le cadre d'examens scintigraphiques de la circulation entérohépatique. Les temps de transit entre l'estomac et la vésicule biliaire peuvent être mesurés le jour de l'administration. Une dose de 370 kBq (10 μCi) est recommandée (capsule orange et ivoire).

Les jours suivants, la distribution à jeun de la réserve des acides biliaires et le temps de transit de la vésicule biliaire peuvent être déterminés en examinant le patient à jeun et stimulant ensuite la contraction de la vésicule biliaire soit par un repas adéquat ou par injection de cholécystokinine.

PRÉSENTATION

Le SeHCAT est fourni en capsule et emballé individuellement.

Les capsules orange et ivoire renferment 370kBq (10 μCi) .

L'activité est absorbée sur un vecteur inerte.

CONSERVATION

Conserver à température ambiante.

DISPONIBILITÉ

Selon le stock.

PÉREMPTION

Les capsules ne devraient pas être utilisées au-delà de 12 semaines après la date de référence.

RÉFÉRENCES

1. Nyhlin, H., Merrick, M.V., Eastwood, M.A. and Bryden, W.G.
Evaluation of ileal function using SeHCAT, a gamma labelled conjugated bile acid. An initial assessment. *Gastroenterology*, vol. 84, pp. 63-68, 1983.
2. Hess Thaysen, E., Orholm, M., Arnfred, T., Carl, J., and Rodbro, P.
Assessment of Ileal function by abdominal counting of the retention of a gamma emitting bile acid analogue. *Gut*, vol. 23, pp.862-865, 1982.
3. Hess Thaysen, E., Orholm, M., Arnfred, T., Carl, J., and Rodbro P.
Ileal bile acid conservation assessed by abdominal gamma camera counting. A preliminary investigation. *Stockholm World Congress in Gastroenterology*, June 1982.
4. Delhez, H., Van Den Berg, J.W.O., Van Blankenstein, M., and Meerwaldt, J.H.
New method for the determination of bile acid turnover using ⁷⁵Se-homocholeic acid taurine. *European Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 7, pp. 269-271, 1982.
5. Merrick, M.V., Eastwood, M.A., Anderson, J.R. and Ross, H.M.,
Enterohepatic circulation in man of a gamma-emitting bile-acid conjugate, 23-Selena-25-Homotauro cholic acid (SeHCAT). *Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 23, pp. 126-130, 1982.
6. Hofmann, A.F. The enterohepatic circulation of bile acids in man. *Clinics in Gastroenterology*, vol. 6(1), pp. 3-24, 1977.
7. Hepner, G.W., Sturman, J.A., Hofmann, A.F. and Thomas, P.J.

- Metabolism of steroid and amino acid moieties of conjugated bile acids in man III
cheryl taurine. *Journal of Clinical Investigation*, vol. 52, pp. 433-440, 1973.
8. UK Patent Application No. 2.028.333
 9. Van Blankenstein, M., Hoyset, T., Horchner, P., Frenkel, H. And Wilson, J.H.P.
Faecal bile acid radioactivity, a sensitive and relatively simple test for ileal
dysfunction. *Netherlands Journal of Medicine*, vol. 20, pp. 248-252, 1977.
 10. Heaton, K.W. Disturbances of bile acid metabolism in intestinal disease. *Clinics
in Gastroenterology*, vol. 6(1), pp. 69-89, 1977.
 11. Fisher, R.S., Malmud, L.S., Applegate, G., Rock, E., and Lorber, S.H.
Effect of bolus composites on esophageal transit. *Journal of Nuclear Medicine*,
vol. 23, pp. 878-882, 1982.
 12. Warner, G.T. and Oliver, R. A whole-body counter for clinical measurements
utilizing the 'Shadow Shield' technique. *Physics in Medicine and Biology*, vol.
11(1), pp. 83-94, 1966.
 13. Meller, S.T. Kupfer, R.M., Jazwari, R.P., Payne, J.H., McCready, V.R. and
Northfield, T.C. Radionuclides in Gastroenterology. *Proceedings of British
Institute of Radiology*, vol. 54(644), pp. 703-704, 1981.
 14. Soundy, R.G., Simpson, J.D., Ross, H.McL. and Merrick, M.V.
Absorbed dose to man from the Se-75 labelled conjugated bile salt SeHCAT:
Concise communication. *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 23, pp. 157-161,
1982.