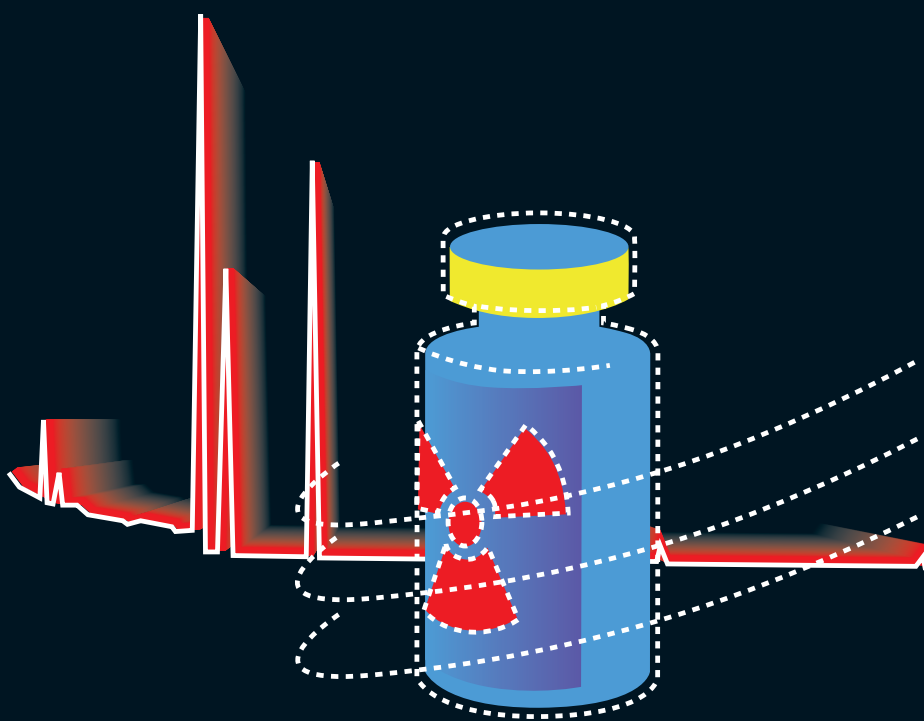


LES RADIOPHARMACEUTIQUES

Guide pratique du contrôle
de qualité en Radiopharmacie



LES RADIOPHARMACEUTIQUES

Guide pratique du contrôle
de qualité en Radiopharmacie

Coordonnateurs :
Yves Barbier
Marie-Laure Biechlin-Chassel,
Gérard Galy,
Solange Lao



Maquette intérieure et mise en page : idt

Imprimé en France

ISBN : 978-2-7598-0354-5

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays. La loi du 11 mars 1957 n'autorisant, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective », et d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation intégrale, ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illícite » (alinéa 1^{er} de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du code pénal.

© EDP Sciences 2009

Ont contribué à la rédaction de cet ouvrage :

Valérie ARDISSON, CRLCC Eugène Marquis, Rennes,
ardisson_valerie@msn.com

Yves BARBIER, 69340 Francheville, mybarbier@free.fr

Marie-Laure BIECHLIN-CHASSEL, CH Chambéry,
mlbiechlin@wanadoo.fr

Claire BOLOT, CHU Lyon, claire.bolot@chu-lyon.fr

Mickaël BOURGEOIS, CHU Nantes, Mickael.Bourgeois@univ-nantes.fr

François BOURREL, CH Avignon, fbourrel@ch-avignon.fr

Atékka CHABANSE, CH Mulhouse, Chabanseatekka@yahoo.fr

Isabelle COURET, CHU Montpellier, i-couret@chu-montpellier.fr

Marie-Dominique DESRUET, CHU Grenoble, MDDesruet@chu-grenoble.fr

Alain FAIVRE-CHAUVET, CRCNA, INSERM U892, Nantes,
afaivre@nantes.inserm.fr

Marc FRAYSSE, CHU Lyon, ls-marc.fraysse@chu-lyon.fr

Gérard GALY, 69730 Genay, nggaly@orange.fr

Fabienne GIRAUD-D'AMORE, CHU Marseille,
Fabienne.giraud@laposte.net

Solange LAO, CHU Nice, ebel.s@chu-nice.fr

Sarah LEGER, CH Annemasse-Bonneville,
sleger@chi-annemasse-bonneville.fr

Philippe MONTARU, CHU Nice, Montaru.p@chu-nice.fr

Monique PELEGRIN, CRLC Val d'Aurelle, Montpellier,
MPELEGRIN@Valdorel.fnclcc.fr

Richard SAUVAN, Institut Paoli Calmette, Marseille,
sauvanr@marseille.fnclcc.fr

Fabienne VIAL, CH Valence, fvial@ch-valence.fr

Ont contribué à la réalisation de cet ouvrage les sociétés :

ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS (AAA)
20, rue Diesel, 01630 SAINT-GENIS-POUILLY

ARIÈS
44bis, boulevard Félix Faure, CHATILLON

IBA
B.P. 32, 91192 GIF-SUR-YVETTE Cedex

MALLINCKRODT-COVIDIEN FRANCE S.A.R.L.
La Clef de St Pierre, 2, rue Denis Diderot, 78990 ELANCOURT

GENERAL ELECTRIC-HEALTHCARE
11, rue Morane-Saulnier, 78457 VELIZY Cedex

MEDISYSTEM
B.P. 18, 78280 GUYANCOURT

SEGAMI
22, avenue de la Sibelle, 75014 PARIS

THÉLÈME
Angers Technopole, 11, rue Alexandre Fleming, 49066 ANGERS

WAID
Groupe Softway Medical 445 rue Ampère, CS 30388,
13799 AIX EN PROVENCE Cedex 3

Nous les en remercions vivement.

Introduction

Cet ouvrage s'adresse à toutes les personnes qui utilisent les médicaments radiopharmaceutiques, les étudient ou les dispensent. Il s'agit donc d'un livre essentiellement pratique et qui souhaite répondre aux besoins de ses lecteurs.

Comme la précédente édition, il est divisé en trois parties.

La première partie traite des appareillages et des techniques les plus couramment utilisés dans le contrôle de qualité des produits radiopharmaceutiques.

La deuxième partie est une mise à jour des fiches insérées dans la première édition, portant sur le contrôle de qualité des produits actuellement sur le marché en France et sur les techniques utilisées pour chacun d'entre eux. Ces dernières sont celles mises en jeu journallement dans les radiopharmacies par les différents auteurs de cet ouvrage. Trois chapitres distincts sont consacrés l'un aux cellules sanguines marquées, l'autre aux anticorps monoclonaux marqués et le troisième à la conduite à tenir en cas de contrôle de qualité non conforme.

La troisième partie porte surtout sur les nouvelles normes en matière de radioprotection et de gestion des déchets radioactifs, normes en continue évolution et dont ce livre donne les dernières parues. Un chapitre particulier apporte des réponses en matière de décontamination après un incident de contamination et un autre aborde les aspects pratiques de la pharmacovigilance et de la matériovigilance en radiopharmacie.

Les auteurs de cet ouvrage espèrent que les informations délivrées dans ces pages seront utiles aux lecteurs, étudiants ou professionnels, qu'elles leur apporteront une aide efficace dans leur pratique quotidienne et qu'elles les conduiront à une meilleure connaissance de la radiopharmacie.

Sigles et abréviations

AcM : Anticorps monoclonaux

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire
des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANDRA : Agence nationale pour la gestion des déchets radioactifs

BCA : Bifonctional agent (= synthon)

Bq : Becquerel

CAD : Couche d'atténuation dixième

CCM : Chromatographie sur couche mince

CDA : Couche de demi-atténuation

CLHP : Chromatographie liquide haute performance
(ou haute pression)

CRPV : Centre régional de pharmacovigilance

CSP : Code de la santé publique

DASRI : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux

DCI : Dénomination commune internationale

DM : Dispositifs médicaux

dpm : désintégration par minute

dps : désintégration par seconde

EANM : European Association of Nuclear Medicine

eV : électronvolt

FM : Facteur de mérite

GBq : Gigabecquerel

HACA : Human antichimeric antibody

HAHA : Human antihuman antibody

HAMA : Human antimouse antibody

HPTLC : High Performance Thin Layer Chromatography

ipm : impulsion par minute

ips : impulsion par seconde

ITLC : Instant Thin Layer Chromatography

kBq : kilobecquerel

keV : kiloélectronvolt

LA : Solution aqueuse
LH : Huiles minérales ou organiques
LS : Solvants organiques
MBq : Megabecquerel
MDS : Médicaments dérivés du sang
MeV : Megaélectronvolt
MRP : Médicament radiopharmaceutique
NaI(Tl) : Cristal d'iodure de sodium dopé au thallium
PCR : Personne Compétente en Radioprotection
PIN : Semiconducteur de type PIN
PM : Photomultiplicateur
PN : Semiconducteur de type PN
PPI : Pour préparations injectables
PRC : Pureté radiochimique
PUI : Pharmacie à usage intérieur
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
Rf : Rapport frontal ou facteur de retardement (en chromatographie)
RIT : Radioimmunothérapie
SI : Solides incinérables
SL : Scintillation en milieu liquide
SNI : Solides non incinérables
SO : Solides putrescibles
TcR ou Tc-R : Technétium réduit hydrolysé sous forme colloïdale
THT : Très haute tension
TLC : Thin Layer Chromatography (CCM)

Sommaire

Partie 1. Appareillage et techniques	15
Chapitre 1. Mesure de la radioactivité	17
1. Problèmes généraux	17
1.1. Mouvement propre	17
1.2. Temps mort et pertes de comptage	18
1.3. Géométrie de comptage	20
2. Spectrométrie gamma	22
2.1. Détecteur NaI(Tl)	22
2.2. Détecteurs à semi-conducteurs	26
2.3. Résolution de la chaîne de comptage	30
2.4. Phénomènes d'empilement et de sommation	31
2.5. Étalonnage en énergie	32
2.6. Courbe efficacité-énergie	34
2.7. Contrôle de qualité des spectromètres gamma	35
3. Spectrométrie bêta	36
3.1. Détection par les scintillateurs liquides	36
3.2. Efficacité de comptage et quenching	41
3.3. Mesures en scintillation en milieu liquide	46
3.4. Effet Cerenkov	50
3.5. Contrôle de qualité des spectromètres bêta à scintillation en milieu liquide	51
4. Activimètre	51
4.1. Principe. Appareillage	51
4.2. Domaine d'utilisation	53
4.3. Paramètres influençant la mesure	53
4.4. Étalonnage	54
4.5. Contrôle de qualité interne	55
4.6. Contrôle de qualité externe	58
4.7. Recommandations et précautions d'emploi	59
5. Lecteurs de radiochromatogrammes et d'électrophorégrammes	59
5.1. Radiochromatographes de type scanner	59
5.2. Radiochromatographes à ligne retard	60

Chapitre 2. Techniques chromatographiques	63
1. Chromatographie sur papier	63
2. Chromatographie sur couche mince (CCM)	64
2.1. CCM standard	64
2.2. ITLC	66
2.3. HPTLC.....	66
3. Extraction sur phase solide (SPE)	67
Chapitre 3. Techniques biologiques	69
1. Contrôle de stérilité	69
1.1. Matériel	70
1.2. Méthode.....	71
1.3. Résultats	71
2. Recherche des pyrogènes : test LAL par gélification	73
2.1. Principe	73
2.2. Matériel	74
2.3. Réactifs	75
2.4. Mode opératoire	75
Partie 2. Contrôle de qualité des médicaments radiopharmaceutiques	81
Chapitre 1. Les générateurs et leurs éluats	83
1. Le générateur ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$	83
1.1. Description. Présentation	83
1.2. Production du ^{99}Mo	84
1.3. Filiations radioactives	84
1.4. Rendement d'éluat	86
1.5. Activité ^{99}Mo du générateur	88
1.6. Activité spécifique	89
1.7. Identification du radionucléide ^{99}Mo	93
1.8. Pureté radionucléidique	93
1.9. Utilisation rationnelle d'un générateur ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$	94
2. Pertechnétate [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] de sodium	101
2.1. Description. Présentation	101
2.2. Conditions de conservation et d'utilisation	102
2.3. Contrôle de qualité	102
3. Le générateur ^{81}Rb - $^{81\text{m}}\text{Kr}$	107
3.1. Description-présentation.....	107
3.2. Production de rubidium 81	107
3.3. Utilisation	107
3.4. Contrôles	108
3.5. Interactions médicamenteuses	109

Chapitre 2. Les solutions radioactives prêtes à l'emploi (à usage diagnostique, thérapeutique et de précurseur)	111
1. Albumine humaine iodée [¹²⁵ I]	111
2. Chromate [⁵¹ Cr] de sodium	115
3. Chrome [⁵¹ Cr] édétate	118
4. Erbium [¹⁶⁹ Er] citrate colloïdal	121
5. Fludésoxyglucose [¹⁸ F]	125
6. Fluorodopa [¹⁸ F]	129
7. Fluorure [¹⁸ F] de sodium	132
8. Gallium [⁶⁷ Ga] citrate	134
9. Indium [¹¹¹ In] chlorure	137
10. Indium [¹¹¹ In] oxinate	141
11. Iobenguane [¹²³ I]	144
12. Iobenguane [¹³¹ I]	148
13. 6-Iodométhylnorcholestérol [¹³¹ I]	153
14. Iodure [¹²³ I] de sodium	156
15. Iodure [¹³¹ I] de sodium	160
16. Ioflupane [¹²³ I]	166
17. Lipiodol [¹³¹ I]	169
18. Pentétate d'indium [¹¹¹ In]	171
19. Rhénium [¹⁸⁶ Re] sulfure colloïdal	173
20. Samarium [¹⁵³ Sm] lexidronam	177
21. Strontium [⁸⁹ Sr] chlorure	181
22. Thallium [²⁰¹ Tl] chlorure	183
23. Xénon [¹³³ Xe]	187
24. Yttrium [⁹⁰ Y] chlorure	190
25. Yttrium [⁹⁰ Y] colloïdal citrate Yttrium [⁹⁰ Y] colloïdal silicate	194
Chapitre 3. Les préparations effectuées à partir de troussees	199
1. Acide dimercaptosuccinique (succimère)	199
2. Aérosol de microparticules de carbone	203
3. Albumine humaine	206
4. Bétiatide et mertiatide	209
5. Bicisate	215
6. Étain colloïdal	219
7. Examétazime	221
8. Macroagrégats d'albumine humaine	227
9. Mébrofénine	231
10. Médronate	234
11. Nanocolloïdes d'albumine humaine	237
12. Oxidronate	240

13. Pentétate	243
14. Pentétréotide	247
15. Phytate	250
16. Pyrophosphate d'étain	253
17. Sestamibi	255
18. Sulfure de rhénium colloïdal (nanocolloïdes)	259
19. Tetrofosmin	262
Chapitre 4. Cellules sanguines marquées	265
1. Présentation	265
2. Marquage	265
2.1. Radiopharmaceutiques	265
2.2. Principes généraux du marquage	266
3. Contrôle de qualité des cellules marquées	267
3.1. Essais à réaliser avant l'administration	267
3.2. Essais à résultats différés	268
3.3. Essais complémentaires	268
3.4. Évaluation in vivo de l'intégrité des cellules marquées	270
Chapitre 5. Anticorps monoclonaux marqués	273
1. Anticorps monoclonaux radiomarqués	273
1.1. Rappel : structure des AcM (IgG) et de leurs molécules dérivées	273
1.2. Marquage des anticorps monoclonaux et de leurs dérivés	279
1.3. Conditions de préparation, de contrôle et de conservation en milieu hospitalier	283
1.4. Recommandations avant administration	286
2. Ibritumomab tiuxetan	290
2.1. Description. Présentation	290
2.2. Conditions de préparation et de conservation	290
2.3. Contrôle de qualité du produit marqué	290
3. Sulesomab	292
3.1. Description. Présentation	292
3.2. Conditions de préparation et de conservation	292
3.3. Contrôle de qualité du produit marqué	292
Chapitre 6. Conduite à tenir en cas de contrôle de qualité non conforme	295
1. Fiche de signalement d'un défaut de qualité sur un médicament radiopharmaceutique	295

2. Conduite à tenir en cas de contrôle de qualité non conforme	296
3. Conduite à tenir en cas de non-conformité avérée et de rejet du MRP	297

Partie 3. Divers299

Chapitre 1. Gestion des déchets d'activité de soins contaminés par des radionucléides301

1. Plan de gestion individualisé pour les effluents et déchets	301
2. Origine des déchets radioactifs	302
3. Nature des déchets	302
3.1. Sources scellées	302
3.2. Sources non scellées	303
4. Gestion des déchets provenant des sources non scellées	303
4.1. Gestion des déchets solides	303
4.2. Gestion des effluents et des déchets liquides	308
4.3. Gestion des effluents radioactifs gazeux	309
5. Gestion des déchets provenant des sources scellées	310
6. Valeurs et contraintes avant élimination	310
ANNEXE I	312
ANNEXE II	313
ANNEXE III	316
ANNEXE V	319
ANNEXE VI	321
ANNEXE VII	322
ANNEXES VIII	323

Chapitre 2. Incidents de contamination et décontamination pratique327

1. Décontamination des personnes	327
1.1. Décontamination de la peau	328
1.2. Décontamination du visage et des cheveux	328
1.3. Blessures cutanées	328
1.4. Ingestion orale et inhalation	329
2. Décontamination des matériels et des locaux	329
2.1. Décontamination des vêtements	329
2.2. Décontamination des matériels et des locaux	329
2.3. Cas particulier de ¹³¹I et ¹²⁵I	330

Chapitre 3. Pharmacovigilance-matériovigilance	337
1. Pharmacovigilance	337
1.1. Organisation de la pharmacovigilance en médecine nucléaire et radiopharmacie	337
1.2. Textes de référence	339
2. Matériovigilance	339
2.1. Matériovigilance et radiopharmacie	340
2.2. Textes de référence	341
Index	343

Première partie

Appareillage et techniques

Mesure de la radioactivité

1. Problèmes généraux

1.1. Mouvement propre

En l'absence de tout échantillon radioactif, un dispositif de mesure de la radioactivité donne un signal très faible mais parfaitement détectable : c'est ce que l'on appelle le mouvement propre (MP). La capacité d'un appareil de mesure à détecter de faibles activités se trouve directement liée à l'importance du mouvement propre. Plus il est élevé, plus l'incertitude sur les mesures de faibles activités augmente. D'où l'importance de bien connaître le mouvement propre des appareils de mesure à défaut de bien le maîtriser.

Le mouvement propre a essentiellement trois origines :

- il provient tout d'abord de l'appareil lui-même. Malgré la qualité du matériel, et plus particulièrement de son équipement électronique, la chaîne de mesure débite de faibles courants ou délivre des impulsions parasites connues sous le nom de **bruit de fond**. Ce phénomène n'est pas spécifique aux détecteurs de radioactivité. On le rencontre de façon constante dans tous les appareils de mesure et en particulier ceux qui utilisent l'énergie électrique (le terme de bruit de fond est souvent employé à tort à la place de celui de mouvement propre) ;
- en second lieu, il existe une **radioactivité ambiante**, soit naturelle (uranium 235, uranium 238, thorium 232 et leurs descendants, potassium 40, carbone 14...), soit artificielle due aux retombées radioactives lors de l'utilisation civile ou militaire de l'énergie nucléaire et aux sources radioactives présentes dans le laboratoire ;
- enfin, une très faible part du **rayonnement cosmique** arrive à traverser l'atmosphère et apporte sa contribution au mouvement propre.

L'impact de ces divers phénomènes sur le mouvement propre varie selon les détecteurs. L'importance relative pour chaque origine sera discutée lors de l'étude des chaînes de mesures décrites ultérieurement.

Pour limiter le mouvement propre, les constructeurs ont fait porter leurs efforts sur l'électronique dont le bruit de fond a très sensiblement diminué sur les matériels fabriqués ces dernières décennies.

Afin de les protéger des rayonnements pénétrants X ou γ , les détecteurs sont entourés de plomb pouvant atteindre des épaisseurs de 10 à 15 cm. Ce plomb peut lui-même renfermer des radionucléides. On utilise du plomb pauvre en éléments radioactifs, dit « bas bruit de fond », coûteux mais indispensable à la plupart des détecteurs.

Lors de l'utilisation normale des appareils de mesure, les **contaminations accidentelles**, constituent le problème le plus redoutable en matière de mouvement propre. Ce type de contamination intervient lorsque les seringues, les tubes ou les flacons contenant les solutions radioactives sont pollués sur leurs parois externes. Toute contamination rapidement détectée a de grandes chances d'être éliminée. Dans tous ces cas de figure, il est impératif de procéder avec prudence (débrancher la THT) et d'éviter d'endommager le détecteur. On opère, par exemple, avec un morceau de tissu en coton imbibé d'une solution aqueuse d'un détergent classique, non abrasif, ou d'un mélange méthanol/eau. Inversement, toute contamination ancienne ou traitée tardivement entraîne un risque de mouvement propre à caractère plus ou moins permanent selon la période du radionucléide contaminant.

Le mouvement propre, ramené à l'unité de temps (ips, ipm...) est systématiquement soustrait de toute mesure effectuée dans les mêmes conditions. Si cette soustraction s'avère sans influence sur les résultats lorsque les activités mesurées lui sont très supérieures, elle devient primordiale lorsque mesure et mouvement propre sont du même ordre de grandeur. Dans ce cas, on s'attache à calculer l'incertitude sur le résultat. Enfin, lorsque le mouvement propre est nettement supérieur à l'activité mesurée, le calcul d'incertitude indique clairement l'imprécision sur le résultat. Il est alors souhaitable de contourner la difficulté soit en augmentant, si cela est possible, l'activité à mesurer (prise d'échantillon plus importante), soit en changeant de chaîne de mesure – scintillateur NaI(Tl) au lieu d'un activimètre.

De toute façon, on ne peut pas comprimer à l'infini le mouvement propre. Des appareils sophistiqués affichent des mouvements propres très bas. Mais les technologies employées pour obtenir de tels résultats entraînent un coût qui n'est pas justifié dans le cadre de la radiopharmacie.

1.2. Temps mort et pertes de comptage

Quelles que soient les qualités du détecteur et de l'électronique associée, la chaîne de comptage ne peut intégrer toutes les informations qui lui viennent de la source radioactive. La rapidité de sa réponse a des limites. Le temps qui doit séparer deux événements successifs pour qu'elle les prenne en compte est appelé temps mort. En deçà de cette valeur minimale, la chaîne n'est plus en mesure de distinguer les événements qui se succèdent. Certains événements échappent à la mesure, il y a des pertes de comptage. La probabilité de voir ce phénomène se manifester est liée à la nature même de la décroissance radioactive. Négligeable pour les faibles sources, il va prendre de l'ampleur au fur et à mesure de l'augmentation de l'activité (fig. 1.1).

Pour résoudre ce problème, on envisage trois possibilités :

1. conserver la source radioactive dans son intégralité mais changer la géométrie de comptage, par exemple éloigner la source du détecteur ;
2. fractionner ou diluer la source de façon à l'amener dans une zone d'activité où les pertes de comptage sont négligeables ;
3. corriger, dans la mesure du possible, la valeur mesurée des pertes de comptages.

Deux modèles permettent de rendre compte du phénomène et de les corriger.

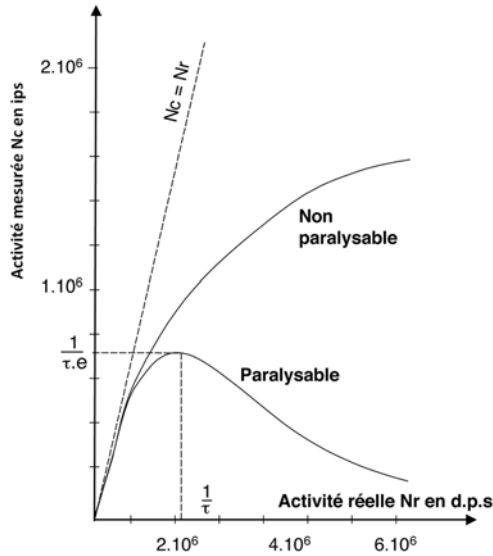


Figure : 1.1 – Pertes de comptages selon le modèle paralysable et non paralysable.

- À partir de l'instant où un événement est pris en compte par la chaîne de mesure, rien n'est plus compté avant que ne s'écoule un temps égal à τ . Tout se passe comme si un temps de récupération, le temps mort, était nécessaire au système pour prendre en compte un nouvel événement. Ceci correspond au modèle « non paralysable ».

Pour ce modèle, le taux de comptage réel est de la forme :

$$N_r = \frac{N_c}{1 - N_c \cdot \tau} \quad \text{ou} \quad N_c = \frac{N_r}{1 + N_r \cdot \tau}$$

N_r représente le taux de comptage réel ou corrigé, N_c le taux de comptage mesuré et τ le temps mort de l'ensemble de mesure (exemple : 10^{-7} à 10^{-8} seconde).

- Dans le modèle « paralysable », tout événement entraîne un temps de récupération même s'il intervient pendant τ .

$$N_c = N_r \cdot e^{-N_r \cdot \tau}$$

Index

A

Activité spécifique 89
Affaiblissement lumineux 41
Agrégation plaquettaire 270
Annihilation 37
Anticorps monoclonaux 273

B

Bruit de fond 17

C

CCM 64
Cellule sanguine 265
Chambre d'ionisation 52
Chimiotactisme 269
Chromatographie 49
Chromatographie de partage 63
Chromatographie sur papier 63
Constance 36
Contamination 18
Création de paires 23

D

DASRI 312
Déchet liquide 303
Déchet radioactif 302
Déchet solide 303
Déchets gazeux 303
Décontamination 327
Détecteur NaI (Tl) 22
Détecteurs à semi-conducteurs 26
Diffusion Compton 23

E

Effet Cerenkov 50
Effet photoélectrique 23
Efficacité de détection 25
Effluent 303
Électrophorèse 49

Éluat 83
Élution 95
Élution fractionnée 97
Élution partielle 97
Emballage 312
Empilement 31
Endotoxine 75
Érythrocytes 266
Étalonnage 32
Étalonnage interne 55
Extraction sur phase solide 67

F

Filiation radioactive 84

G

Générateur 83
Géométrie de comptage 20
Gestion des déchets 303
Groupe de toxicité 323

H

HPTLC 66

I

Immunoglobuline 273
Information 318
Intégrité des cellules marquées 270
ITLC 66

L

LAL 73
Leucocytes 266

M

Matérialisation 23
Matéριοvigilance 339
Mouvement propre 17