

P_73

Nouveaux dérivés [18F]fluoro-inositols : potentiels radiotraceurs pour l'imagerie TEP

C. Collet^a, S. Schmitt^b, S. Lamandé-Langle^b, F. Chrétien^b, F. Maskali^a, S. Poussier^a, P.-Y. Marie^c, G. Karcher^a, Y. Chapleur^a

^a *NancycloTEP, Plateforme d'imagerie expérimentale, Vandœuvre-lès-Nancy, France*

^b *Université de Lorraine, CNRS, UMR 7565, Vandœuvre-lès-Nancy, France*

^c *CHU de Nancy-Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy, France*

Objectifs.— Des résultats récents ont montré que des dérivés inositols pourraient être une plateforme intéressante pour la préparation de nouveaux radiotraceurs en imagerie TEP pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, de cancers ou de l'inflammation. Nous avons exploré la synthèse de deux nouveaux types d'inositols radiomarqués au fluor-18 de configuration *myo*- et *scyllo*-inositol. Pour les premiers dérivés, le fluor-18 est porté par un bras directement accroché sur le cycle inositol. Les seconds impliquent un lien de type éther pour additionner le bras portant le fluor-18.

Patients et méthodes.— Précurseurs de marquage et références froides ont été synthétisés selon une stratégie multi-étapes à partir du *myo*-inositol. Le marquage au fluor-18 a été réalisé dans les conditions standard de marquage sur un automate de synthèse (AllInOne[®] de Trasis). Pour les radiotraceurs déprotégés, la désacétylation a été réalisée en utilisant de la soude 2 M à température ambiante pendant 5 minutes.

Résultats.— Les précurseurs de marquage et les références fluorées ont été synthétisés avec de bons rendements. L'incorporation du fluor-18 a été réalisée avec des rendements de 30 à 45 % (cd). Pour obtenir les composés hydroxylés correspondants la déprotection a été réalisée avec environ 90 % de rendement corrigé de la décroissance. Huit radiotraceurs dérivés d'inositol (configuration *scyllo*- et *myo*-, protégés et libres) ont été obtenus. Les images TEP obtenues seront discutées.

Conclusions.— Nous avons développé un marquage efficace et automatisé pour la préparation d'inositols marqués au fluor-18. Les radiotraceurs dérivés du *scyllo*- et *myo*-[18F]fluoro-inositol ont été obtenus avec de bons rendements radiochimiques. Leur utilisation potentielle comme agents d'imagerie en TEP est en cours d'étude.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.mednuc.2014.03.116>

P_74

Iode 123-FP-CIT versus 18-fluoro L-DOPA : avantages et inconvénients

A. Chan Hew Wai, E. Camps, B. Bonan
Pharmacie, hôpital Foch, Suresnes, France

Objectifs.— L'iode 123-FP-CIT et la 18-Fluoro L-DOPA sont deux traceurs cérébraux utilisés pour le diagnostic des syndromes parkinsoniens. Le premier est utilisé en TEMP et le deuxième en TEP. En raison des modalités de remboursement entraînant un surcoût à la charge de l'établissement, l'objectif de ce travail a été de réaliser une étude comparative des deux traceurs.

Patients et méthodes.— L'iode 123-FP-CIT et la 18-Fluoro L-DOPA ont été comparés en termes d'efficacité, de coût, de radioprotection et de modalités d'approvisionnement. L'efficacité clinique a été déterminée par une revue de la littérature. Les coûts directs ont été calculés en englobant les équipements, les coûts salariaux horaires, les consommables et les médicaments radiopharmaceutiques. Le surcoût à la charge de l'établissement a ainsi été estimé par rapport aux tarifs de remboursement de l'assurance maladie. La dosimétrie a été calculée pour un patient adulte de 70 kg à partir des données des résumés des caractéristiques des produits. Les modalités d'approvisionnement ont tenu compte des dates limites de commande et des modalités de production.

Résultats.— La sensibilité et la spécificité par rapport à des témoins négatifs sont, respectivement, de 100 % et 92,5 % pour l'iode 123-FP-CIT et de 95 % et 94 % pour la 18-Fluoro L-DOPA. Pour le diagnostic des stades précoces, la sensibilité et la spécificité de l'iode 123-FP-CIT sont meilleures (91 % et 98 %, respectivement, versus 88 % et 93 %). Le diagnostic des syndromes parkinsoniens à l'iode 123-FP-CIT entraîne un surcoût moyen de 660 € contre 350 € pour la 18-Fluoro L-DOPA. L'examen TEMP entraîne une irradiation plus importante du patient



(4,35 mSv versus 3,5 mSv). Du fait d'une synthèse complexe et d'un rendement faible, l'approvisionnement en 18-Fluoro L-DOPA n'est pas systématiquement assuré et les délais de commande sont beaucoup plus importants.

Conclusions.— La 18-Fluoro L-DOPA représente une alternative intéressante lorsque le service de médecine nucléaire possède une TEP/TDM. L'iode 123-FP-CIT est à privilégier pour le diagnostic des stades précoces.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.mednuc.2014.03.117>

P_75

Validation du processus de préparation de leucocytes radiomarqués en système clos par test de remplissage aseptique

F. Fafi^a, L. Belmondo^b, D. Sansot^c, C. Demichelis^b, P. Carrier^d, S. Lao^a

^a *Radiopharmacie, hôpital Sainte-Musse, Toulon, France*

^b *Pharmacie, hôpital Sainte-Musse, Toulon, France*

^c *Laboratoire d'hygiène, hôpital Sainte-Musse, Toulon, France*

^d *Médecine nucléaire, hôpital Sainte-Musse, Toulon, France*

Objectifs.— Le Leukokit[®] est un dispositif médical permettant le prélèvement et le radiomarquage des leucocytes en système clos dans un local non classé, pour les services de médecine nucléaire non équipés de zones à atmosphère contrôlée dédiées. Afin de garantir la stérilité des marquages cellulaires réalisés, nous avons mis en place une procédure de qualification de ce procédé de préparation par test de remplissage aseptique (TRA).

Patients et méthodes.— La validation du procédé repose sur la fabrication d'une série de 3 lots consécutifs dans des conditions réelles d'utilisation. Chacune des 6 étapes du procédé (prélèvement sanguin, sédimentation, transfert du plasma, séparation, marquage, préparation seringue patient) est reproduite au moyen de kit de simulation de remplissage aseptique (milieux tryptone soja). Le test est réalisé en respectant les procédures internes de préparation et d'hygiène. L'ensemble des prélèvements est pris en charge par le laboratoire d'hygiène. Un contrôle visuel est effectué tous les 2 jours avec identification en cas de trouble. Un témoin positif et un témoin négatif sont également réalisés pour chaque lot simulé. En complément, un contrôle microbiologique de surface (plan de travail, gants) est réalisé en début et fin de préparation.

Résultats.— Un lot de production correspond à 1 seringue. Trois simulations consécutives de 2 h 30 chacune ont été réalisées sous une semaine, sous la supervision d'un radiopharmacien. Après 14 jours d'incubation à 32 °C, l'absence de trouble des lots permet de conclure à leur conformité.

Conclusions.— Cette étude a permis de valider l'utilisation de ce type de dispositif pour le marquage de leucocytes dans des locaux non classés, au sein de notre service. Une qualification du personnel par TRA complète cette démarche d'assurance qualité. Un test négatif constitue désormais un prérequis à la réalisation de ce type de préparation.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.mednuc.2014.03.118>

P_76

Présentation affichée non acceptée par son auteur.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.mednuc.2014.03.119>

P_77

Comparaison de deux techniques de pré-purification des éluats de ⁶⁸GA pour le marquage de peptides par automate de synthèse

A. Rauscher^a, P. Baumgartner^a, F. Lacoëuille^c, A. Cahouet-Vannier^c, C. Ansquer^b, C. Rousseau^a, F. Kraeber-Bodéré^b, A. Faivre-Chauvet^b

^a *Institut de cancérologie de l'Ouest René-Gauducheau, Saint-Herblain, France*

^b *CHU de Nantes, Nantes, France*

^c *CHU d'Angers, Angers, France*



Objectifs.– Le but de ce travail est d'évaluer, à travers différents essais cliniques d'imagerie au ^{68}Ga en cours à Nantes, deux techniques de pré-purification des éluats de ^{68}Ga pour le marquage de peptides (DOTANOC et IMP288).

Patients et méthodes.– Les deux techniques sont automatisées avec les appareils Eckert et Ziegler Modular-Lab PharmTracer[®] et Standard[®]. La technique 1 consiste à fixer le ^{68}Ga issu du générateur sur une colonne échangeuse de cations type STRATA-XC, pour récupérer une solution concentrée de ^{68}Ga dans le réacteur avec un mélange acétone/HCl 0,02 N. La technique 2 consiste à fixer le ^{68}Ga sur une colonne échangeuse de cations type Bond Elut-SCX, éluée avec un mélange concentré NaCl 5 M/HCl 0,1 N. Le radiomarquage de peptide avec la méthode 1 est réalisé en tampon acétate 0,2 M pH 4. Avec la méthode 2, il est réalisé en tampon acétate 0,3 M pH 4,5 pour obtenir un pH final de 4. Les solutions radiomarquées sont ensuite purifiées en ligne à l'aide de cartouches de type Sep-Pack C18.

Résultats.– Seule la technique 1 a été utilisée dans l'essai EUDRACT 2011-003542-40 (DOTANOC- ^{68}Ga) car disponible full GMP. Quelle que soit la technique utilisée, les rendements de marquage se sont révélés acceptables et compris entre 60 et 80 %. Pour les essais EUDRACT 2011-005430-19 et EUDRACT 2011-002588-76 qui impliquent un peptide hydrophile (IMP 288), la technique 1 ne permet pas l'utilisation du système de purification et nécessite l'utilisation d'une quantité de peptide adaptée pour obtenir directement une pureté radiochimique (PRC) > 90 % avec des activités spécifiques (AS) < 30 MBq/nmol. La technique 2 permet la purification en ligne du peptide avec des AS > 80 MBq/nmol et une PRC > 95 %.

Conclusions.– La technique 1 bénéficie d'une méthode automatisée GMP mais ne permet pas la purification finale des peptides hydrophiles ni d'atteindre des activités spécifiques élevées qui peuvent être obtenues avec la technique 2.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.mednuc.2014.03.120>

P_78

Étude de la faisabilité des contrôles de qualité de la solution de chlorure de gallium-68 selon la pharmacopée européenne

T. Cross^a, T. Henriot^b, B. Geraudie^a, J.-N. Talbot^c, V. Nataf^a

^a Radiopharmacie, hôpital Tenon, Paris, France

^b Pôle établissement pharmaceutique de l'AP-HP, département laboratoire, Paris, France

^c Médecine nucléaire, hôpital Tenon, Paris, France



Objectifs.– Le gallium-68 (^{68}Ga) est un émetteur de positons obtenu par élution d'un générateur de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Depuis 2012, il existe une monographie dans la pharmacopée européenne (PhEur) qui permet d'homogénéiser les pratiques pour le contrôle de qualité (CQ) de la solution de chlorure de ^{68}Ga . L'objectif de ce travail est d'étudier la faisabilité, par les services utilisateurs, des tests décrits dans la monographie.

Patients et méthodes.– Les éluats ont été obtenus avec un générateur à matrice TiO_2 (Cyclotron Co, Obninsk, Russie) de 1,1 GBq. Il est couplé à un module de radiomarquage automatisé (Elusynth ^{68}Ga , Iason) et élué selon la méthode de fractionnement avec de l'acide chlorhydrique 0,1 M (Sigma Aldrich, France). Les CQ détaillés dans ce travail sont : la pureté radionucléidique (teneur en ^{68}Ge), la teneur en fer, la teneur en zinc et la détermination de la pureté radiochimique (PRC).

Résultats.– Nous avons démontré qu'il fallait éluer deux fois le générateur la veille d'un radiomarquage pour avoir une teneur en ^{68}Ge conforme à la PhEur (< 0,001 %). Dans ces mêmes conditions, les teneurs en fer et en zinc des échantillons sont conformes à la PhEur (< 10 $\mu\text{g}/\text{GBq}$) mais la technique de dosage du zinc décrite dans la monographie n'est pas applicable. L'essai de PRC n'est pas pertinent puisqu'il n'est pas reproductible et ne permet pas de différencier le Ga^{3+} des autres formes libres de ^{68}Ga .

Conclusions.– D'après nos résultats, le fractionnement, précédé de deux éluations la veille, est une méthode très efficace pour obtenir un éluat de qualité conforme à la monographie. Certains essais préconisés par la PhEur sont discutables : la PRC n'est pas reproductible et la détermination de la teneur en métaux nécessite des équipements non adaptés aux utilisateurs. Avec l'apparition des générateurs *Good Manufacturing Practice* (GMP), les fournisseurs devraient délivrer un

certificat attestant de la qualité de l'éluat, notamment pour la teneur en impuretés métalliques à calibration.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.mednuc.2014.03.121>

P_79

Mise en place et suivi de la cartographie des risques liés au circuit du médicament radiopharmaceutique

F. Fafi^a, S. Lao^a, C. Desgranges^b, C. Demichelis^c, P. Carrier^b

^a Radiopharmacie, hôpital Sainte-Musse, Toulon, France

^b Médecine nucléaire, hôpital Sainte-Musse, Toulon, France

^c Pharmacie, hôpital Sainte-Musse, Toulon, France



Objectifs.– La démarche de certification des établissements de santé attribue une place importante au management de la qualité et des risques. La cartographie des risques constitue un outil de description, d'évaluation, de priorisation et de suivi de ces risques qui contribue à atteindre cet objectif. À l'occasion de la certification de notre établissement, nous avons mis en place une cartographie des risques spécifique au circuit du médicament radiopharmaceutique (MRP), en lien avec celle du circuit du patient dans le service en médecine nucléaire.

Patients et méthodes.– Un découpage du circuit du MRP en 6 processus (prescription, approvisionnement, préparation, dispensation, administration et surveillance) a permis d'identifier et de décrire les risques redoutés. À l'aide de la grille institutionnelle proposée par la cellule qualité, un indice de priorité de risque (IPR) a été calculé en tenant compte de la gravité, de la probabilité d'occurrence et de la maîtrise du risque. Un plan d'action a été ensuite mis en place pour les risques jugés prioritaires. Une réévaluation de cette cartographie est réalisée annuellement.

Résultats.– La cartographie décrit 92 risques avec un IPR variant de 1 à 12. La faible gravité et la maîtrise du circuit du MRP permet d'obtenir un indice relativement faible. Le seuil d'actions fixé à 6 a permis de retenir 11 risques prioritaires. La réévaluation à un an de la cartographie nous a permis d'observer une diminution à 7 risques prioritaires avec un IPR variant de 1 à 8 grâce aux actions mises en place. Un nouveau risque a également été décrit.

Conclusions.– La mise en place de la cartographie des risques et son suivi permettent de s'inscrire dans une véritable démarche qualité continue, comme préconisée dans la nouvelle procédure de certification V2014.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.mednuc.2014.03.122>

P_80

Démarche de certification au CHU de Nancy : restructuration du système qualité de la radiopharmacie et mise en place d'indicateurs

S. Morice, N. Veran, A. Nicolas, I. May

Pharmacie, hôpitaux de Brabois, CHU de Nancy, Nancy, France



Objectifs.– Les objectifs de ce travail étaient de restructurer et de compléter le système qualité de la radiopharmacie du CHU de Nancy en utilisant une approche processus et de mettre en place des indicateurs de productivité et de qualité permettant le pilotage de l'activité.

Patients et méthodes.– Une analyse bibliographique de la réglementation existante a été réalisée afin de répertorier les documents qualité obligatoires. Par ailleurs, un état des lieux du système qualité déjà existant a été effectué. Le champ de ce travail a alors été limité à 3 grands processus : la surveillance de l'environnement, la préparation de médicaments radiopharmaceutiques (MRP) et leurs contrôles de qualité. Les indicateurs ont été choisis afin de répondre aux demandes externes (Base d'Angers), de permettre une analyse de tendance des non-conformités relevées, mais aussi en fonction de leur facilité de recueil.

Résultats.– Les 3 grands processus : surveillance de l'environnement, préparation des MRP et contrôle qualité, répondent désormais aux exigences d'assurance qualité imposées par les référentiels réglementaires. Le système