

Introduction

Au niveau mondial, des limites strictes pour les produits radiopharmaceutiques sont fixées par les autorités de chaque pays. En France, la préparation des produits radiopharmaceutiques dans les hôpitaux doit respecter les bonnes pratiques de fabrication (BPF), décrites dans la directive européenne 2003/94/CE et incorporées dans le code de la santé publique (1).

Pour garantir l'assurance qualité (AQ) des produits radiopharmaceutiques, l'ASN et la Commission européenne ont élaboré des lignes directrices complètes (2).

Ces directives couvrent divers aspects de l'assurance qualité, y compris les tests de pureté radiochimique (PRC). Il est recommandé à toutes les radiopharmacies de tester régulièrement les produits radiopharmaceutiques, et ces directives servent de normes de base lors des inspections menées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

En outre, le guide "Good Manufacturing Process Vol. IV" de la Commission européenne établit des normes minimales pour les installations, le personnel et les systèmes de qualité requis pour que les fabricants puissent commercialiser ces produits (3). De plus, la Convention sur l'inspection des produits pharmaceutiques et le Système de coopération pour l'inspection des produits pharmaceutiques (PIC/S) ont défini des normes spécifiques pour la préparation des produits radiopharmaceutiques en milieu hospitalier (4). En raison d'un nombre croissant de réglementations, la sensibilisation à l'importance des tests de pureté radiochimique (PRC) s'est accrue. Pour comprendre l'importance de la pureté radiochimique, il est essentiel de la définir et d'expliquer pourquoi elle occupe une telle place dans le domaine de la médecine nucléaire.

Pureté radiochimique

La faible pureté radiochimique est un phénomène courant dans les radiopharmacies, en raison d'un étiquetage incomplet, de la dégradation des préparations radiomarquées ou de l'introduction de contaminants au cours du processus de synthèse. Ces impuretés radiochimiques peuvent gêner l'interprétation clinique en diminuant le rapport cible/non-cible, ce qui oblige le patient à revenir dans le service pour une nouvelle scintigraphie, ce qui entraîne une dose de rayonnement supplémentaire pour le patient. Si un produit radiopharmaceutique est utilisé à des fins thérapeutiques, une faible PRC

pourrait signifier une dose de rayonnement inacceptable pour les organes et tissus sains en raison d'une biodistribution altérée. Par conséquent, pour mettre sur le marché un produit radiopharmaceutique tel que le FDG (F-18), la limite inférieure de la PRC est de 95 %, c'est-à-dire qu'au moins 95 % de l'isotope radioactif doit être correctement fixé au ligand.

Pourquoi les tests de la PRC sont-ils importants ?

Les tests du PRC garantissent la pureté du produit au moment où il quitte la radiopharmacie. Selon les directives Européenne et Britannique (2), le test du PRC est une norme minimale requise pour la fabrication "hors label", c'est-à-dire lorsqu'un produit radiopharmaceutique n'est pas conforme aux spécifications (l'activité est trop élevée pour l'utilisation prévue), au lieu de le détruire inutilement, il est possible de le diluer jusqu'à ce qu'il atteigne l'activité voulue ou de le réaffecter à d'autres usages. Mais pour ce faire, des tests RCP sont nécessaires pour s'assurer que le produit radiochimique est toujours pur et qu'il n'a pas été contaminé au cours des processus supplémentaires. C'est le cas, par exemple, lorsqu'une activité trop élevée est ajoutée par inadvertance à une trousse. En période de pénurie de molybdène ⁹⁹Mo, l'élimination d'une trousse dont le radiomarquage est tout à fait satisfaisant pourrait entraîner des annulations de rendez-vous et des retards dans les diagnostics et les traitements. Un test de PRC avant la mise sur le marché pourrait soutenir l'utilisation du produit et rendrait la décision de mise sur le marché objective plutôt que subjective.

Par ailleurs, une étude coût-efficacité menée par Ponto et Ponto (5) a révélé que le coût direct des tests de PRC était inférieur au coût direct de la préparation de doses de remplacement en cas de défaillance du produit. Cette constatation permet de réfuter l'affirmation selon laquelle les tests de PRC imposent des dépenses inutiles. En réalité, des dépenses plus importantes seraient nécessaires pour remplacer les produits défectueux que pour les tester initialement. C'est pourquoi, compte tenu de l'ensemble des éléments en faveur du test de la PRC, il est important de comprendre les raisons sous-jacentes pour lesquelles les gens s'y opposent.

Découpe et analyse par activimètre

Le RCP (résumé des caractéristiques du produit) approuve la méthode de découpe et d'analyse par activimètre comme principale méthode de test du PRC (6). Cette méthode consiste à segmenter une bande chromatographique et à mesurer la

radioactivité dans chaque segment individuellement à l'aide d'un calibrateur ou d'un compteur à scintillation. Cela permet de quantifier les niveaux de radioactivité et de calculer manuellement les pourcentages d'activité dans des sections spécifiques.

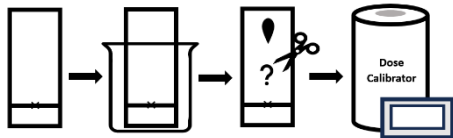


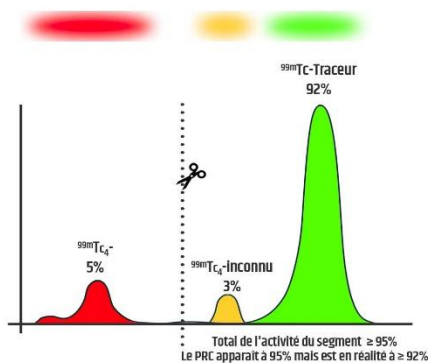
Figure 1 - Schéma du processus de découpe et d'analyse par activimètre

Une technique grossière et imprécise

Une enquête menée auprès de 26 radiopharmacies britanniques a révélé une surprenante opposition généralisée à la technique de la " découpe et d'analyse par activimètre ". Le personnel s'est inquiété de l'augmentation de l'exposition personnelle aux rayonnements et des risques de contamination lors de la manipulation de chromatogrammes dont la radioactivité est connue. Cette enquête a critiqué la technique comme étant "grossière et imprécise" avec un échantillonnage statistiquement invalide (7).

Présument d'une séparation chromatographique

La méthode de la découpe et d'analyse par activimètre fait souvent des hypothèses sur la séparation chromatographique et la distribution des substances, ce qui conduit à des résultats faussement négatifs et faussement positifs (comme le montrent les figures 2 et 3 ci-dessous). La chromatographie sur couche mince (CCM) manuelle souffre d'un pouvoir de résolution limité, ce qui la rend inadéquate pour l'identification complète des composés. Il est donc souvent nécessaire de recourir à plusieurs méthodes, ce qui prolonge inutilement le processus. Les contraintes de temps peuvent être un problème, certaines méthodes prenant 20 à 30 minutes ou plus.

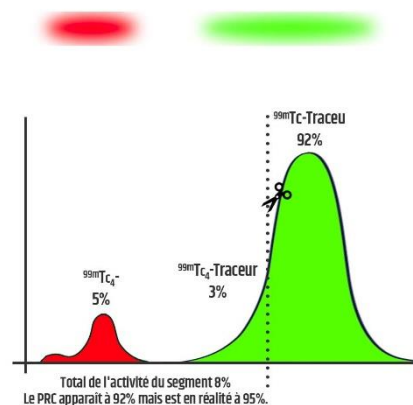


Résultat faussement positif dû à un pic inconnu

Figure 2 - Résultat faussement positif dû à une impureté chimique inconnue

Les impuretés chimiques présentes dans le composé radiomarqué peuvent affecter la précision de la coupe et du comptage.

Les impuretés non radioactives peuvent provoquer des faux positifs, tandis que les impuretés ne contribuant pas au signal peuvent entraîner des faux négatifs.



Résultat faussement négatif en raison de la traînée de pic

Figure 3 - Résultat faussement négatif dû à une traînée de pic

Les traînées de pic dans la coupe et le comptage peuvent entraîner une quantification imprécise, ce qui rend difficile la détermination de la véritable superficie sous la courbe. En outre, les traînées de pic peuvent se superposer à des pics adjacents, ce qui entrave l'identification et la quantification précises des composants individuels et peut entraîner des résultats erronés dans l'évaluation de la pureté radiochimique.

Reproductibilité réduite

Les radiopharmaciens accordent la priorité à l'intégrité des données et à la robustesse des méthodes d'essai. Ces caractéristiques sont difficiles à obtenir avec les méthodes de coupe et de comptage en raison de l'incapacité à reproduire les données de manière efficace. L'apparition des scanners de radiochromatogrammes a renforcé la robustesse et l'intégrité des données des tests de PRC, ce qui nous a incités à explorer leurs avantages spécifiques.

Radio-TLC scanning

Les chromatogrammes TLC peuvent être analysés à l'aide d'un scanner de radiochromatogrammes, ce qui présente des avantages tels que la reproductibilité, la

réduction de l'exposition aux rayonnements et la diminution du risque de contamination.

Haute sensibilité

Le scanner radio-TLC est connu pour sa sensibilité exceptionnelle lorsqu'il s'agit de détecter des impuretés radiochimiques. Même à de faibles concentrations, cette méthode peut détecter et quantifier les impuretés, ce qui en fait un outil précieux pour le contrôle de la qualité dans la production de produits radiopharmaceutiques, où des exigences strictes en matière de pureté doivent être respectées.

Réduction de l'exposition aux rayonnements

Afin de réduire l'exposition personnelle aux rayonnements, les scanners radio-TLC sont conçus pour manipuler des échantillons radioactifs à distance. Cela signifie que le personnel de laboratoire n'a pas besoin d'entrer en contact direct avec le matériau radioactif et en particulier de couper la bande TLC en morceaux. Au lieu de cela, il peut charger les échantillons sur le scanner à l'aide d'un lit de support amovible et le faire fonctionner à une distance de sécurité.

Meilleure reproductibilité

La reproductibilité est un aspect critique de toute méthode analytique, et le scanner radio-TLC excelle à cet égard. Les conditions cohérentes et contrôlées du processus TLC, combinées à la capacité du scanner à fournir des résultats fiables et reproductibles, en font un choix solide pour les tests de pureté radiochimiques de routine.

Analyse quantitative

Les scanners Radio-TLC fournissent des données quantitatives, permettant un calcul précis de la pureté radiochimique d'un échantillon. Cette analyse quantitative est cruciale pour la conformité réglementaire et l'assurance qualité dans divers secteurs, notamment les soins de santé et la recherche nucléaire.

Conclusion

Compte tenu des préoccupations croissantes des autorités réglementaires, de l'assurance et du contrôle de la qualité, le personnel travaillant dans les radiopharmacies doit s'efforcer d'actualiser constamment ses connaissances et de mettre en œuvre des méthodes d'analyse plus sûres, robustes et sécurisées pour évaluer la pureté radiochimique.

Conformément à la législation et aux directives britanniques, il est de la plus haute importance

d'effectuer des tests PRC avant que le produit radiochimique ne quitte la radiopharmacie. Bien que les tests PRC aient fait l'objet de critiques dans le passé, les progrès récents, tels que les scanners radio-TLC, ont considérablement amélioré leur efficacité, leur sécurité et l'intégrité des données.

Le scanner radio-TLC se distingue comme une méthode supérieure pour tester la pureté radiochimique en raison de sa grande sensibilité, de ses capacités d'analyse quantitative et de sa reproductibilité accrue. À une époque où la précision et la fiabilité sont primordiales, cette technique a gagné sa place en tant que pilier de l'analyse radiochimique dans des domaines allant des soins de santé à la recherche nucléaire. Alors que la technologie continue de progresser, le scanner radio-TLC reste un choix robuste et précis pour garantir la qualité et la sécurité des composés radiochimiques.

Références

1. Article R5124-57-3- Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006915068?init=true&page=1&query=2003%2F94%2FCE&searchField=ALL&tab_selection=all
2. <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf> Quality Assurance of Radiopharmaceuticals. Report of a joint working party: the UK Radiopharmacy Group and the NHS Pharmaceutical Quality Control Committee Nucl Med Commun 2012
3. The Rules Governing Medicinal Products in the European Community. Vol IV: Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. HMSO. 1992
4. PIC/S Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme 2008. http://www.picscheme.org/publis/guides/PE_010_3%20Revised_GPP_Guide.pdf
5. Ponto JA, Ponto LL. Cost-effectiveness of routine radiochemical quality assurance testing of technetium Tc 99m radiopharmaceuticals. Am J Hosp Pharm 1986; 43:1218-1222
6. Summary of Product Characteristics, Osteosis, <https://imedi.co.uk/osteosis/summary>
7. Ballinger JR, Blower PJ, Radiochemical purity testing of 99mTc-labelled

Note d'Application

Découpe & analyse par activimètre versus. radio-TLC scanners



radiopharmaceuticals: how much is
enough? Nuclear Medicine
Communications, 2011, 32:761–763