

REPUBLICQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE.

DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES

Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Session : Juin 2016.

Présenté par :

- KHALDI Khaoula Hiba Ellah
- MAROUFI Fatima Zohra

Devant le jury :

- Dr BENHAMIDA Soumia maitre assistant en pharmacologie à la faculté de médecine de Blida .
- Dr BENGHEZAL Islem maitre assistant en biophysique à la faculté de médecine de Blida.
- Dr REGGABI Feriel maitre assistant en biophysique à la faculté de médecine de Blida .
- Dr KHADER LOUHI Nadia maitre assistant en biophysique à la faculté de médecine Blida.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
Partie 1: RAPPEL SUR LA RADIOACTIVITE ET LES RAYONNEMENTS IONISANTS.....	3
I. Notion de physique nucléaire	4
I.1. Généralités sur la structure de l'atome.....	4
I.2. Classification des noyaux.	5
I.2.a les isotopes	5
I.2.b les isotones	5
I.2.c les isobares.....	6
I.3. L'énergie de liaison et le défaut de masse	6
I.4. Les réactions de fusion et de fission	7
I.5. La stabilité des noyaux (vallée de stabilité).....	8
II. La radioactivité	8
II.1 principales transformations radioactives.....	8
II.1.1 La radioactivité alpha	8
II. 1.2. La radioactivité bêta:.....	9
II.1.2 a. La radioactivité bêta - :.....	9
II.1.2 b La radioactivité bêta+ et capture électronique	10
II.1.3 La radioactivité gamma:.....	11
III. Les rayonnements ionisants	12
III.1. Rayonnements directement ionisant.....	12
III.2. Rayonnements indirectement ionisant :.....	12
IV. Grandeurs caractéristiques et unités de mesures.....	13

IV.1L'activité et l'activité spécifique.....	13
IV.1.1. Définition	13
IV.1.2. Méthodes de mesure.....	14
IV.2Période physique	15
IV. 3.Dose absorbée.....	16
IV .4.Dose équivalente	16
IV .5.Dose efficace (E)	16
V. Effets biologiques des rayonnements ionisants sur la matière vivante.....	17
V .1Effets moléculaires	17
V.2 Effets cellulaires	18
<u>PARTIE 2</u> :LES MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES	19
I .Définition	20
II.Cadre réglementaire.....	20
II.1. Radio pharmaceutiques et réglementations des médicaments	20
II.2 Radiopharmaceutiques et réglementation des radioéléments.....	21
II.3 La législation relative à l'acquisition, la détention et l'utilisation des	21
radioéléments artificiels	
II.3.1.Acquisition	21
II.3.2.Détention et utilisation.....	22
III. Les principaux statuts des radiopharmaceutiques.....	22
III .1 Les radiopharmaceutiques en tant que spécialité pharmaceutique	22
III -2 Les alternatives à la spécialité radiopharmaceutique	23
(préparationsradiopharmaceutiques)	
1°) Préparation magistrale.....	23

2°) Préparation hospitalière.....	23
IV. Les médicaments radiopharmaceutiques et la médecine nucléaire.....	25
IV.1 Initiation a la médecine nucléaire.....	25
IV.2 Chronologie d'évolution de la radioactivité à la médecine nucléaire.....	26
IV.3. Domaines d'utilisation des médicaments radiopharmaceutiques.....	27
IV.3.1 Médicaments radiopharmaceutiques à actes diagnostiques.....	27
A . Les actes diagnostiques	27
B .Les médicaments radiopharmaceutiques à actes diagnostiques.....	28
IV.3.2. Médicaments radiopharmaceutiques à actes thérapeutiques.....	33
IV.4.Critères de choix d'un médicament radiopharmaceutique.....	35
IV.4.1. Critères de choix liés aux radionucléides.....	35
IV.4.2 Critères de choix liés à la molécule vectrice.....	36
IV.5. Aspect biopharmaceutique: mécanismes de localisation	36
desradiopharmaceutiques dans l'organisme.	
IV.5.1. Localisations passives	36
IV.5. 2Localisations actives	37
<u>PARTIE 3 : PRODUCTION INDUSTRIELLE DES</u>	38
RADIOPHARMACEUTIQUES	
I. Les bonnes pratiques de fabrication des radiopharmaceutiques.....	39
I .1 Le personnel.....	39
I .2 Locaux et matériel.....	39
I .3 La production.....	40
I .4 Contrôle qualité.....	40
II. La fabrication des radiopharmaceutiques	40

II.1 les matières premières	40
II.2 Modalités de fabrication	41
II.2 .a Pour les troussees	41
II.2 .b Pour les radiopharmaceutiques prêts à l'emploi	41
II.3 Les contrôles de la qualité des radiopharmaceutiques.....	41
II.3.1 Contrôles galéniques.....	42
II.3.2 Contrôles physiques	42
II.3.2 .a Identification de l'isotope.....	42
II.3.2 .b Pureté radio nucléidique	42
II.3.2 .c L'activité de la source	42
II.3.2.d Concentration radioactive	42
II.3.2 .e Radioactivité spécifique.....	42
II.3.3 Contrôles chimiques	43
II.3.3.a Pureté radiochimique	43
II.3.3.b Pureté chimique.....	43
II.3.3.c Détermination du pH	43
II.3.3.d .L'isotonicité	43
II 3.4 Contrôles biologiques.....	43
II.3.4.a Stérilité	43
II.3.4.b <u>Apyrogénicité</u>	44
III. Étiquetage, conditionnement et libération de lots	44
III.1.Étiquetage et conditionnement	44
III.2.Libération des médicaments radiopharmaceutiques.....	45
IV. Le transport des radiopharmaceutiques.....	45

V. La pharmacovigilance et la matériovigilance	45
VI. Développement des radiopharmaceutiques et contraintes industrielles.....	46
<u>PARTIE 4 : LA PREPARATION DES MEDICAMENTS</u>,.....	47
RADIOPHARMACEUTIQUES	
I. Bonnes pratiques de préparation.....	48
II. Modalités de préparation des radio pharmaceutiques.....	50
II.1. Les radiopharmaceutiques sans vecteur	50
II.2 les radiopharmaceutiques obtenus par radiomarquage.....	50
II.2.1 Principe de radiomarquage	50
II.2.2 Radiomarquage d'une trousse par un précurseur radioactif.....	50
II 2.2.1 Par fixation.....	51
II.2.2.2 Par complexation.....	51
II.2.3 Radio marquage cellulaire in vitro.....	51
III. Contrôle qualité des préparations radiopharmaceutiques.....	52
IV. La libération des préparations radiopharmaceutiques.....	53
<u>PARTIE 5 :LA RADIOPHARMACIE ET LA GESTION DES</u>	54
RADIOPHARMACEUTIQUES	
I. Missions de la radiopharmacie et rôle du radiopharmacien.....	55
I .1.Les missions de la radiopharmacie.....	55
I .2.Les activités spécifiques à la radiopharmacie.....	55
I .3.Les activités à organiser en commun.....	55
I .4.Rôle du radiopharmacien.....	56
II .La gestion de la radiopharmacie.....	56
II.1. Circuit du MRP	56
II.2. La gestion en matière d'achat et d'approvisionnement.....	57

II.3.La gestion de stock des radiopharmaceutiques.....	58
II.4.Modalité de dispensation des radiopharmaceutiques.....	58
II.5. La gestion des déchets radioactifs.....	59
II .6 .Transport des déchets radioactifs.....	60
<u>PARTIE 6 : LA RADIOPROTECTION</u>	61
I. .Les principes de la radioprotection	62
I.1.Le principe de justification.....	62
I.2 .Le principe d'optimisation	62
I.3.Le principe de limitation.....	63
II.La radioprotection du personnel de médecine nucléaire	63
II.1.La nature des risques encourus par les travailleurs	63
II.2.Classification des travailleurs.....	64
II.3. Les mesures prises pour la radioprotection des travailleurs.....	66
II.3.1.Différents acteurs de la radioprotection professionnelle.....	67
II.3.2 .La surveillance médicale des travailleurs exposés aux RI.....	68
III.Radioprotection des lieux de travail	69
III.1.L'aménagement des locaux.....	69
III.2 . Le contrôle de l'ambiance des lieux de travail	70
IV.La radioprotection des patients et de leur entourage	71
V.La radioprotection de l'environnement	71
CONCLUSION	72

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Période physique de quelques éléments radioactifs.....	15
Tableau 2 :Contenu du dossier CTD.....	22
Tableau3 : exemples de troussees marquées au technétium.....	29
Tableau 4 : Les radiopharmaceutiques de diagnostic explorés par scintigraphie et leurs indications.....	32
Tableau 5 : limites d'exposition.....	66

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma illustratif d'un atome.....	4
Figure 2 : Les différents isotopes de l'hydrogène	5
Figure 3 : Exemple des isotones	5
Figure 4 : courbe d ASTON	6
Figure 5 : Fission nucléaire d'atome d'uranium	7
Figure 6 : réaction de fusion	7
Figure 7 : Diagramme des noyaux stables.....	8
Figure 8 : Emission alpha	9
Figure 9 : Emission beta	10
Figure 10 : Réaction d'annihilation	11
Figure 11 : Emission gamma	12
Figure 12 : pouvoir de pénétration de différents rayonnements	12
Figure 13 : Collision et freinage	13
Figure 14 : Activimètre	14
Figure 15 : Compteur a scintillation	15
Figure 16 : Décroissance radioactive	15
Figure 17 : Effets moléculaires des rayonnements	17
Figure 18 : Schéma illustrant les différents mécanismes sur la cellule provoquée par son exposition aux rayonnements ionisants.....	18
Figure 19 : Des radiopharmaceutiques prêts a l'emploi	18
Figure 20 : Schéma du principe d'un générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$	23
Figure 21 : trousse radiopharmaceutique	24
Figure 22 : précurseur radiopharmaceutique	24

Figure 23 : statuts des médicaments radiopharmaceutiques	25
Figure 24 : Modalités d'obtention ^{99m} Tc	25
Figure 25 : Hyperfixation scintigraphiques de diphosphonate-99mTc multiplessur des pseudo fractures de l'ostéomalaci.....	28
Figure 26 : production des radiopharmaceutiques.....	30
Figure 27 : La trousse radiopharmaceutique	39
Figure 28 : enceinte blindée	48
Figure 29 : détecteur de radioactivité.....	48
Figure 30 : protège flacon	49
Figure 31 : protège seringue	49
Figure 32 : laboratoire de contrôle	53
Figure 33 : Local de préparation : laboratoire actif	53
Figure 34 : plan de gestion interne pour les effluents et déchets radioactifs.....	59
Figure 35 : poubelle blindée	60
Figure 36 : radioprotection professionnelle	64
Figure 37 : le zonage radiologique.....	69

LISTE DES ABREVIATIONS

ADR : Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par Route .

AEN : Agence pour l'énergie nucléaire

AIEA : Agence Internationale Pour l'énergie Atomique .

AFNOR : Agence Française de Normalisation .

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché .

ANDRA : Agence Nationale pour la gestion des Déchets Radioactifs .

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé .

ARS : Agence Régionale de Santé .

ASN : Autorité de Sûreté Nucléaire .

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation .

BPPH : Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière .

CHU : Centre Hospitalier Universitaire .

CIPR : Commission Internationale de Protection Radiologique .

CIREA : Commission Interministérielle des Radioéléments Artificiels .

CSP : Code de la Santé Publique .

CQ : Contrôle Qualité .

EANM : European Association of Nuclear Medicine .

EPP : Évaluation des Pratiques Professionnelles .

FDG : Fluorodésoxyglucose 5 .

HPLC : High Performance liquid chromatography

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité .

IRSN : Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire

MRP : Médicament Radiopharmaceutique .

PCR : Personne Compétente en Radioprotection .

PSRPM : Personne Spécialisée en RadioPhysique Médicale .

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur .

TEP : Tomographie par émission de Positons

ZAC : Zone d'Atmosphère Contrôlée .

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE.

DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES

Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Session : Juin 2016.

Présenté par :

- KHALDI Khaoula Hiba Ellah
- MAROUFI Fatima Zohra

Devant le jury :

- Dr BENHAMIDA Soumia maitre assistant en pharmacologie à la faculté de médecine de Blida .
- Dr BENGHEZAL Islem maitre assistant en biophysique à la faculté de médecine de Blida .
- Dr REGGABI Feriel maitre assistant en biophysique à la faculté de médecine de Blida .
- Dr KHADER LOUHI Nadia maitre assistant en biophysique à la faculté de médecine Blida.

REFEREENCES :

OUVRAGES ET ARTICLES :

A

- (1) **André Aurengo, Thierry Petitclerc.** Biophysique. 3^{ème} édition 2006 Médecine science –Flammarion
- (2) Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de santé (**AFSSAPS**) devenue Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (**ANSM**). Bonnes Pratiques de Préparation [en ligne, pdf]. BO du ministère chargé de la santé du 21 Novembre 2007, n° 2007/7 bis, 79 p.
Disponible sur : <<http://ansm.sante.fr>>
- (3) Approche à la Radiopharmacie **A. Dumont, N. Rizzo-Padoin, D. Darsin, Colombet-Lamau Cécile, K. Felice, F. Moati. Référentiel de radiopharmacie. Société française de pharmacie clinique, 2000.**

C

- (4) Cours de Radioactivité **Yannick ARNOUD** Mise à jour en 2011
- (5) Cpcm atlani radiation ionisante
- (6) **C. Colombet, C. Croizet, F. Bourrel, Y. Coulois.** Instrumentation et radiopharmacie.
Revue de l'ACOMEN, volume 5 ; 1999, n°9 (7)
- (8) **C. Wastiel, M. Kosinski.** Contrôle de qualité des produits radiopharmaceutiques par HPLC.
Analis Magazine n°2, volume 26, 1998
- (9) **Couturier O, Leost.F, Campone .M, Carlier T, Chatal JF, Hustinx R.** La 3'-dés [18F] fluoro-thymidine ([18F]-FLT) est-elle le prochain traceur utilisé en routine pour la TEP après le [18F]-FDG ? Bull Cancer 92 ; 2005, pages 789-798.
- (10) circuit des médicaments radiopharmaceutique **F BLANC-BÉGUIN**, radiopharmacien
V GUILLOUX, technicienne de laboratoire **A FIEDLER**, interne en pharmacie
- (11) Cours régional supérieur de formation sur la sûreté radiologique et le contrôle de

sources de rayonnements.

(12) chapitre 4 , Détection de radioactivité et imagerie médicale , Professeur

Jean – Philippe VUILLEZ

(13) Cours régional supérieur de formation sur la sûreté radiologique et le contrôle des sources de rayonnements.

D

(14) Décret n° 2-97-132 du 25 Joumada II 1418 (28 Octobre 1997) relatif à l'utilisation des rayonnements ionisants à des fins médicales ou dentaires.

(15) Doctissimo

(16) Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (**DHOS**). Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière [en ligne, pdf]. BOS du Ministère de l'emploi et de la solidarité de juillet 2001, n° 2001/2 bis, 83 p.

Disponible sur : <<http://www.synprefh.org/pharmacie/organisation-pui/index.phtml>>

(17) **D. Le Bars**. Production du FDG. Revue de l'ACOMEN, n°1, vol.4 ; 1998, pages 27-33.

(18) **Dominique Desuzinges**. Les radiopharmaceutiques et la radiopharmacie : aspect réglementaire et technique. 2000

(19) **D. Le Bars**. Production du FDG. Revue de l'ACOMEN, n°1, vol.4 ; 1998, pages 27-33.

(20) Dossier inrs – extrait du site www.inrs.fr mise a jour 2009 – rayonnements ionisant

E

(21) EMEA/H/C/150 Rapporteur Opeen Public D'évaluation (**EPAR**) QUADRAMET

(22) ENSP , Les radiopharmaceutiques et la radiopharmacie aspects réglementaires et techniques **Dominique DESUZINGES**

F

(23) Fiche radionucléide (IPSN) **M.L. Perrin, A. Thomassin, E. Gaillard- Lecanu, V. Chambrette, J. Brenot (DPHD)**.

(24) **F. Berehou, I. Ghfir, N. Ben Rais.** Ectopie de la parathyroïde objectivée par la scintigraphie au MIBI-Tc 99m. À propos de deux cas. Expérience du service de médecine nucléaire – Médecine Nucléaire 33, 2009 ; pages 450–455.

(25) **F. Paycha, S. Maia, Najla. Ayachi, Maggy Grossin.** Quelle est la signification des anomalies observées en scintigraphie osseuses ? Médecine nucléaire 31 ; 2007, pages 356-365.

H

(26) Holvoet.free.fr Voyage radioactivity disintegrations type-rayon ionisants

I

(27) Informations sur la radioactivité- septembre 2010

(28)) **I. Quelven, J.** Actualités pharmaceutiques hospitalières, volume 1 ; Mars 2005, pages 45-56.

(29) ICRP, 1983 - **Browne et Firestone**, 1986

J

(30) **J. Tafani, J. Monteil, M. Balard, I. Quelven.** Les médicaments radiopharmaceutiques fluorés. Volume n° 4 ; 2005. P 50 -54

(31) **J-P. Vuillez.** Radiothérapie interne : présent et avenir. Médecine nucléaire imagerie fonctionnelle et métabolique n°09 ; 2006, pages 558-562.

(32) **J-P. Vuillez.** Nouvelles molécules non émettrices des positons : traceur gamma. Médecine nucléaire, volume 35 ; 2011, pages 617-620

(33) **J -P. Veuillez.** Traitement à visée palliative ou curative : la radiothérapie vectorisée des tumeurs endocrines. Médecine nucléaire 31 ; 2007, pages 506-513.

(34) **J. L Moretti ,Rigo P,Bischof-Delaloye A** ,Imagerie Nucleaire fonctionnelle :Editions Masson ; paris 1991

(35) Journal officiel de la république algérienne n : 44

(36) **JIMONET C., METIVIER H.** Principes de radioprotection – réglementation. 2^e éd. Les ulis : EDP Sciences, 2009, 370 p.

(37) **J. Tafani, J. Monteil, M. Balard, I. Quelven.** Les médicaments radiopharmaceutiques fluorés.
Volume n° 4 ; 2005, pages 46-55

L

(38)) La radiothérapie métabolique des métastases osseuses hyperalgiques

(39) Légifrance : le service public de la diffusion du droit. Arrêté du 23 juillet 2008 portant homologation de la décision n° 2008-DC-0095 de l'Autorité de sûreté nucléaire du 29 janvier 2008 fixant les règles techniques auxquelles doit satisfaire l'élimination des effluents et des déchets contaminés par les radionucléides, ou susceptibles de l'être du fait d'une activité nucléaire, prise en application des dispositions de l'article R. 1333-12 du Code de la santé publique [en ligne]. JORF du 02/08/2008, n°0179, texte 45.
Disponible sur : <<http://www.legifrance.gouv.fr>>

(40) Légifrance : le service public de la diffusion du droit. Article L5121-1 du code de la santé publique, modifié par la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 - art. 5 [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.legifrance.gouv.fr>>

(41) Légifrance : le service public de la diffusion du droit. Article L.5126-5 du code de la santé publique [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.legifrance.gouv.fr>>

(42) Légifrance. Arrêté du 1er décembre 2003 relatif aux qualifications et à la formation des pharmaciens utilisant des médicaments radiopharmaceutiques dans les établissements de santé et les syndicats interhospitaliers [en ligne]. Disponible sur <<http://www.legifrance.gouv.fr>>

(43) les médicaments radiopharmaceutiques , définition , classification
M . TAFANI IFMEM 2004

(45) Les bonnes pratiques de fabrication (bulletin officiel N° 2011/8Bis).

(46) **L . Tessonier, C. Ciais, L. Valerio, X. Fontana, P. Carrier, J. P. Chaborel, F. Bussière, J. Darcourt.** Traitement antalgique des métastases osseuses douloureuses par radiothérapie interne vectorisée. Médecine nucléaire, volume 31 ; 2007, pages 262-270.

(47) **L . Puybasset, M, Gosgnach, J.F. Baron, P. Coriat, P. Viars.** Intérêt de la scintigraphie myocardique au thallium-dipyridamole chez le coronarien en chirurgie non cardiaque. Annales françaises anesthésie-réanimation 12 ; 1993, pages 409-420.

(48) La médecine nucléaire de la radioactivité à la naissance d'une spécialité par **Christian Beckers** (1932 - professeur émérite 1998)

(49) les radiopharmaceutiques et la radiopharmacie : aspect réglementaire et technique ,
Dominique DESUZINGES

(50) Légifrance : le service public de la diffusion du droit. Articles L.1333-13, R.1333- 47, R.1333-50 du Code de la Santé Publique [en ligne]. Disponible sur :
<<http://www.legifrance.gouv.fr>>

(51) Légifrance : le service public de la diffusion du droit. Articles L. 1333-1, L.1333-4, R.1333-17, R.1333-24, R.1333-34, R.1333-36 du Code de la Santé Publique [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.legifrance.gouv.fr>>

(52) Les médicaments radiopharmaceutiques. Dossier CNHIM ; 2005, XXVI, p 4-5.

M

(53) Manuel de radioprotection université de bruxelle , service de contrôle physique ULB

(54) **M . Calzada, I. Keller, L. Potier, V. Gaura-schmidt, G. Maurel, T. Kiffel, A.Dumont, J-Y Devaux.** Médecine nucléaire et imagerie multi-modalités des tumeurs endocrines. Médecine nucléaire 34 ; 2010, volume 444-450.

(55) **M-D. Desruet, C. Bolot, F-Bourrel, A. François-joubert, I. Couret, M. Pelegrin, E. Ouhayon, M. L. Biechlin-chassel.** Préparations magistrales en radiopharmacie : contraintes liées à la mise en place. Médecine nucléaire, volume 34 ; 2010, pages 620-624.

(56) **M. Pelegin, A. François. Joubert, M-L. Chassel, C. Bolot, S. Lao.** Structuration des liens entre médecine nucléaire et radiopharmacie. Médecine nucléaire 34 ; 2010, pages 598-603.

(57) **M.L. Biechlin, S.Lao, C.bolot, A, François. Joubert. La prescription médicale des radiopharmaceutiques au sein d'un service de médecine nucléaire.** Médecine nucléaire 34 ; 2010, pages 608-611.

N

(58) **N.Rizzo-Padoin, H. Feohrenbach, O. Aupée, C. de Labriolle-Vaylet.** Radiomarquage in vitro des leucocytes au 18F-FDG : première expérience à l'hôpital d'instruction des armées Val-de-Grâce. Médecine nucléaire volume 35; 2011, pages 406-410.

- (59) Notice d'emploi de : Chlorure de thallium-201. MALLINCKRODT MEDICAL (France).
- (60) **N. Valli, Dominique Ducassou, Jean Louis Barat.** La scintigraphie myocardique à la 123I-MIBG dans les arythmies. Médecine nucléaire, volume 31 ; 2007, pages 631-637.
- (61) **N. Andriamisandratsoa, M. Anheim, C. Tranchant, D. Grucker, I.J. Namer.** Interêt de la tomoscintigraphie cardiaque à la 123I-MIBG couplée à la perfusion myocardique dans le Diagnostic de l'atrophie multi-systématisée. Médecine nucléaire volume 34 ; 2010, pages 203-210.

O

- (62) Organisation des appareils et des systèmes : aspect fonctionnel et méthodes d'étude - **Dr Tristan Richard** – L1 sante 2009- 2010 UE 3A – module5
- (63) **O. Couturier, F. Lacoeyille, C. Lefebvre, F. Hindre, L. Vervueren, F. Bouchet, J-J Le Jeune.** Imagerie phénotypique et peptidique radiomarqués au gallium-68 au-delà des analogues de la somatostatine. Médecine nucléaire 34 ; 2010, pages 299-306.
- (64) **O. Ferrand, G. Brouquières, B. Puech, E. Bussy.** Zonage radiologique d'un service de médecine nucléaire : exemple de l'hôpital d'instruction des armées Sainte-Anne. Médecine nucléaire, volume 34 ; 2010, pages 664-674;

P

- (65) **P. Payoux, A. Prigent.** Radiopharmaceutiques et réglementations. Médecine nucléaire, volume 33 ; 2009, pages 122-127.
- (66) **P. Payoux, M. Alanso, J-P. Esquerré, M. Tafanies.** Les nouveaux radiopharmaceutiques. Médecine nucléaire, volume 32 ; 2008, pages 456-461.
- (67) **P-Y. Salaum, F. Kraeber-Bodéré, M. Chérel, F. Davodeau, C. Rousseau, F. Paris, J-Gaschet, C. Bodet-Milin.** Radiothérapie interne vectorisée : seule ou en association. Médecine nucléaire, volume 31 ; 2007, pages 526-528.
- (68) **P. Dubois.** Historique de l'imagerie en médecine nucléaire. IRBM 30 ; 2009, pages 40-46
- (69) **P. Payoux, A. Prigent.** Radiopharmaceutiques et réglementations. Médecine nucléaire, volume 33 ; 2009, pages 122-127.
- (70) **P. Payoux, M. Alanso, J-P. Esquerré, M. Tafanies.** Les nouveaux radiopharmaceutiques. Médecine nucléaire, volume 32 ; 2008, pages 456-461.
- (71) pharmacotechnie , Les médicaments radiopharmaceutiques
- (72) PHY 113 cours de radioactivité 2009- 2010

(73) physique -7eme année – Ecole Européenne chapitre 10 : physique nucleaire

(74) physique.lyceedesfontaines.Cours_decroissance radioactive

R

(75) Règlement de transport des matières radioactives collection sécurité n°6, AIEA

(76) **R. Sanchez, J-I. Rayo, J. Serrano, J. Infante.** Difficulté et aspect à prendre en compte dans la production, l'utilisation et la distribution des nouveaux radiopharmaceutiques TEP. Médecine nucléaire volume 32 ; 2008, pages 536-545.

(77) Résumé des caractéristiques du produit: Iodure [123I] de sodium, CIS bio nternational member of IBA group 2008.

(78) **RUBINSTEIN M., LAURENT E., STEGEN M.** Médecine Nucléaire : manuel pratique. 1ère éd. Bruxelles : De Boeck Université, 2000, 182 p.

(79) **Richard Zimmermann** La médecine nucléaire, la radioactivité au service du diagnostic et de la thérapie. Les Ulis : EDP Sciences, 2006, 171 p.

(83) Rayonnement ionisant et risques sanitaires Hansruedi VÖLKLE

(84) Risques majeurs: perception, globalisation et management Actes du 5e Colloque transfrontalier CLUSE, Université de Genève, 21-22 septembre 2000 Axe 3: L'expert, le politique et l'opinion publique face aux risques

(85) Réactions nucléaires, radioactivité et fission Chapitre 11: Réactions nucléaires, radioactivité et fission

(86) **Richard Zimmermann.** La médecine nucléaire : radioactivité au service du diagnostic et de la thérapie. EDP sciences, 2006

S

(87) Société Française de Médecine Nucléaire et d'imagerie moléculaire (**SFMN**), Syndicat National de Médecine Nucléaire (**SNMN**), Collège National des Enseignants de Biophysique et de médecine Nucléaire (**CEBMN**), Association Nationale Assistants et des Internes en Médecine Nucléaire (**ANAIMEN**). *Livre Blanc de la médecine nucléaire*. Médecine Nucléaire, 2012, 36, p. 700-716

(88) **Serge Maia, Benoît nicol, Annick Rouleau, Denis Guilloteau, N.V.D. Marquet.** Contamination microbiologique en radiopharmacie. Le pharmacien hospitalier, volume 43 ; 2008, pages 11-17.

(89) S. Hapdey, I. Gardin, A. Salles, F. Rousselière, P.Véra, A. Edet-Sanson.
Imagerie hybride : principe, dosimétrie et contrôle de qualité. Médecine nucléaire, volume 33 ; 2010, pages 285-289.

(90) Séminaire Médecine Nucléaire ASN - Division d'Orléans 4 juin 2014)

U

(91) Université de Fribourg – Section de Surveillance de la Radioactivité 3 Chemin du Musée CH-1700 Fribourg

W

(92) WAGNER H.N., SZABO Z., BUCHANAN J.W. Principles of nuclear medicine. 2e ed.
Philadelphia : Saunders, 1995, 1254 p.

(93) W. Zouaoui , H. Ouldzein, D. Carrié. Étude de la viabilité myocardique dans le post-infarctus et indications de la revascularisation. Annales de Cardiologie et d'Angéologie 59 ; 2010, pages 79–85.

Y

(94) Y-S. Cardolian, H. Foehrenbach. Radioprotection en milieu médical: principe et mises en pratique. 2ème édition 2008 Masson

(95) Yves NAJEAN Médecine nucléaire , ellipses

(96) Y. Jacquot, Br. Zoubir, A. Xicluna, A. Cl. Bidet. Analyse radiopharmaceutique : recherche de $^{99m}\text{TcO}_4$ et de $^{99m}\text{TcO}_2$ dans les solutions injectables de ^{99m}Tc -HMPD par HPLC en phase inverse. Edition Masson, Paris, 2006.

LES SITES INTERNET :

(96) www.lnw.lu/Departements/.../C.../11%20Reactions%20nucleaires

(97) www.inrs.fr

(98) <http://montblancsciences.free.fr>

(99) <http://montblancsciences.free.fr> Chap 4 : La radioactivité réalisée par P.Bourton

(100) WWW.medatice-grenoble.fr

(101) <http://www.asn.fr>

(102) <http://ansm.sante.fr>

Remerciement :

Nous tenons à remercier énormément

Notre promotrice : Dr KHADER LOUHI Nadia

Vous nous avez fait l'honneur de diriger notre travail. Votre dévouement, vos compétences et vos qualités humaines suscitent notre admiration. Permettez-nous de vous exprimer notre sincère gratitude pour nous avoir encadré tout au long de l'élaboration de ce travail

Notre président de jury Dr.BENHAMIDA Soumia :

*Très touchée par l'honneur que vous nous avez fait en acceptant d'assurer la présidence du jury de cette thèse. Nous avons beaucoup apprécié votre accueil pendant notre passage dans la pharmacie central des hôpitaux PCH d'Alger
Veuillez trouver ici, l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance*

Nos examinateurs : Dr REGGABI Ferial

Dr BENGHAZEL Islam

Veuillez trouver le témoignage de notre profonde reconnaissance d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse .

Dédicace

Je tiens à remercier énormément:

***ALLAH**

J'aimerai en premier lieu remercier mon DIEU le tout puissant et miséricordieux qui m'a donné la volonté , le courage , la santé et m'a inspiré les bons pas pour réaliser ce travail .

**Mes très chers parents ;*

*** OUMI , CHOUHA Fatna ;**

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

***Mon père KHALDI Lakhdar ;**

Merci pour les efforts fournis pour mon éducation et mon bien être.

Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

**Mes grands-parents, pour leur gentillesse et leur soutien qui ont contribué à ma réussite;*

***Mon grand-père CHOUHA Mohamed**

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.

***Ma grand mère SBAA Hassina**

la grande dame qui a tant sacrifié pour nous.

***Mes chères sœurs Soumia et Amina**

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous. Je vous remercie pour votre hospitalité sans égal et votre affection si sincère. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

***NANA ; CHOUHA Zineb**

Qui m'a tant donné et qui a toujours cru en moi . Tu a toujours été présente pour les bons conseils. Ton affection et ton soutien m'ont été d'un grand secours au long de ma vie professionnelle et personnelle.

Veillez trouver dans ce modeste travail ma reconnaissance pour tous vos efforts.

***Mes tantes CHOUIHA Nacera , CHOUIHA Meriem :**

Je vous aime , sans vos aides, vos conseils et vos encouragements ce travail n'aurait vu le jour.

***Mon cher oncle CHOUIHA Ibrahim**

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

**Tous mes oncles et tantes .*

**Mon adorable nièce BAKOUKA Hiba .*

**Toutes mes cousines et tous mes cousins.*

**A tous les membres de ma famille, petits et grands veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection.*

**Mes collègues de la promotion 2010-2016 .*

**Mes professeurs de département de pharmacie .*

***Mes chères amies :** *Selma , Hanane , Faiza , Fatima , Hayat , Khadidja , Amel , Pour tout ces bons moments passés lors de nos études ! Qu'ils puissent perdurer !*

**Aux internes, externes, pharmaciens, préparateurs, médecins, manipulateurs... que j'ai eu la chance de rencontrer tout au long de ces six années d'études .*

Vous avez suivi le déroulement de cette thèse avec intérêt, conseils et encouragements. Que dieu vous accorde santé, bonheur et longue vie.

KHALDI Khaoula Hiba Ellah

Dédicace

je tiens tout d'abord a remercier **ALLAH** le tout puissant de m'avoir donnée la Santé le courage la patience de terminer ce travail .

Je dédie ce travail a :

La mémoire de :

Mon grand père : **Hadj Djilali** Mon père : **Mohamed** Mon oncle : **AOUYA Hadj Ahmed**

Qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon cœur. Je vous dédie aujourd'hui ma réussite ; que **DIEU** le miséricordieux vous accueille dans son éternel paradis .

DIDI Khaled ; Autant de phrases et d'expressions soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. que **DIEU** le tout puissant te préserve a nous et a ta petite famille , t'accorde santé, bonheur, et te protège de tout mal.

*Mon chère oncle **Abdelkader** et sa petite famille .

*Mon chère oncle **Dr BEL MOUAZ Abdelkader** et sa famille.

*Mon chère frère **Abdelhamid** ; merci pour ton soutien ; encouragement durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présent à mes cotés pour me consoler quand il fallait. que **DIEU** te protège .

*Ma grande mère **Hadja Safia** ; ma mère **Toumia**, ma chère tata **Fatima** ; mes tantes **khaira** et sa fille **Douaa** et **Amina**; Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour vous . Vous m'avez comblé avec votre tendresse et affection tout au long de mon parcours. Puisse le tout puissant vous donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour.

*Toute la famille **AOUYA** et je cite en particulier ma chère tante **Fatna** que **DIEU** te préserve et te donne la santé . Et ma chère cousine **Imen**.

Mes copines en précise : **Hayat Mounira , Maroua , Safa, Amel, Ahlem , Hayet, Fayrouz , kaouthar , Ferial, Oum keltoum et Rania** ; Vous avez suivi le déroulement de mon travail avec intérêt , conseil et encouragement merci pour les moments inoubliables que nous avons passé ensemble .

Tous mes collègues de promotions **2010-2016**.

Mes professeures du Départements de Pharmacie .

Maroufi Fatima Zohra

INTRODUCTION:

Ces dernières décennies, Le progrès qu'a connu la physique nucléaire a donné l'émergence à plusieurs disciplines médicales et pharmaceutiques.

Grace aux travaux d'Henri Becquerel, de Pierre Joliot et de Marie Curie ainsi que de ceux de Frédéric et Irène Joliot-Curie, la radioactivité a constitué l'élément du développement de deux spécialités différentes mais complémentaires : la Médecine nucléaire et la radiopharmacie.

Depuis, la production industrielle en matière de radio pharmaceutiques n'a cessé d'évoluer. la notion de « médicament radio pharmaceutique » est apparue officiellement en **1965** avec comme définition « un médicament dont le principe actif est basé sur les propriétés de l'émission radioactive d'un radioélément».

Dès la fin des années **1950**, les centres de recherche de l'énergie nucléaire fournissaient des radionucléides à des médecins qui les employaient pour des actes de diagnostic ou de thérapie limités uniquement à la médecine nucléaire .

La Belgique a été, le leader à fixer des obligations pour la production, l'importation, la détention et l'utilisation des radio-isotopes sous forme non scellée à usage médical.

Dans les années **1970**, plusieurs pays européens (France, Royaume Uni, Danemark, Belgique) réglementent la production, la préparation et l'usage de ces produits, et mettent en place des procédures d'enregistrement. A cette époque, les radiopharmaceutiques ne sont pas officiellement reconnus comme des médicaments et ce n'est qu' en **1992** qu'est venue la loi du 8 décembre pour officialiser leur statut en tant que médicaments.

En Algérie , le marché des radiopharmaceutiques a vu le jour avec la naissance de la médecine nucléaire en **1978** , dans le service d'endocrinologie du Centre Pierre et Marie Curie d'Alger .

Du fait de leur nature radioactive, les radiopharmaceutiques ont une double appartenance celle des médicaments (notamment des substances vénéneuses) et celle des radioéléments, avec pour conséquence un double référentiel législatif, réglementaire et normatif, ainsi que des contraintes spécifiques à toutes les étapes de leur circuit.

L'objectif de notre étude est de:

- 1) définir les différents statuts de ces médicaments et d'aborder leur circuit depuis leur production et / ou leur préparation jusqu'à leur dispensation , en étudiant les bonnes pratiques et les lignes directrices relatives à chaque étape.
- 2) Faire le point sur la radiopharmacie et révéler les différentes missions du radio pharmacien

Suite à cela, nous avons entrepris la démarche suivante :

♣ **La première partie** : présentera un descriptif succinct de la radioactivité et des rayonnements ionisants .

♣ **La deuxième partie** : portera sur une définition détaillée des médicaments radiopharmaceutiques, le cadre juridique et leurs domaines d'utilisation .

♣ **La troisième partie** :portera sur les différents modes de production industrielle des radiopharmaceutiques .

♣ **La quatrième partie** abordera les différents modes de préparations des radiopharmaceutiques en milieu hospitalier selon leurs types, qu'ils soient prêts à l'emploi ou nécessitant un couplage à un vecteur, présentant un tropisme particulier à un organe, une fonction...

♣ **La cinquième partie** : sera dédiée à la radiopharmacie et à la gestion des radiopharmaceutiques .

♣ **Enfin la sixième partie** : traitera les principes généraux de la radioprotection .

RAPPEL SUR LA RADIOACTIVITE ET LES RAYONNEMENTS IONISANTS

I. Notion de physique nucléaire:

I.1. Généralités sur la structure de l'atome: [1,27 , 94]

Tous les corps de la nature sont constitués d'atomes ou d'assemblage d'atomes.

Un atome : est la plus petite quantité d'un élément pouvant entrer en combinaison pour former une molécule ou une structure cristalline. L'atome se compose:

- D'un **noyau** central, formé d'un assemblage de **protons** et de **neutrons**.
- D'un nuage périphérique composé d'un **cortège d'électrons**.

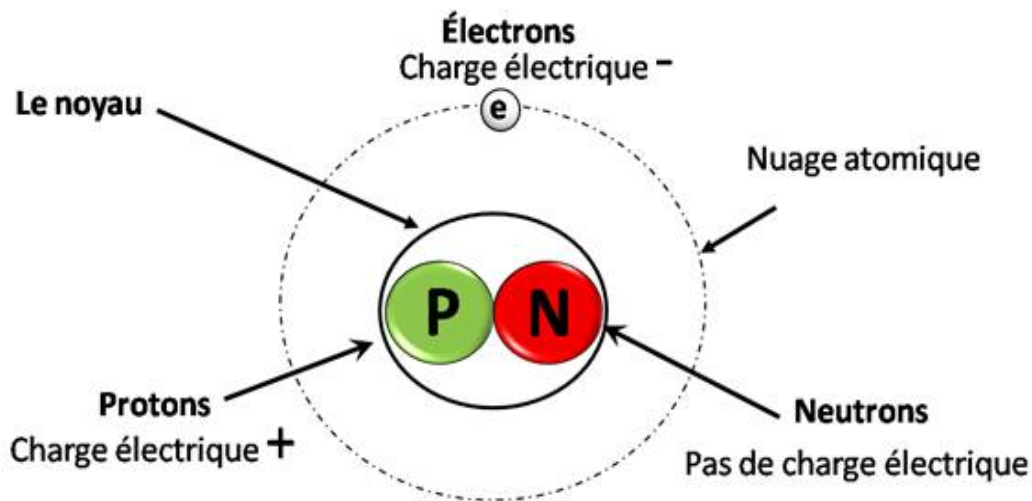


Figure1 : Schéma illustratif d'un atome

Le nucléide (ou le noyau d'atome), est caractérisé par le nombre total de ses nucléons **A**, appelé **nombre de masse** et par le nombre de ses protons **Z**, appelé **numéro atomique** ; La plupart des noyaux d'atomes sont naturellement stables.

L'arrangement des nucléons au sein du noyau résulte d'un équilibre entre des **forces répulsives électrostatiques** qui tendent à écarter les protons, et des **forces attractives** à très court rayon qui tendent à rapprocher les nucléons.

La radioactivité résulte d'un déséquilibre entre ces forces, dû à un excès :

- ◆ Soit de neutrons.
- ◆ Soit de protons.
- ◆ Ou des deux.

I.2. Classification des noyaux :[4]

I.2. ades isotopes :

Les noyaux ayant le même nombre **Z** de protons .2 nucléides sont **isotopes** s'ils ont le même numéro atomique Z mais des nombres de masses A différents. Un isotope, lorsqu'il est radioactif on parle de **radionucléide** ou **radioisotope**.

Les propriétés chimiques des isotopes radioactifs sont les mêmes que celles des isotopes stables. Un élément peut donc avoir des isotopes radioactifs et des isotopes non radioactifs .

L'atome d'hydrogène a deux isotopes : le **deutérium** est formé d'un proton et d'un neutron ; celui **du tritium** d'un proton et de deux neutrons. . La charge électrique des trois noyaux ainsi que les propriétés chimiques sont identiques. Le deutérium est stable, quant au tritium, il est instable et radioactif

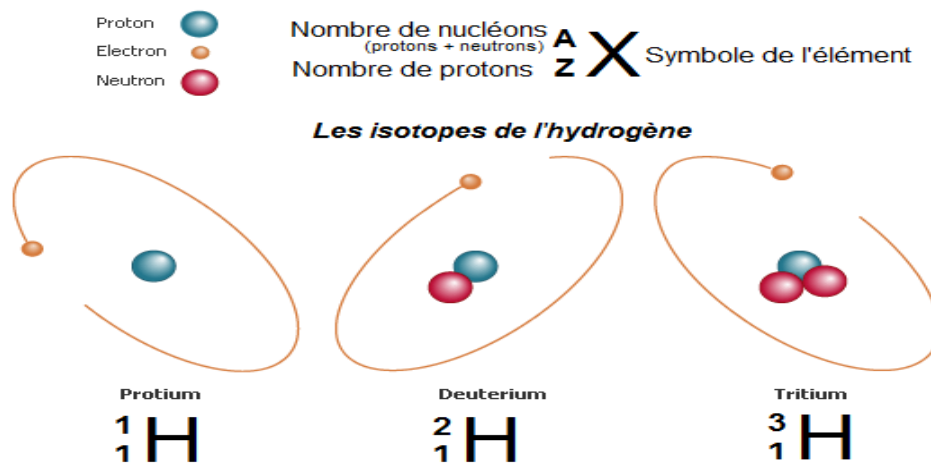


Figure 2 : Les différents isotopes de l'hydrogène [27]

I.2. bdes isotones :

Les noyaux ayant le même nombre N de neutrons mais des nombres de charge différents donc leur nombre de masse A sont différents .

Nuclides isotones

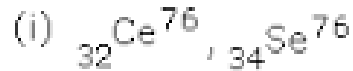
atome	protons	neutrons	électrons
${}^{37}\text{Cl}$	17	20	17
${}^{38}\text{Ar}$	18	20	18
${}^{40}\text{Ca}$	20	20	20

Figure 3 :Exemple des isotones [85]

I.2. cdes isobares :[98]

Les noyaux ayant le même nombre A de nucléons mais des nombres de charge Z différents, ils diffèrent par leur nombre de neutrons et de proton.

Exemple :



I.3. L'énergie de liaison et le défaut de masse : [85, 98, 53]

Les noyaux atomiques doivent leur cohésion à la **force d'interaction forte** entre nucléons. C'est une force d'attraction à courte portée. Elle est de loin plus importante que les forces électriques répulsives.

-Défaut de masse : On constate que la somme des masses des A nucléons composant un noyau atomique est toujours supérieure à la masse du noyau X .

$$Z.m_p + (A-Z).m_n + Z.m_e > M_x$$

Défaut de masse ; $\Delta m = Z.m_p + (A-Z).m_n - m_{\text{moy}}$

m_{moy} : c'est la masse moyenne du nucléide (noyau) $m_{\text{moy}} = M_x - Z.m_e$

Pour disperser tous les nucléons du noyau, il faut donc fournir au noyau l'énergie $\Delta m \cdot C^2$

Cette énergie représente l'**énergie de liaison E_L du noyau.**

E_L correspond à l'énergie totale de liaison des nucléons, elle est distribuée sur tous les nucléons.

L'énergie de liaison sera égale à : $E_L = \Delta m \cdot C^2$

L'énergie de liaison E_L est faible pour les éléments légers, croit rapidement jusqu'à A voisin de 60 puis elle décroît lentement selon la courbe d'ASTON.

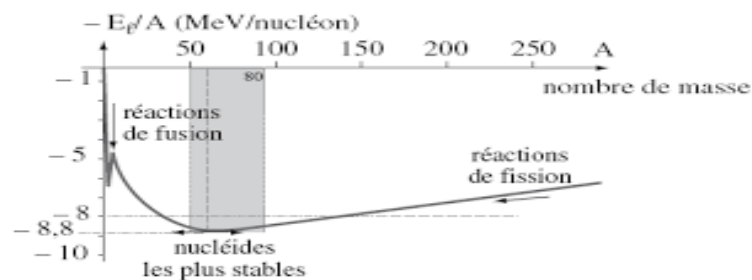


Figure 4 : courbe d ASTON[73]

I.4. Les réactions de fusion et de fission: [72,85]

La fission nucléaire:

Elle résulte de la fragmentation de noyaux très lourds ($Z > 92$) à la suite de la capture d'un neutron. Ce phénomène aboutit à des nucléides radioactifs.

Les réactions de fissions s'accompagnent souvent d'émission de neutrons qui peuvent être utilisés par bombardement pour produire des radioéléments artificiels.

Exemple : Uranium 235:

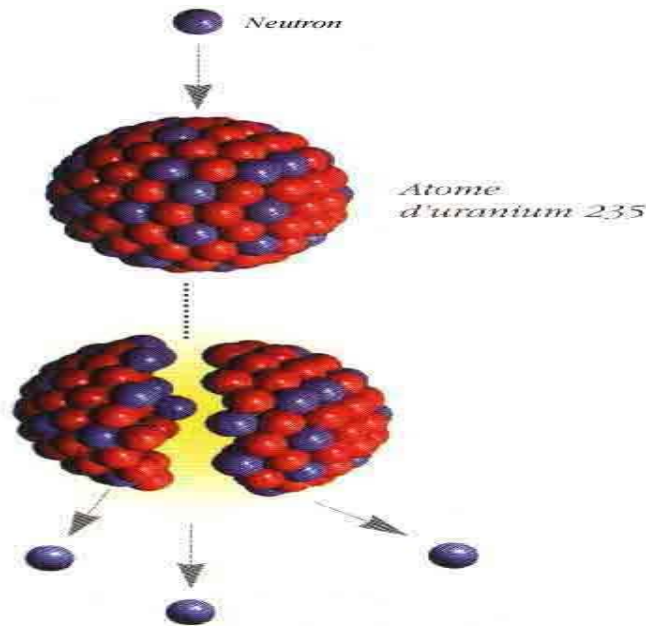


Figure5: Fission nucléaire d'atome d'uranium[27]

la fusion nucléaire:

La fusion nucléaire est un processus mettant en scène deux noyaux légers, fusionnant en un noyau plus lourd. La fusion nucléaire se produit à des températures extrêmement élevées, car il faut suffisamment d'énergie aux noyaux pour qu'ils puissent se heurter et fusionner. Ce genre de réaction nucléaire se trouve dans la nature.

Exemple : un noyau de deutérium (**D**) se fusionne avec un noyau de tritium (**T**) pour donner un noyau d'hélium (**He**) et un neutron . La fusion nucléaire libère énormément d'énergie

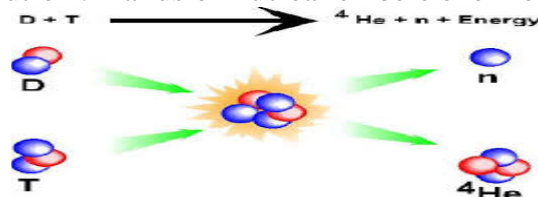


Figure 6 : Réaction de fusion

I.5. La stabilité des noyaux (vallée de stabilité)[4]

La courbe de stabilité des nucléide (courbe rouge sur le diagramme N-Z) indique l'emplacement approximatif des nucléides stables. En principe les noyaux stables Pour $Z < 20$ (éléments léger) entourent la courbe de près tandis que les noyaux instables (noyaux radioactifs, radionucléides) Pour $Z > 20$ (éléments lourds) s'en écartent davantage. En se désintégrant, les noyaux radioactifs se rapprochent de la courbe de stabilité par l'émission de rayonnements radioactifs énergétiques.

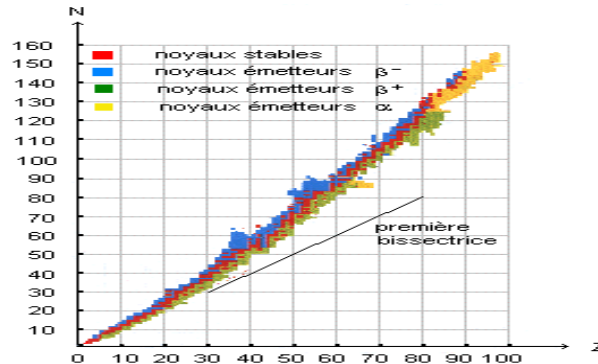


Figure 7: Diagramme des noyaux stables[85]

II. La radioactivité :[74 ,85]

La plupart des atomes sont stables, mais certains sont instables car ils ont un excès de neutron, de protons ou des deux. Ce sont des atomes dits radioactifs car ils se transforment par désintégration en libérant leur trop plein d'énergie : ils émettent alors un rayonnement.

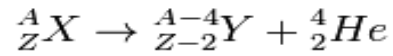
II.1 principales transformations radioactives[1 ,28, 52, 79, 94]

On distingue trois principaux types de transformations radioactives :

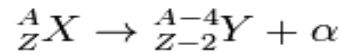
- Emission alpha .
- Emission bêta (bêta + / bêta -)
- Emission gamma .

II.1.1 La radioactivité alpha:[83,84 , 91 , 99]

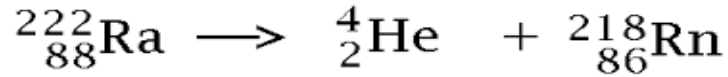
la particule alpha est un noyau d'Hélium constitué de 2 protons et 2 neutrons, il s'agit donc d'une particule porteuse de 2 charges positives. La transformation alpha concerne les éléments lourds. Qui se transforment en éléments chimiques stables et dont le noyau est plus léger. La transformation s'écrit :



ou



Exemple :



Caractéristiques des rayons alpha :

Le pouvoir d'ionisation, qui se manifeste par l'épaisseur de la trace que laisse le rayonnement dans la matière, dépend du type de rayonnement :

- * Les rayons alpha ont un pouvoir d'ionisation fort
- * Faible pénétration .
- * Parcourt quelques centimètres dans l'air .
- * Arrêté par la couche cornée de la peau ou une feuille de papier .
- * Emission par des noyaux lourds , situés dans la zone jaune de la vallée de stabilité (figure 7)

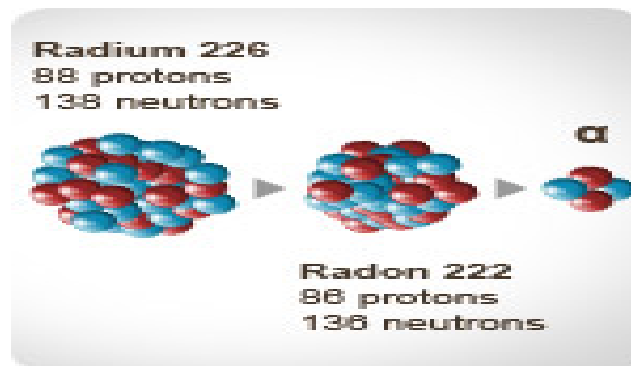


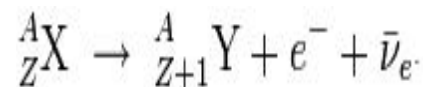
Figure 8 :Emission alpha [84]

II. 1.2. La radioactivité bêta:[83,84 , 91 , 99]

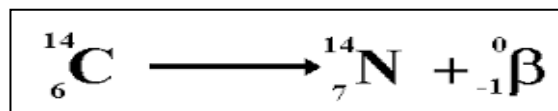
II.1.2 a.La radioactivité bêta moins :

La radioactivité β^- est l'émission d'un **électron e** et d'un **antineutrino** accompagnant la transformation d'un neutron en proton. Cette transformation concerne les éléments qui sont instables par un excès de neutrons et l'émission β^- les rapproche de la zone de stabilité.

L'émission β^- répond à l'équation :

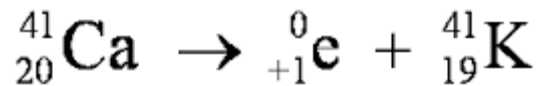
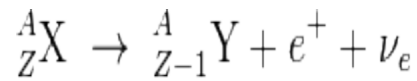


Exemple :



II.1.2 b La radioactivité bêta plus et capture électronique :

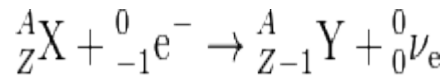
Le noyau expulse un positron (particule de charge +e et de même masse que l'électron). Un proton du noyau se transforme en neutron et l'émission du positron s'accompagne de l'émission d'un neutrino (particule de masse nulle). La transformation s'écrit :



Exemple :

Le processus de désintégration β^+ apparaît presque toujours en compétition avec le **processus de capture électronique** dans lequel un e^- du cortège électronique entourant le noyau (en général, une- proche du noyau). Cette capture, tout comme le processus de désintégration β^+ , conduit à la transformation d'un proton du noyau en neutron.

La capture s'écrit :



Caractéristiques des rayons bêta:

* Pouvoir d'ionisation faible , Une particule bêta de 100 keV dépose, par micromètre de parcours, 0.42 keV (kilo-électron-volt, l'unité d'énergie) ; par contre, une particule alpha de la même énergie dépose 260 keV.

* Pénétration limitée mais plus grande que alpha (beta – assez peu pénétrante arrêtée par quelque millimètres d'aluminium)

* Parcours quelques mètres dans l'air.

* Arrêté par une feuille d'aluminium ou par des matériaux de faible poids atomique (plexiglas, etc.)

* Ne pénètre pas en profondeur dans l'organisme (pour une source située dans son environnement extérieur)

* Durée de vie courte (bêta +)

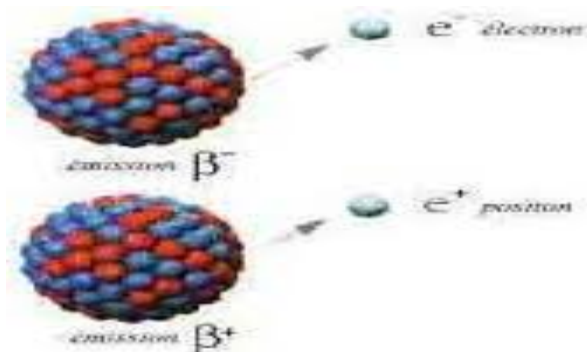


Figure 9 : Emission bêta [91]

• **Réaction d'annihilation:**

1 électron et 1 positron s'annihilent et donnent naissance à deux photons de même énergie partant dans des sens diamétralement opposés avec disparition du couple (électron /positron) .

L'énergie des deux particules est : $2 E_0 = 2 m_0 c^2 = 2 \times 511 \text{ keV}$

L'énergie de chaque photon est donc 511 keV. Cette radiation est caractéristique dans les réactions d'annihilation.

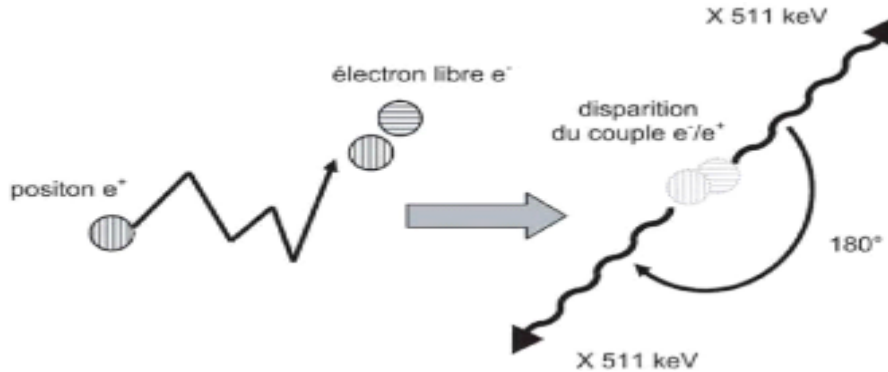
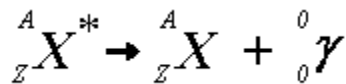


Figure 10 :Réaction d'annihilation [37]

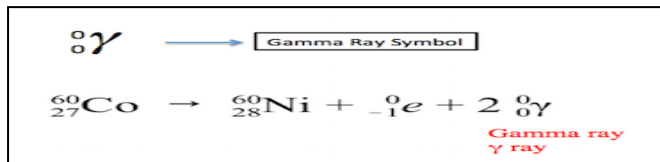
II.1.3 La radioactivité gamma:[83,84 , 91 , 99]

Après une transformation radioactive du noyau, le noyau fils est dans un état excité (*) et se désexcite en émettant un (ou plusieurs) photons de haute énergie (gamma).

L'émission répond à l'équation :



Exemple :



Caractéristiques des rayons gamma :

- * Pouvoir d'ionisation faible .
- * Pénétration importante (se laissent stopper par seulement avec du plomb, plusieurs cm d'eau ou du béton).
- * Parcourt quelques centaines de mètres dans l'air.
- * Traverse les vêtements et le corps.

* Arrêté ou atténué par des écrans protecteurs (épaisseurs de béton, d'acier ou de plomb).

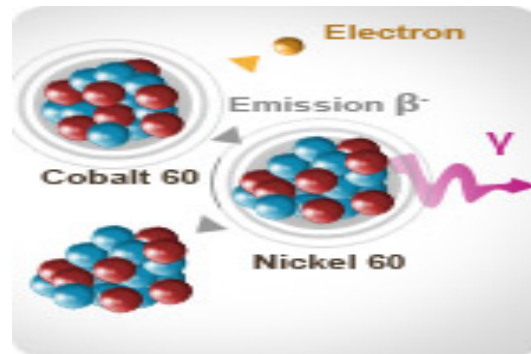


Figure 11: Emission gamma [84]

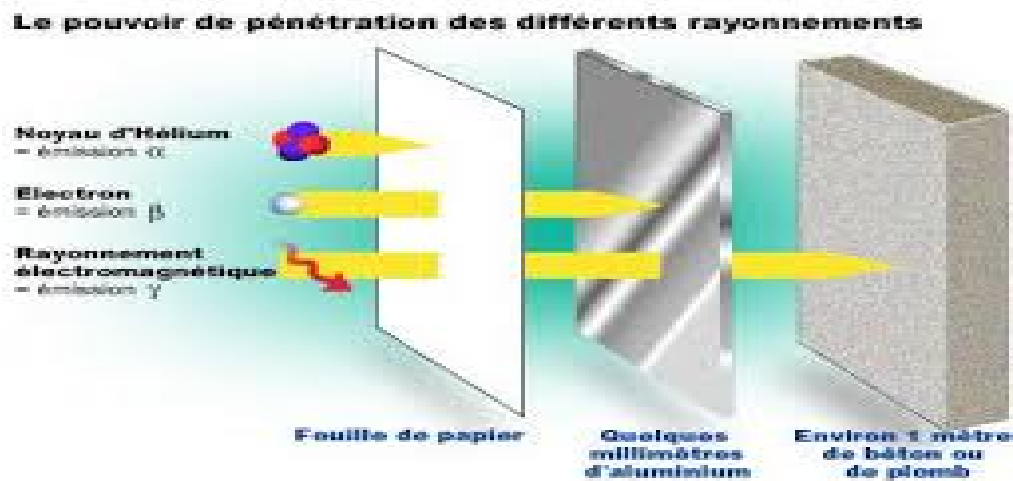


Figure 12: le pouvoir de pénétration de différents rayonnements[71]

III. Les rayonnements ionisants :[20]

Peuvent être classés en :

- * Rayonnements directement ionisant
- * Rayonnements indirectement ionisant

III.1. Rayonnements directement ionisant :

Sont constituées de particules électriquement chargés d'énergies suffisantes pour produire des ions (atome porteur de charge électrique) par interaction avec la matière, par exp : alpha , bêta et les rayonnements neutroniques.

III.2. Rayonnements indirectement ionisant :

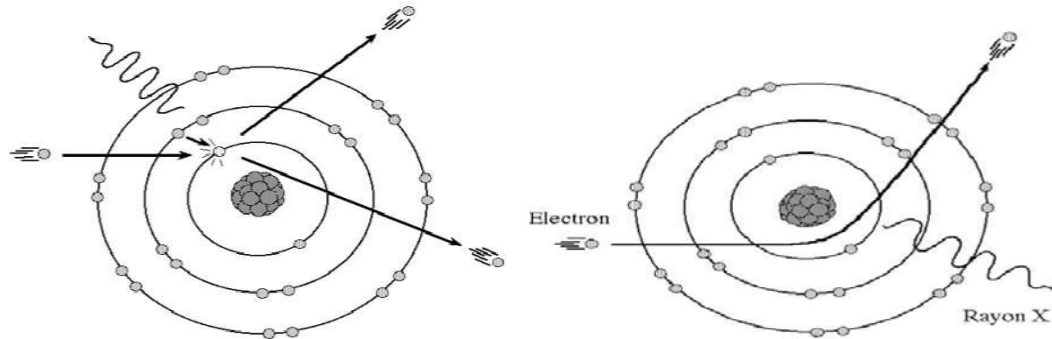
Sont constitués de particules non chargées électriquement, dont l'énergie est suffisante pour

produire, selon plusieurs types d'interactions, une ionisation de la matière par exp: X et gamma .

***Rayonnements X** : proviennent :

*Soit d'un réarrangement électronique après éjection d'un électron d'une couche orbitaire profonde d'un atome dû à des collisions d'électrons incidents.... **Rayonnement X de collisions.**

*Soit de la dissipation énergétique émis par les électrons qui perdent de l'énergie lors d'une incurvation de la trajectoire par l'attraction coulombienne entre leur charge négative et la charge positive d'un noyau **Rayonnement X de freinage.**



Rayonnement de collision

Rayonnement de freinage

Figure 13 : Collision et freinage[1]

Caractéristiques des rayons X :

- *Pouvoir d'ionisation faible
- * Pénétration importante
- * Parcourt quelques centaines de mètres dans l'air
- * Traverse les vêtements et le corps
- * Arrêté ou atténué par des écrans protecteurs (épaisseurs de béton,d'acier ou de plomb)

IV. Grandeurs caractéristiques et unités de mesures:[26, 52]

IV.1L'activité et l'activité spécifique:[100]

IV.1.1. Définitions:

-L'activité :

L'activité ou radioactivité d'une source correspond au nombre de désintégrations par unité de temps. Elle diminue au cours du temps.

L'activité d'une source radioactive au temps t se définit ainsi :

A : Activité de la source à l'instant t

$$A = A_0 \cdot e^{-\lambda t}$$

A0: Activité de la source à l'instant t0

λ: Constante radioactive

t : temps écoulé entre t et t0

***Unités d'activité :**

L'unité d'activité du Système International est le Becquerel(**Bq**) et correspond à une désintégration par seconde .Le Curie (**Ci**) est une ancienne unité, mais est encore largement utilisée (activité de 1 g de radium)

-L'activité spécifique:

L'activité (radioactive) d'un radionucléide par unité de masse de élément ou de la forme chimique considérée .

unité : **Bq.Kg⁻¹ ou Bq.mol⁻¹**

$$A_{sp} = \frac{A}{m} \text{ Ci / kg}$$

$$A_{sp} = \frac{A}{n} \text{ Ci / mole}$$

IV.1.2. Méthodes de mesure:

-Activimètre:

Appareil permettant la mesure de l'activité des radionucléides ou produits en contenant (médicaments radiopharmaceutiques)

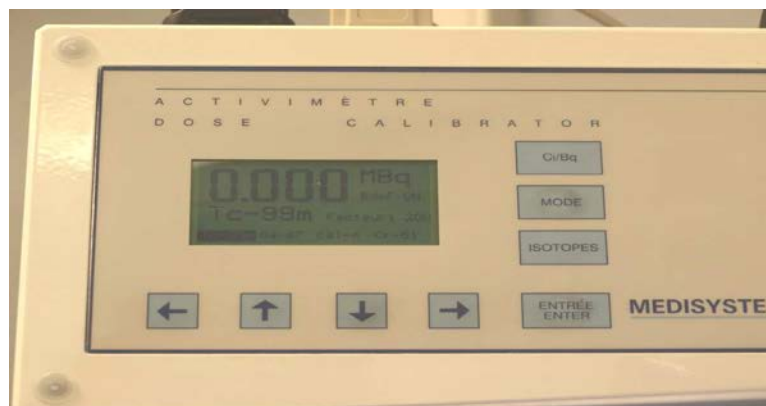


Figure 14: Activimètre [12]

-Compteur a scintillation : (scintillateur)

Est un instrument composé d'un matériau qui émet de la lumière a la suite d'un dépôt d'énergie par interaction d'un rayonnement .



Figure 15: compteur a scintillation[12]

IV.2 Période physique : [62]

C'est le temps au bout duquel la moitié des noyaux initialement présents se sont désintégrés. , en portant en graphique le nombre de noyaux en fonction du nombre de demi vie écoulée on obtient une exponentielle décroissante du type :

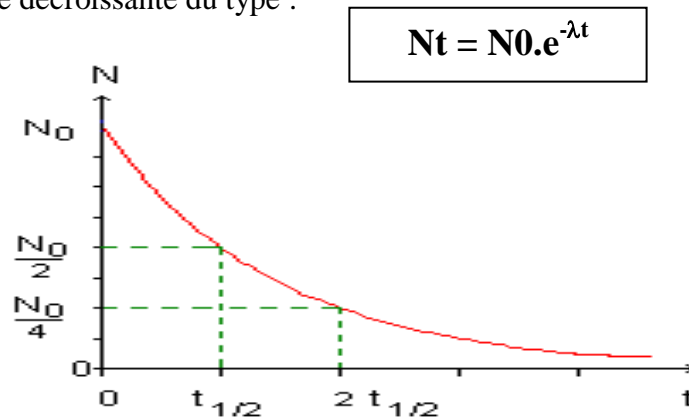


Figure 16 :.Décroissance radioactive[96]

λ :est la constante de décroissance qui représente la fraction du nombre de noyaux qui sont transformées par unité de temps

Au temps $t = T_{1/2}$ on aura $N=N_0 / 2$ Ce qui nous donnera $\lambda = \ln 2 / T_{1/2}$

Elément radioactif	Période
Technetium 99 (^{99m}Tc)	6heures
Iode 131 (^{131}I)	8 jours
Thorium 234 (^{234}Th)	24.1 jours
Plomb 210 (^{210}Pb)	22,3 ans
Uranium 238 (^{238}U)	$4,5 \cdot 10^9$ ans
Radium 226 (^{226}Ra)	1600 ans

Tableau 1 : Période physique de quelques éléments radioactifs.

IV. 3. Dose absorbée:[4 ,5]

Considérons un photon x ou γ traversant la matière , au cours de l'interaction , il expulse un électron avec une E_C (énergie transférée par le photon au point du choc)

L'électron expulsé cède son E_C par suite de collisions avec les atomes de l'absorbant , cette énergie cédée est absorbée par la matière (tissus) , il n' ya qu'une partie transférée qui est absorbée localement .Seule l'énergie absorbée par les tissus provoque des lésions

On appelle dose absorbée l'énergie cédée par des électrons bombardés ΔR_a dans un volume de masse Δm (l'énergie absorbée par la matière)

$$D = \frac{\Delta R_a}{\Delta m}$$

S'exprime en **ergs / gr** ou en **rad** (1 rad=100 ergs/gr) en **j/kg** ou **gray** (1 gray=100 rads).

IV .4. Dose équivalente: [4 , 52]

Pour une même dose absorbée, les effets des produits dans la matière dépend de la nature du rayonnement

La dose équivalente H_T qui exprime ces effets biologiques , correspond donc à la dose absorbée par le tissu ou l'organe (**T**) pondérée par un facteur W_R suivant le type et la qualité du rayonnement R elle est donnée par la formule :

$$H_{T,R} = W_R D_{T,R}$$

Ou :

$D_{T,R}$ est la moyenne pour l' organe ou le tissu T de la dose absorbée du rayonnement R

W_R est le facteur de pondération radiologique .

$W_R = 1$ pour les rayonnements X , β et γ

$W_R = 20$ pour le rayonnement α

L'unité de la dose équivalente est le **sievert** (**Sv**)

IV .5. Dose efficace (E)[4 , 52]

Pour une même dose équivalente (H_T) , les effets biologiques produits dans les différents organes et tissus dépendent de leur radiosensibilités.

La dose efficace (**E**) exprime les effets biologiques produits dans l'organisme entier et correspond à la somme des doses équivalentes pondérées délivrées aux différents tissus et organes par l'irradiation interne et externe, elle est définie par la formule :

$$E (Sv) = \sum H_T W_T$$

W_T : facteur de pondération tissulaire valable pour le tissu ou l'organe T .

Exemple :

W_T ovaire/testicule =0.2

W_T moelle osseuse / colon /poumon =0.12

W_T vessie / foie/ thyroïde = 0.05

W_T peau=0.1

L'unité de la dose efficace est le **sievert (Sv)**

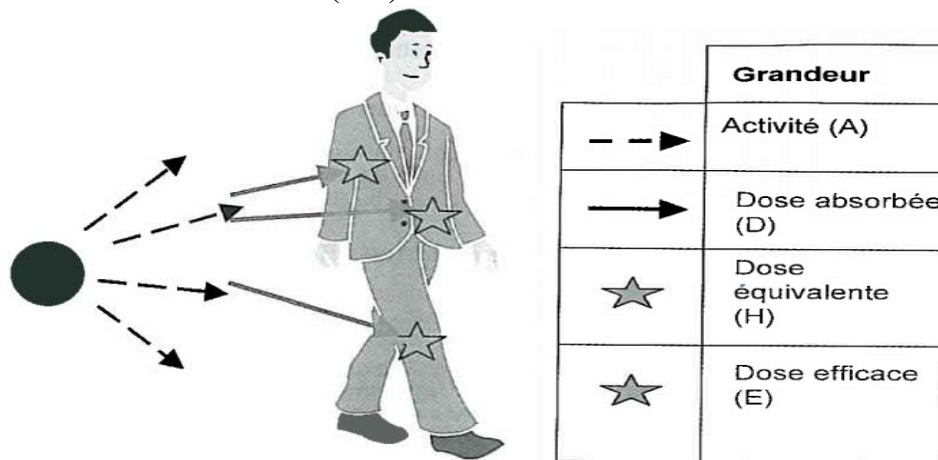


Figure 17 : Schéma représentatif de quelques grandeurs utilisées.

V. Effets biologiques des rayonnements ionisants sur la matière vivante : [1 ,94]

V .1Effets moléculaires :

L'absorption d'un rayonnement ionisant par la matière vivante, aboutit de manière directe ou indirecte à l'altération plus particulièrement de la molécule d'ADN.

***Effets directs**: résultent de la création d'ionisation au sein de l'ADN lui même, surviennent dans les bases ou le squelette phosphodiester.

***Effets indirects**: impliquent la molécule d'eau comme intermédiaire. La radiolyse de l'eau aboutit à des radicaux libres très réactifs : soit oxydant HO^\cdot , soit réducteur H^\cdot . Si ces radicaux libres sont produits à proximité de la molécule d'ADN, ils vont pouvoir interagir avec elle et altérer sa structure par oxydation ou réduction.

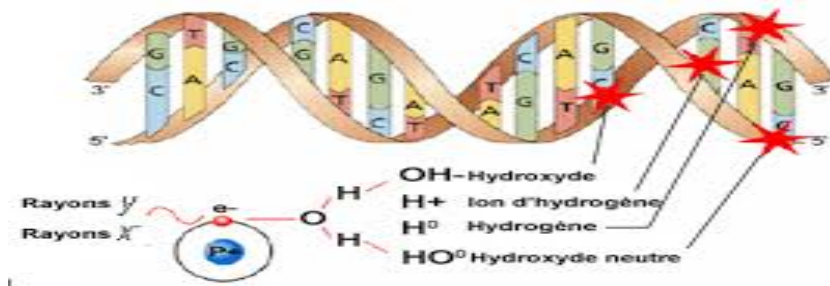


Figure 18: effets moléculaires des rayonnements

V.2 Effets cellulaires :

Sont très différents selon le tissu et selon que la cellule impliquée soit susceptible de se diviser ou non. Pour des cellules différenciées qui ne se divisent plus et qui ont un rôle fonctionnel déterminé, les rayonnements ionisants (RI) peuvent entraîner la perte des fonctions de la cellule par accumulation de métabolites toxiques. Pour les cellules qui se divisent, les RI induisent deux types d'effets :

*Mutations :

peuvent engendrer des cancers si elles touchent les cellules somatiques et des anomalies héréditaires si elles touchent les cellules germinales.

*Mort cellulaire :

pour des doses de 1 à 2 Gy, définie comme la perte de la capacité de prolifération ; la cellule peut éventuellement se diviser, mais meurt lors de la mitose

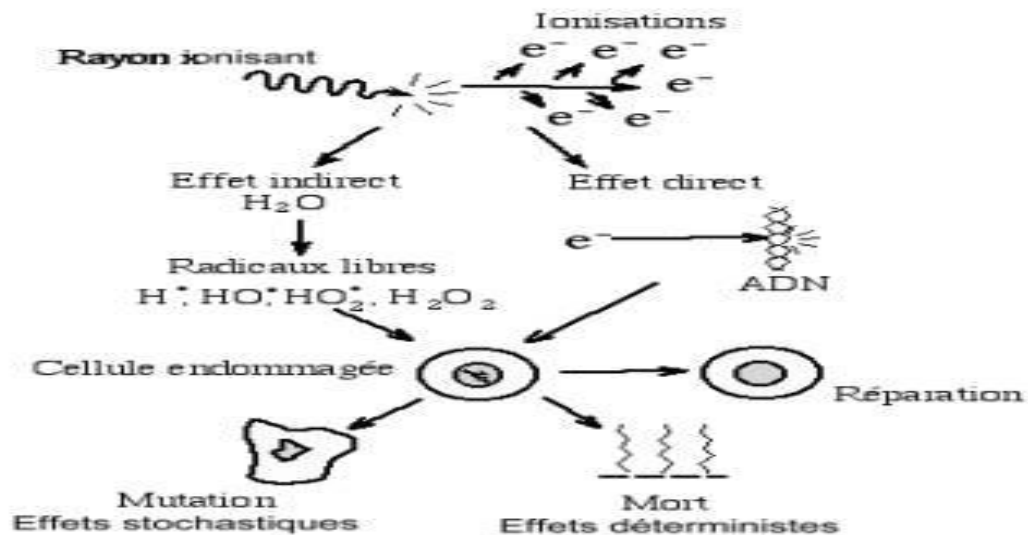


Figure 19: Schéma illustrant les différents mécanismes sur la cellule provoquée par son exposition aux rayonnements ionisants [4]

LES MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES

I. Définition : [2 ,40]

Selon le Code de la Santé Publique, à l'**article L.5121-1**, un médicament radiopharmaceutique est défini comme « tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales » .

Ces molécules radiomarquées font partie du monopole pharmaceutique depuis la **loi du 8 décembre 1992** qui modifie le Code de la Santé Publique et les définit pour la première fois comme des médicaments radiopharmaceutiques ; Ces médicaments sont également dénommés radiotraceurs. Ils sont composés :

** D'une **molécule vectrice** : également appelée vecteur, ligand ou substrat, qui se concentre dans le tissu ou l'organe à étudier

** D'un **radionucléide** : ou isotope radioactif, appelé marqueur, qui permet de visualiser la localisation du vecteur. Le radionucléide peut être employé seul , il joue alors le double rôle de vecteur et de marqueur.

II. Cadre réglementaire :[51 ,50, 36]

Du fait de leur double appartenance, les médicaments radiopharmaceutiques doivent consentir entre la réglementation pharmaceutique et la réglementation nucléaire.

II.1. Radiopharmaceutiques et réglementations des médicaments:

Les radiopharmaceutiques sont des médicaments. Leur production, leur vente, leur importation et leur exportation relèvent donc du monopole pharmaceutique (**articles L. 511-1 et L. 512 CSP**) ;

la commercialisation de ces produits est soumise à autorisation (**R5234 CSP**) ; l'autorisation de mise sur le marché garantissant la qualité du produit et la sécurité du malade est délivrée par l'Agence du Médicament (**article L.601 CSP**).

Leur préparation doit répondre aux exigences de la qualité pharmaceutique : ils doivent être fabriqués et exploités par des établissements pharmaceutiques (**article L.596 CSP**) et être conformes à la Pharmacopée européenne ou aux Pharmacopées nationales.

Leur production doit respecter les dispositions générales des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), ainsi que celles des lignes directrices particulières concernant, notamment, la fabrication des médicaments stériles et des radiopharmaceutiques.

Toute utilisation chez l'homme en dehors des indications autorisées est considérée comme expérimentation clinique, soumise aux recommandations du guide de Bonnes Pratiques Cliniques

. Les médicaments radiopharmaceutiques contenant de l'albumine plasmatique humaine doivent faire l'objet de la traçabilité prévue pour tous les médicaments dérivés du sang.

Les radiopharmaceutiques, inscrits sur la liste I des substances vénéneuses, doivent suivre les dispositions réglementaires relatives à ces produits.

II.2 Radiopharmaceutiques et réglementation des radioéléments :[49]

La réglementation en vigueur est issue des travaux élaborés par les organisations internationales parmi lesquelles on peut citer :

- L'Agence Internationale pour l'Energie Atomique (**AIEA.**) ;
- La Commission Internationale de Protection Radiologique (**CIPR.**) ; dont les travaux servent de référence aux autorités compétentes lors de l'élaboration des réglementations.
- La Commission Interministérielle des Radioéléments Artificiels (**C.I.R.E.A**)
- L'Agence pour l'Energie Nucléaire (**AEN**)

II.3 La législation relative à l'acquisition, la détention et l'utilisation des radioéléments artificiels[52]

Les radiopharmaceutiques sont soumis à des règles précises au niveau de l'acquisition, la détention et de l'utilisation.

II.3. 1. Acquisition

L'enregistrement des acquisitions des radioéléments artificiels (entrées, sorties) est obligatoire et permet de connaître à tout moment l'origine et l'inventaire des produits détenus, un relevé trimestriel des acquisitions doit être adressé au secrétariat permanent de la Commission Interministérielle des Radioéléments Artificiels (**C.I.R.E.A**)(**R5237-2 CSP**).

Pour les spécialités radiopharmaceutiques, les justificatifs d'acquisition devront être gardés au moins 3 ans (**R5196CSP**) lorsque ces spécialités sont inscrites sur la liste I.

II.3.2. Détention et utilisation:

Une autorisation préalable de détention et d'utilisation est nécessaire (**R5234 CSP**). Elle est accordée par le Ministre chargé de la Santé après avis de la **C.I.R.E.A.**, cette commission assure l'instruction sur les plans techniques et réglementaires des dossiers de demande d'autorisation.

En Algérie, les radiopharmaceutiques parvenaient directement aux différents CHU à partir du Centre de Recherche Nucléaire d'Alger **CRNA**, et ceci par mesure de sécurité.

Ce n'est que récemment en 2012 que les radiopharmaceutiques passent par la Pharmacie Centrale Hospitalière d'Alger PCH, pour des raisons législatives du médicament.

Il faut préciser que la PCH d'Alger n'assure pas le stock de ces produits à cause des locaux non adaptés. elle s'occupe uniquement de l'approvisionnement en ces médicaments et plus particulièrement en molécules froides utilisées dans les préparations radio pharmaceutiques, à partir des bons de commande établis par le service de médecine nucléaire du CHU concerné.

III .Les principaux statuts des radiopharmaceutiques :[65,66,28]

III .1 Les radiopharmaceutiques en tant que spécialité pharmaceutique: (prêts a l'emploi)

Ils constituent 20-30 % des médicaments radiopharmaceutiques, ils sont préparés à l'avance, présentés sous un conditionnement particulier et caractérisés par une dénomination spécifique .

Ils doivent disposer d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) avant de pouvoir être commercialisés. Le dossier d'AMM doit réunir l'intégralité des informations et des études que la firme peut apporter pour l'évaluation scientifique de la demande.

La constitution des dossiers pour enregistrement dans le but d'avoir une AMM

Dossier	Médicaments radiopharmaceutiques
Module 1	Données administratives : fiche signalétique, note de synthèse, étiquetage, notice...
Module 2	Résumés et rapport des experts
Module 3 Qualité	Documentation chimique, pharmaceutique et biologique
Module 4 Sécurité	Données toxicologiques
Module 5 Efficacité	Données cliniques (étude de bioéquivalence) : exonération pour les formes injectables

Tableau 2 :Contenu du dossier CTD [66]



Figure 20: Des radiopharmaceutiques prêts à l'emploi

III -2 Les alternatives à la spécialité radiopharmaceutique (préparations radiopharmaceutique) [17,35,65,66]

La définition des médicaments radiopharmaceutiques donne la possibilité que ces médicaments soient préparés in situ par marquage de molécules vectrices (trousses) avec un radionucléide choisi (générateur ou précurseur).

Ces préparations sont réalisées en conformité avec les bonnes pratiques de préparations (BPP) « qui seront citées dans le chapitre préparations radiopharmaceutiques » sont considérés comme des médicaments elles constituent **70%-80%** des médicaments radiopharmaceutiques :

1°) Préparation magistrale : Est tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé ;

2°) Préparation hospitalière : tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la ou des pharmacopée(s) en vigueur et en conformité avec les bonnes pratiques de préparations hospitalières (BPPH), en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée, dans la pharmacie à usage intérieur (PUI) à l'établissement de santé et destiné à être dispensé, sur prescription médicale, à un ou plusieurs patients dans le dit établissement.

* **Le radionucléide** qui est l'isotope radioactif ;

* **La trousse** qui est toute préparation issue de la reconstitution ou de la combinaison avec des radionucléides dans le produit pharmaceutique final ;



Figure 21 : Trousse radiopharmaceutique.

* **Le précurseur** qui est tout radionucléide permettant le marquage radioactif d'une autre substance avant administration à l'homme ;



Figure 22 : Précurseur radiopharmaceutique

* **Le Générateur**: tout système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenue par élution ou par toute autre méthode et utilisée dans un médicament radio pharmaceutique.



Figure23 : Schéma du principe d'un générateur [28]

en Algérie , ces produits s'inscrivent dans le champ de la définition légale du médicament édictée par l'article «Art. 169. De la loi n08-13 du 17 Rajab 1429 correspondant au 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loïn85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé.

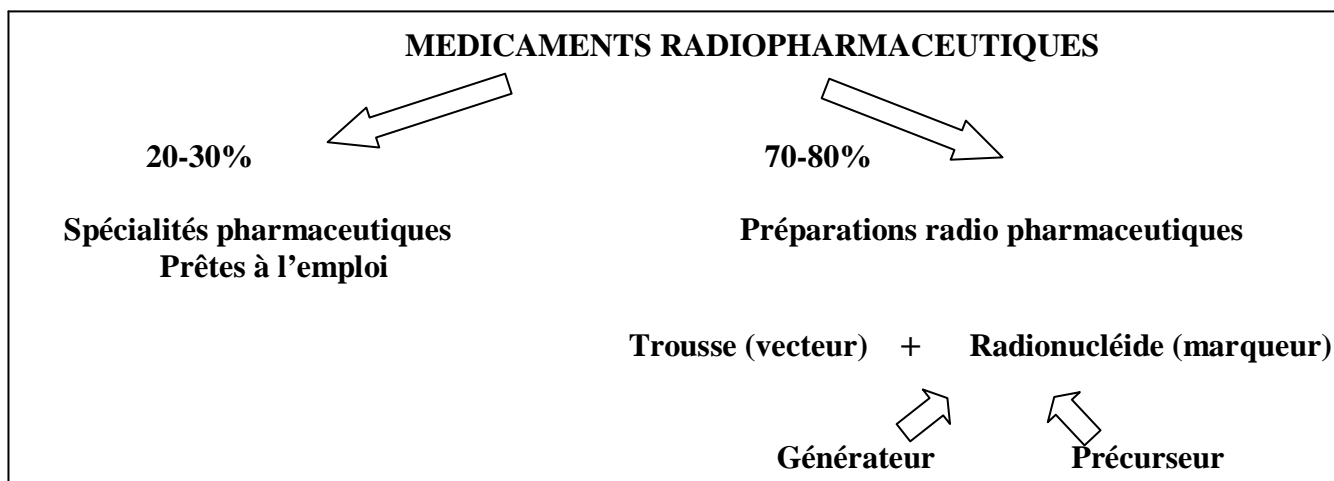


Figure 24 : Statuts des médicaments radiopharmaceutiques[3]

IV. Les médicaments radiopharmaceutiques et la médecine nucléaire.[78,79,87.92,95]

VI.1 Initiation à la médecine nucléaire:

Contrairement à ce que beaucoup de gens pensent, la médecine nucléaire (MN) est une Discipline plutôt ancienne, bien individualisée, s'enrichissant tous les jours des progrès de la physique nucléaire et corpusculaire et de ceux de la radiochimie , de la biophysique et de la biologie cellulaire.

La médecine nucléaire est une spécialité qui regroupe l'ensemble des applications médicales utilisant des sources radioactives non scellées.

À l'inverse de l'imagerie médicale dite conventionnelle (radiologie, scanner, échographie) qui permet d'obtenir des images anatomiques et d'analyser la structure des organes, la médecine nucléaire est une spécialité d'imagerie fonctionnelle qui s'intéresse au métabolisme des organes.

Elle permet d'étudier le fonctionnement et de vérifier si un tissu ou un organe est « vivant », au niveau cellulaire. Pour cela, un radionucléide ou un radiotraceur est administré au patient. Ce traceur se dirige vers un tissu biologique ou un organe qu'il reconnaît spécifiquement. Cette technique est mise à profit dans un but diagnostique ou thérapeutique.

VI.2 Chronologie d'évolution de la radioactivité à la médecine nucléaire[48]

En 1896 Henri Becquerel : Découvre la radioactivité naturelle.

En 1898 Pierre et Marie Curie : Découvrent les propriétés du Radium et Polonium

En 1903 Prix Nobel à Pierre et Marie Curie

Naissance de la radiothérapie : l'action bénéfique des rayons du radium pour le traitement des tumeurs cancéreuses, fût reconnue.

1920 En Allemagne, Freiburg, George de Hevesy a eu l'idée ingénieuse d'introduire des radionucléides dans des rats. Il établit le principe des Traceurs.

Irène et Frédéric Joliot-Curie : Découvrent la radioactivité artificielle.

1936 En Californie, Berkeley, John Lawrence a fait la première application des radionucléides artificiels en traitant la leucémie par le $^{32}\text{P}^*$

En 1942 - Premier réacteur nucléaire mis en route à Chicago, aux Etats-Unis
- Premiers essais d'imagerie, puis de traitement d'hyperthyroïdie par la radioactivité sous forme injectée.

En 1946, le journal the Américain medical association décrit la réussite des traitements à l'iode-131 contre le cancer de la thyroïde et les métastases.

En 1950 - Benedict Cassen: a présenté le premier équipement de scintigraphie.

En 1951 Le Canada s'est imposé comme un chef de file de la médecine nucléaire en produisant du cobalt 60 pour traiter le cancer.

En 1954 La Société de Médecine nucléaire a été créée à Spokane, Washington, USA.

En 1958 Ha! Anger avait présenté le premier prototype de caméra dite à scintillation (ou gamma caméra) laquelle révolutionna la pratique de la médecine nucléaire

En 1960 -La société publie pour la première fois dans the Journal of Nuclear Medicine. Développement d'un système de générateur pour la production du technétium-99m.

En 1961 -Introduction de la médecine nucléaire en sud Afrique , en produisant du Molybdène-99 à l'aide de réacteur nucléaire.

En 1964 Le gamma caméra devint disponible commercialement.

En 1965 Les principaux réacteurs produisant le technétium 99m sont d'origine militaire.

En 1970 - le Canada est aussi devenu le premier producteur mondial d'uranium la plupart des organes du corps ont été visualisés

En 1971 American Medical Association reconnaît officiellement la médecine nucléaire comme une spécialité médicale.

En 1973 La médecine nucléaire a été introduite à l'hôpital d'Avicenne de Rabat, Maroc.

En 1978 La naissance de la médecine nucléaire en Algérie fut par l'introduction d'une unité d'imagerie médicale dans le service d'endocrinologie du Centre de pierre et Marie curie Alger CPMC. C'était exclusivement pour traiter la maladie de Waldenstrom qui a atteint le président de la république Houari Boumediene.

Des radiopharmaceutiques ont été conçues pour l'utilisation dans le diagnostic

IV.3. Domaines d'utilisation des médicaments radiopharmaceutiques:[52]

Les radioéléments artificiels en sources non scellées ne peuvent être utilisés chez l'homme qu'en médecine nucléaire, en biologie et comme traceurs dans certains travaux de recherche.

En médecine nucléaire, les radiopharmaceutiques sont destinés dans 95% à des actes diagnostiques et à 5% à des actes thérapeutiques.

IV.3.1 Médicaments radiopharmaceutiques à actes diagnostiques :[28,79]

A.Les actes diagnostiques :[52,20]

La scintigraphie est une méthode d'imagerie médicale de médecine nucléaire qui produit une image fonctionnelle par l'administration d'un médicament radio pharmaceutique (MRP) dont on détecte les rayonnements qu'il émet une fois qu'il a été capté par l'organe ou la cible à examiner.

Le patient reçoit des molécules ou des isotopes radioactifs qui vont se fixer sur les organes ou les tissus que l'on cherche à explorer .

Les actes diagnostiques ou explorations scintigraphiques utilisent des émetteurs de rayonnements gamma purs ou des émetteurs de rayonnements bêta et gamma dont l'énergie d'émission gamma est habituellement comprises entre 70 et 500 keV.

Leur pouvoir de pénétration élevé permet d'explorer en profondeur l'organisme. Par comptage externe de la fraction de radioactivité administrée et fixée par un organe, il est possible de réaliser des images numérisées. Des courbes représentant le transit du médicament radio pharmaceutique dans cet organe , permettant ainsi d'étudier sa morphologie et surtout sa fonctionnalité

Il existe deux type de système de détection: une gamma-caméra classique et un tomographe et on a respectivement: une scintigraphie proprement dites et une tomographie d'émission de positons TEP

La TEP ou tomographie par émission de positrons : est une technique d'imagerie moléculaire très sensible basée sur la liaison de ligands spécifiques, marqués avec des radio-isotopes émetteurs de positons (principalement ^{18}F FDG) .

La plupart des processus biologiques pourraient être visualisés en utilisant les radio ligands adéquats.

La plupart des organes peuvent faire l'objet d'une exploration scintigraphique (squelette , cœur, poumons , cerveau , thyroïde, reins) ainsi que certaines pathologies (infections , tumeurs)

B. Les médicaments radiopharmaceutiques à actes diagnostiques:

*** Médicament à base de technétium 99m et dérivées technétiées (préparations) :**

Propriétés physiques du radionucléide (Tc99)[28, 68,79]

-Le Technétium 99, est le radio-isotope le plus utilisé dans la majorité des préparations radiopharmaceutiques à visée diagnostique (80%).

-Le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ est un produit de décroissance de ^{99}Mo . Il décroît avec une période de 6h, en émettant une radiation gamma de 140 KeV.

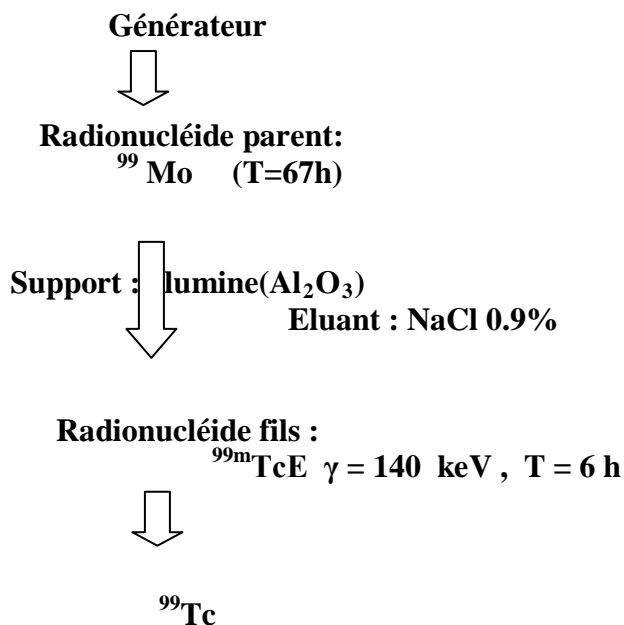


Figure 25: Modalités d'obtention $^{99\text{m}}\text{Tc}$

L'élu du générateur, pertechnétate ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) de sodium, peut être utilisé :

*Soit directement

*Soit comme précurseur pour le marquage de différents composés fournis sous forme de trousse.

Le tableau ci-dessous nous montrera les différentes trousse technétiums ainsi que les principales indications

<u>DCI</u>	<u>Nom commercial</u>	<u>Principales indications</u>
Sulfure de rhenium colloïdal	NANOCIS®	Lymphographie
Phytate de sodium	HEPATOCIS®	Exploration morphologique du foie Scintigraphie pulmonaire
Hydroxyméthylène – diphosphonate de sodium (HMDP)	OSTEOCIS®	Scintigraphie osseuse
Mebrofenine	CHOLECIS®	Scintigraphie hépatobiliaire
Exametazime	CERETEC®	Etude scintigraphique du débit sanguin cérébral régional
Sestamibi	CARDIOLIT®	Scintigraphie myocardique .
Tiatide	MAG3 Technescan®	Néphrogramme
Acide dimercaptosuccinique (DMSA)	TECHNESCAN®	Scintigraphie rénale statique

Tableau3: exemples de troussees marquées au technétium[24, 28]

Examen d'imagerie au TECHNESCAN® HDP



Figure 26 : Hyperfixation scintigraphiques de diphosphonate-^{99m}Tc multiples sur des pseudofractures de l'ostéomalacie[25]

*Médicaments à base d'iode 123:[52,54 ,60,61,63 ,77 ,79]

◆ Propriétés physiques du radionucléide:

-L'iode non radioactif est un élément essentiel qui rentre dans la composition des hormones thyroïdiennes.

-L'iode 123 est un radio-isotope de choix pour l'imagerie scintigraphique, il se comporte dans l'organisme exactement comme l'iode non radioactif.

-Il est non seulement capté, mais aussi organifié par les cellules thyroïdiennes. La fixation d'iode reste proportionnelle au métabolisme du tissu thyroïdien.

-Il se désintègre par capture électronique en tellure 123, en émettant un rayonnement gamma de 159 KeV et avec une période physique de 13 heures.

-C'est un produit de cyclotron, plus coûteux, réservé uniquement pour avoir une approche fonctionnelle précise prenant en compte l'organification.

◆ Principales utilisations d'iode 123:

*La scintigraphie de la thyroïde : exploration morphologique et surtout fonctionnelle à la fois qualitative et quantitative de la thyroïde.

L'étude du métabolisme cardiaque.
L'étude neurologique : maladie de Parkinson...

Exemple La 123I-MIBG (Méta-Iodo-Benzyl-Guanidine) est un dérivé de la guanéthidine qui comporte un groupe guanidine et un groupe phényle portant un atome d'iode, il s'agit d'une molécule structurellement proche de la noradrénaline utilisée en scintigraphie cardiaque

***Médicaments à base de thallium 201 :[47, 52,59 ,93]**

♦ **Propriétés physiques du radionucléide**

-Le thallium 201 est un radioélément émetteur de rayonnement γ de 80 KeV (confirmé avec 0.18 MeV , décroît en mercure 201 par capture électronique avec une période physique de 73 heures.

♦ **Principales utilisations du thallium 201:**

-Le thallium 201 est un cation monovalent analogue au potassium (K^+) qui rentre dans la cellule par l'intermédiaire de la pompe $Na^+/K^+/ATPase$, le mouvement permanent du thallium entre les milieux extra et intracellulaire permet une évaluation de la perfusion du myocarde ce qui le rend très utilisé dans la scintigraphie du myocarde.

Utilisé également dans la scintigraphie des muscles squelettiques pour l'évaluation des troubles de perfusion en cas d'artériopathie des membres, et la visualisation des tumeurs fixant le thallium dans différents organes, particulièrement les tumeurs cérébrales, thyroïdiennes, ainsi que les métastases de carcinome thyroïdien.

Exemple :chlorure thalleux(**chlorure de Tl 201[®]**)dans la scintigraphie myocardique

***Médicaments à base d'indium 111:[79]**

♦ **Propriétés physiques du radionucléide:**

L'indium 111 est un produit de cyclotron, se désintègre en émettant un rayonnement gamma de 172 KeV et avec une demi vie de 2,83 jours pour former le cadmium stable.

♦ **Principales utilisations:**

L'indium 111 est utilisé essentiellement pour le marquage de peptides, de protéines et d'anticorps pour l'imagerie en oncologie et en hématologie.

Exemple :Octréoscan[®] (pentétréotide marqué à l'indium 111)

***Médicaments à base de Fluor 18 :[30]**

Obtenu en bombardant des noyaux voisins du fluor dans la classification périodique (oxygène, néon)avec des particules légères accélérées (proton, deuton, voire hélium). L'accélération de ces particules est confiée à un cyclotron médical.

♦ **Propriétés physiques:**

-Le Fluor 18 est un produit de cyclotron, se désintègre en émettant un rayonnement β^+ de 0.63 MeV et avec une demi vie de 108 min .

-Ce positron voyage dans la matière et s'annihile avec un électron pour donner deux photons gamma chacun de 0.511 MeV. C'est les photons d'annihilation qu'on va détecter et non pas le positron.

Exemple 18 Fluoro- desoxy- D glucose.

-Le [^{18}F]-FDG est le plus important radiopharmaceutique marqué par un émetteur de positon.la fréquence d'utilisation des autres radio traceurs utilisés en Tomographie par Emission de Positons (TEP) atteint seulement 10 % de la fréquence du FDG.

♦ **Principales utilisations:**

En oncologie: L'utilisation du [^{18}F]-FDG en oncologie montre que l'hyperconsommation du glucose est une des caractéristiques des cellules tumorales.

En cardiologie :

La TEP- ^{18}F -FDG est indiquée en cardiologie pour l'évaluation de la viabilité myocardique chez des patients présentant une insuffisance ventriculaire gauche sévère

En neurologie : Dans la localisation des foyers épileptogènes lors de l'évaluation pré-chirurgicale d'une épilepsie temporale partielle, la cible diagnostique est la zone hypo-métabolique en phase interictale (entre les crises).

Autres exemples de radiopharmaceutiques scintigraphiques: [79]

Isotope duRadiopharmaceutique	Forme chimique	utilisations
Chrome 51	chromate de sodium	Marquage in vitro des globules Edetaterouges(mesure de volumes, masses et temps desurvie) Filtration rénale.
Gallium 67	Citrate de gallium	Imagerie tumorale, localisation des inflammations.

Iode 125	Iodohippurate de sodium	Étude de la filtration rénale Albumine sérique humaine Étude du volume sanguin et du Iodée renouvellement de l'albumine sanguine
Iode 131	Iodométhylnorcholestérol	Maladies adénocorticales
Fer 59	Citrate ferrique	Absorption gastro-intestinale.
Xénon 127 et 133	Xénon (gaz)	Perfusion pulmonaire et cérébrale

Tableau 4 : Les radiopharmaceutiques de diagnostic explorés par scintigraphie et leurs indications

IV.3.2. Médicaments radiopharmaceutiques à actes thérapeutiques:[31,32,46 ,67]

Les actes thérapeutiques utilisent des radiopharmaceutiques contenant des radioéléments à haute énergie (émetteurs b-), parfois (émetteur alpha) ,destinés à irradier de façon sélective certains tissus, entraînant le blocage des processus de division cellulaire, puis la destruction des cellules cibles .

La radiothérapie métabolique appelé également radiothérapie interne vectorisée peut être a visée curative (traitement des cancers) ou bien palliative (traitement antalgique et anti inflammatoire)On distingue :

*** Médicaments à base de L'iode 131: [23 ,29]**

Propriétés physiques du radionucléide : l'Iode 131 est un isotope radioactif créé lors des réactions de fission (cassure des noyaux d'uranium ou de plutonium) dans un réacteur nucléaire ou lors de l'explosion d'une arme nucléaire

C'est un émetteur bêta- et gamma de période radioactive de 8 jours et d'énergie 0,61 MeV pour beta- et 0.36 MeV pour gamma

Exemple : - Iodure de sodium®

♦ **Indication :** traitement du cancer de la thyroïde (Ira thérapie) , Utilisé aussi en diagnostic pour le dépistage des localisations secondaires (scintigraphie post thérapeutique).

- Les acides gras iodés [I131]de l'huile d'œillette :**LipioCis®**

♦ **Indication:** traitement des hépato carcinomes.

*** Médicaments à base de Samarium 153 : [21]**

◆ **Propriétés physiques duradionucléide** : Le Samarium 153 est un émetteur de rayonnement bêta- γ à la fois de période égale à 46,3 h et d'énergie maximale de 0,81 MeV pour bêta $^-$ et 0.103 MeV pour gamma .

Exemple: Sm-EDTMP (Ethylene Diamine Tetra Methylene Phosphonic Acid)
QUADRAMET[®] : c'est l'oxidronampentasodium

◆ **Indication** : indiqué dans le traitement antalgique de la douleur osseuse chez les patients atteints de métastases osseuses ostéoblastiques douloureuses multiples (lorsqu'un cancer s'est étendu aux os).

*** Médicaments à base de Strontium 89 :**

◆ **Propriétés physiques du radionucléide**: Le Strontium 89 est un émetteur de rayonnement bêta $^-$ pur , de période égale à 50.5 jours d'énergie égale à 1,46 MeV.

Exemple: METASTRON[®]:c'est chlorure de strontium

◆ **Indication** :indiqué dans le traitement palliatif des douleurs osseuses dues aux métastases osseuses secondaires au cancer de la prostate chez les patients en échec à l'hormonothérapie.

*** Médicaments à base de L'yttrium 90 : [38]**

◆ **Propriétés physiques radionucléide** : L'Yttrium 90 est un émetteur de rayonnement bêta- pur, de période égale à 64,1 h et d'énergie maximale de 2,28 MeV

Exemple : ZEVALIN[®] : anticorps anti CD20 + yttrium 90Y

◆ **Indication** : traitement des lymphomes non Hodgkiniens

***Médicaments à base de phosphore 32 :**

◆ **Propriétés physiques du radionucléide** :C'est un émetteur bêta moins d'énergie égale 1.7 MeV de 14 jours de période .

Exemple : Phosphate de sodium.

◆ **Indication** : Utilisé dans les traitements hématologiques cas des polyglobulies (maladie de Vaquez).

***Médicaments à base de Radium 223:[15,90]**

◆ **Propriétés physiques duradionucléide**: Radium 223 n'est pas un émetteur α pur (émetteur de bêta, gamma, et X), sapériode est de 11,4 jours, et d'énergie maximale 5.87 MeV

Exemple : ALPHARADIN[®] : c'est le radium 223 dichloride - **XOFIGO[®]**

♦ **Indication** : Le radium est similaire au calcium, il s'attache ainsi naturellement à l'os, notamment là où se forme l'os neuf. C'est ainsi le meilleur moyen de délivrer des radiations au niveau des métastases osseuses.

***Médicaments à base de Radium 224.**

♦ **Propriétés physiques du radionucléide** : Radium 224 est un émetteur de rayonnement alpha de période égale à 3,64 j et d'énergie maximale de 5,68 MeV.

♦ **Indication** : traitement des spondylarthrites ankylosantes.

***Médicaments à base de Rhénium 186 :**

♦ **Propriétés physiques du radionucléide** : un émetteur de rayonnement beta- de période égale à 3,78 j et d'énergie maximale de 5,68 MeV.

Exemple : sulfure de rhénium

♦ **Indication** : Traitement de la maladie rhumatoïde, lors des poussées inflammatoires au niveau des articulations de l'épaule, du coude, du poignet, de la cheville et de la hanche.

IV.4. Critères de choix d'un médicament radiopharmaceutique : [32,52]

IV.4.1 Critères de choix liés aux radionucléides :

- **Nature du rayonnement :**

***Actes diagnostiques** : on choisit des radionucléides émettant principalement des rayonnements γ ou β^+ : car ils sont pénétrants, permettant des explorations scintigraphiques .

***Actes thérapeutiques** : principalement des radionucléides émettant des rayonnements β^- : irradiation localisée pour la thérapeutique.

- **Énergie du rayonnement :**

- **Pour la scintigraphie**, le radionucléide doit posséder une énergie suffisamment importante (> 20 KeV) mais pas trop grande (< 600 KeV), pour permettre une détection optimale.

- **Pour la TEP (la Tomographie par Emission de Positons)** : détecte des photons de 511 KeV consécutifs aux émissions β^+ .

-Période physique :

Pour être utilisables en médecine nucléaire, les radionucléides doivent avoir une période physique suffisamment longue pour permettre une exploration correcte, mais suffisamment courte pour ne pas entraîner une irradiation nuisible pour la patient.

IV.4.2. Critères de choix liés à la molécule vectrice: [94]

Outre le métabolisme et la distribution, l'élimination du médicament radiopharmaceutique doit être aussi prise en compte, d'où la notion de la période biologique **TB** et de la période effective **TE**.

- **La période biologique :**

Elle est définie comme le temps nécessaire pour que l'organisme élimine la moitié des atomes Ou des molécules administrées.

- **La période effective :**

Elle est définie comme le temps nécessaire pour que l'activité dans l'organisme diminue de moitié. Donc, la période effective intégrée la période physique TP et la période biologique TB.

$$1/TE = 1/TP + 1/TB$$

Pour réaliser une exploration fonctionnelle, il est préférable que le médicament radiopharmaceutique ne soit pas éliminé avant la fin de l'examen, mais ne stagne pas, non plus, trop longtemps dans l'organisme.

IV.5 . Aspect biopharmaceutique: mécanismes de localisation des radiopharmaceutiques dans l'organisme:[28,52]

IV.5.1. Localisations passives:

- ◆ **Par diffusion simple transmembranaire :**

Elle se fait à travers la membrane cellulaire puis la liaison à un composant intracellulaire.
Exemple : Thallium 201 (^{201}Tl) : analogue du K^+ pénétrant par la pompe sodium potassium utilisé pour l'imagerie cérébrale tumorale.

- ◆ **Dilution isotopique :**

$^{51}\text{Cr-GR}$: pour le diagnostic de polyglobulie, d'anémies liées à une splénomégalie.
Le marquage des GR par le chromate de sodium (hydrosoluble) permet la détermination du volume total des globules rouges circulants par mesure de l'intensité de rayonnement émis.

- ◆ **Blocage capillaire:**

Se traduit par une embolie intensive d'un capillaire par des particules.
Exemple : $^{99\text{m}}\text{Tc}$ macro-agrégat de sérum albumine humaine : utilisé pour l'exploration de la perfusion pulmonaire.

- ◆ **Séquestration cellulaire :**

Injection de globules rouges abîmées par la chaleur et marquées par le Tc99m pour l'imagerie sélective de la rate.

◆ **Phagocytose :**

Par capture d'une particule ou d'un colloïde par les cellules du SPM (cellules de Kupffer dans le foie) par exemple le 99mTc-Colloïde pour l'imagerie hépatique.

IV.5.2 Localisations actives

◆ **Voie métabolique : (substitution isotopique)**

123I et 131I : pour l'imagerie ou la thérapie thyroïdienne

◆ **Voie métabolique : (substrat métabolique)**

18 F-DOPA : synthèse de la dopamine/ neurones dopaminergiques.

◆ **Captation métabolique :**

Certains radionucléides peuvent être fixés sur des analogues du substrat métabolique de l'organisme humain 18F-FDG : Métabolisme cellulaire glucidique.

◆ **Utilisation d'anticorps :**

Vise à cibler des antigènes tumoraux à l'aide d'anticorps marqués par les radioéléments.

99Y-antiCD20 : Thérapeutique des lymphomes.

PRODUCTION INDUSTRIELLE DES RADIOPHARMACEUTIQUES

I. Les bonnes pratiques de fabrication des radiopharmaceutiques[69,70]

Les établissements pharmaceutiques, doivent respecter et fonctionner conformément aux principes généraux des bonnes pratiques de fabrication (**Guide BPF , chapitre 1 a 9**) mais également les exigences de la ligne directrice particulière relative aux radiopharmaceutiques (**LDP.2**).

De même pour les radiopharmaceutiques, leur fabrication doit être conforme aux exigences de la ligne directrice particulière relative aux radiopharmaceutiques.

La manipulation et la fabrication des radiopharmaceutiques rend obligatoire que l'établissements :

- * Définissent les précautions et les moyens à appliquer en matière de locaux, d'équipements et de personnel.
- * Établissent un système d'assurance qualité efficace qui précise toutes les procédures relatives à la production, le contrôle et la libération de lots .



Figure 27: production des radiopharmaceutiques

I.1 Le personnel :[45]

L'ensemble du personnel employé dans la zone de fabrication (y compris celui affecté au nettoyage), doit également avoir reçu une formation complémentaire spécifique et adaptée sur les BPF des médicaments stériles avec des éléments hygiène et de microbiologie (**LDP1**) ainsi qu'une formation complémentaire adaptée aux radiopharmaceutiques comprenant des informations détaillées et des notions de radioprotection (**LDP 2**)

Toutes les opérations de fabrication sont exécutées sous la responsabilité d'un personnel justifiant d'une compétence en matière de radioprotection.

I.2 Locaux et matériels:[45]

Selon le guide de BPF ,Les établissements radiopharmaceutiques, doivent disposer de locaux aménagés, entretenus et dédiés aux produits radiopharmaceutiques de façon a convenir au mieux aux opérations a effectuer dans les zones de fabrication, il est nécessaire (**LDP2**) :

- * D'élaborer des conduites d'évacuation afin d'éviter toute recirculation de l'air.
- * D'abaisser la pression de l'air ou bien concevoir des sas afin de minimiser toute contamination des zones environnantes.

* Les postes de travail doivent être soumis à un contrôle de la radioactivité et de la qualité microbiologique et isolés sous un flux d'air laminaire filtré.

* Le matériel utilisé doit être réservé seulement aux radiopharmaceutiques .

I.3 La production [45]

Les radiopharmaceutiques doivent respecter les conditions de production commune a tous les médicaments , ils présentent cependant des caractéristiques particulières qui nécessitent des adaptations technologiques en raison de leur nature radioactive et de leurs mode d'utilisation.

Les radiopharmaceutiques sont fabriqués dans des enceintes ou des cellules blindées (Le blindage : placer des matériaux entre la personne et la source d'irradiation a pour effets de réduire la quantité de rayonnement qui peut l'atteindre , puisqu'une partie de ce rayonnement sera atténuée par ce matériau de blindage).

Il faut éviter de fabriquer simultanément plusieurs produits radioactifs à un même poste de travail afin d'éviter toute contamination croisée.

Avant le début du processus de fabrication, l'assemblage du matériel et des consommables stérilisés comme les cathéters, les filtres, les flacons stériles bouchés, doit être réalisé dans des conditions aseptiques.

Les radiopharmaceutiques destinés à être administrés par voie parentérale doivent de plus être fabriqués conformément aux exigences de la ligne directrice particulière consacrée à la fabrication des médicaments stériles .

I.4 Contrôle qualité: [45]

Le contrôle de la qualité a pour but de vérifier la conformité du produit fini aux exigences Prévues. Les différents contrôles de la qualité des radiopharmaceutiques, sont décrits dans la monographie de la pharmacopée européenne, intitulée (**préparationsradiopharmaceutiques**)

II. La fabrication des radiopharmaceutiques : [28, 45, 79]

II.1 les matières premières :

Les matières premières radioactives provenant de fournisseurs extérieurs à l'établissement de fabrication arrivent directement dans l'enceinte de production, dans leur blindage. Elles ne passent pas au magasin de stockage et ne subissent aucun contrôle avant la mise en fabrication

II.2 Modalités de fabrication :[18,79]

Deux modes de fabrication sont possibles, selon la nature des produits :

II.2 .a. Pour les troussees :

Ce sont des préparations stériles contenant une ou plusieurs molécules vectrices destinées à être marquées avec un radioélément .Leurs contraintes de fabrication sont celle de tout médicament injectable stérile .Elles sont stérilisées le plus souvent par filtration stérilisante

II.2.b. Pour les radiopharmaceutiques prêts à l'emploi : [79]

Ils sont fabriqués dans des enceintes ou des cellules blindées situées dans des unités de fabrication appelées ‘ **laboratoires actifs**’

La production d'un médicament radiopharmaceutique prêt à l'emploi comprend plusieurs étapes :

- * Irradiation d'une cible et son traitement afin d'obtenir une solution d'isotope radioactif.
- * La purification (par précipitation, extraction...) pour avoir un produit radiochimique.
- * Suivie par une dilution, répartition et stérilisation par autoclavage dans le conditionnement final .

Les contraintes liées à la durée de vie des radiopharmaceutiques nécessitent la mise en place d'un suivi logistique rigoureux aussi bien pour l'approvisionnement en matières premières, que pour toutes les étapes de la production depuis la prise de la commande jusqu'à l'expédition des colis.

II.3 Les contrôles de la qualité des radiopharmaceutiques :[6,17,52,88]

Les contrôles de qualité ont pour but de vérifier que les lots des produits finis ont une qualité conforme aux exigences prévues dans leur autorisation de mise sur le marché.

Les critères de qualité des radiopharmaceutiques sont décrits en détails dans des monographies officielles (**Pharmacopées Européennes par exemple**) .Ainsi, il existe des monographies particulières qui décrivent les divers contrôles à mettre en œuvre, les résultats à obtenir et les limites fixées.

On distingue différents contrôles :

- * Contrôles galénique·
- * Contrôles physiques.
- * Contrôles chimiques.
- * Contrôles biologiques.

II.3.1. Contrôles galéniques :

Ils sont représentés par les caractères organoleptiques : couleur, aspect, limpidité, présence anormale de particules.

II.3.2. Contrôles physiques :

II.3.2 .a. Identification de l'isotope :

L'identification de l'isotope peut s'effectuer par :

- La mesure de sa période physique (courbe de décroissance radioactive).
- La détermination de la nature et de l'énergie des rayonnements émis (courbe d'atténuation dans l'aluminium pour les rayonnements b- ou par spectrométrie).

II.3.2 .b. Pureté radio nucléidique :

La pureté radio nucléidique est définie par le rapport exprimé en pourcentage, de l'activité du radionucléide considérée à l'activité totale de la source.

Ce contrôle permet de mettre en évidence la présence d'impuretés radio nucléidiques (^{99}Mo dans $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{124}I dans ^{123}I , ^{202}Tl dans ^{201}Tl ...), qui peuvent entraîner une irradiation non désirée du patient et/ou être à l'origine d'image de mauvaise qualité. Elle peut s'apprécier en général en mesurant la radioactivité ou par spectrométrie gamma.

II.3.2 .c. L'activité de la source :

Elle est mesurée à l'aide d'appareillages calibrés et étalonnés régulièrement (activimètre, compteur à scintillation). Du fait de la décroissance radioactive, l'activité d'une source n'est toujours définie que pour un instant donné.

II.3.2.d. Concentration radioactive :

Elle est définie par l'activité d'un nucléide rapportée à l'unité de volume de la solution dans laquelle il se trouve. Elle s'exprime en Bq/L .

II.3.2 .e. Radioactivité spécifique :

Elle est définie par l'activité d'un nucléide rapportée à l'unité de masse de l'élément ou de la forme chimique considérée. C'est une caractéristique qui doit être précisément déterminée dans les explorations fonctionnelles visant à quantifier les sites récepteurs, les enzymes ou transporteurs. Elle s'exprime en Bq/Kg ou Bq/mol.

II.3.3. Contrôles chimiques : [8 , 96]

II.3.3.a. Pureté radiochimique:

Ce contrôle nécessite la connaissance des impuretés radiochimiques susceptibles d'être présentes ou d'apparaître dans une préparation. Ces impuretés peuvent résulter de réactions de décomposition dues à l'action du solvant, du changement de la température ou de pH, de la lumière, de la présence d'oxydants ou de réducteurs. Ils peuvent entraîner une irradiation supplémentaire du patient et des images de mauvaise qualité gênant l'interprétation des examens.

Les méthodes les plus souvent utilisés pour les mettre en évidence sont :

*** Chromatographie planaire :**

Méthode rapide, simple mais elle n'offre pas la qualité de spécificité. La chromatographie sur couche mince (CCM) est la plus couramment utilisée.

- Phase stationnaire: silicagel ou un support imprégné de cellulose .
- Phase mobile: système de solvant qui se diffère en fonction de la solubilité.

*** Chromatographie liquide :**

HPLC en général ; Donne des résultats plus performants et surtout permet de séparer tous les composants du radiopharmaceutique sauf les formes insolubles. La détermination de la pureté radiochimique par HPLC fait appel à un équipement standard complété d'une détection radioactive.

II.3.3.b. Pureté chimique :

Elle est définie par le rapport exprimé en pourcentage de la masse de matière présente sous la forme chimique indiquée, à la masse totale de matière contenue dans la source.

II.3.3.c. Détermination du pH :

Pour chaque médicament radiopharmaceutique, il existe un intervalle de pH dans lequel la stabilité du produit est optimale. Un pH inadéquat peut entraîner la formation d'espèces chimiques indésirables et altérer les qualités du marquage.

II.3.3.d. L'isotonicité :

Les préparations radiopharmaceutiques injectables doivent répondre aux critères d'isotonicité.

II 3.4. Contrôles biologiques : [52,88]

II.3.4.a. Stérilité :

L'essai de stérilité est effectué comme décrit dans la monographie de la pharmacopée (Stérilité). En raison des faibles volumes des préparations radiopharmaceutiques, il est difficile de respecter

le rapport 1/10 des volumes (échantillon / milieu de culture liquide) ,seules quelques gouttes de préparations peuvent être réservées à ce contrôle. Il n'est pas toujours possible d'attendre le résultat de l'essai (dure à peu près 15 jours) pour libérer le lot.

II.3.4.b. Apyrogénicité :

L'essai d'apyrogénicité est un essai a posteriori. L'essai officiel de la pharmacopée, réalisé chez le lapin est difficile à mettre en œuvre en pratique et peut être remplacé par un essai in vitro de la pharmacopée mettant en œuvre le Lysat d'Ameobocyte de Limule (**LAL**).

III. Étiquetage, conditionnement et libération de lots : [45,101]

III 1. Étiquetage et conditionnement :

Le colis et le récipient du médicament contenant des radionucléides doivent être étiquetés conformément aux réglementations recommandées .(Relatives à la sécurité du transport des matériaux radioactifs).

L'étiquetage doit répondre aux dispositions énoncées :

*** L'étiquetage du flacon (ou le récipient primaire) doit indiquer :**

- Le nom ou le code du médicament, y compris le nom ou le symbole chimique du radionucléide ;
- L'identification du lot et de la date de péremption;
- Le symbole international de la radioactivité;
- Le nom du fabricant;
- La quantité de radioactivité.

*** L'étiquetage du blindage de protection doit comporter les renseignements suivants :**

- La dénomination du médicament .
- La forme pharmaceutique et/ou le dosage doivent figurer dans la dénomination du médicament et la liste des constituants du coffret
- Le mode d'administration et, si nécessaire, la voie d'administration ;
- la date de péremption;

En outre, l'étiquetage du blindage de protection doit fournir toutes les explications relatives aux codes utilisés sur le flacon :

- Indiquer s'il y a lieu, la quantité totale ou unitaire de radioactivité.
- Le nombre de capsules ou, pour les liquides, le nombre de millilitres contenus dans le récipient

- Les conditions de conservation particulières .

Une notice d'instructions détaillées doit être jointe au conditionnement des médicaments radiopharmaceutiques, générateurs, troussees ou produits radiopharmaceutiques précurseurs.

III.2. Libération des médicaments radiopharmaceutiques : [101]

Les produits radiopharmaceutiques peuvent être libérés et distribués même avant l'obtention de tous les résultats de contrôles, notamment les contrôles biologiques.

Une procédure doit être mise en place afin de décrire les mesures à prendre si des résultats de contrôles se révélaient non satisfaisants après l'expédition.

IV. Le transport des radiopharmaceutiques : [9]

Le transport des médicaments radiopharmaceutiques ne peut avoir lieu qu'après l'obtention d'une autorisation de transport officielle .

En absence d'une législation sur le transport de la matière radioactive, le règlement de transport élaboré par l'Agence Internationale de l'Énergie Atomique est à la base de la plupart des législations partout dans le monde.

L'AIEA recommande pour les colis, selon leur type, des performances minimales visant à garantir la protection contre les rayonnements, le confinement de matière et la prévention des risques thermiques.

Le mot colis désigne l'emballage avec son contenu radioactif. La réglementation définit plusieurs types de colis en fonction des caractéristiques de la matière transportée, telles que son activité totale, son activité spécifique, sa forme physicochimique.

V. La pharmacovigilance et la matériovigilance : [28]

Les médicaments radiopharmaceutiques sont également soumis aux règles de la pharmacovigilance (avec signalisation systématiques des effets indésirables) et de la matériovigilance.

Or, il semblerait que le nombre des effets indésirables observés avec ces produits soit très faible: de 1 cas pour 5000 à 1 cas sur 50.000 administrations selon certaines études.

Ce phénomène pourrait en partie s'expliquer par le fait que les radiopharmaceutiques n'ont souvent aucun effet pharmacologique au sens strict et sont administrés à des doses extrêmement faibles.

Par ailleurs, les radiopharmaceutiques présentent un problème spécifique qui n'est pas véritablement un effet indésirable (car ne produisant pas de réaction véritablement nocive pour les patients), mais peut être qualifié d'effet inattendu et qui devrait être déclaré aux centres de la pharmacovigilance. Il s'agit des images scintigraphiques "anormales" causées par une modification de la bio distribution du radiopharmaceutiques, liée le plus souvent

à une interaction médicamenteuse gênant l'interprétation des images obtenues.

La déclaration des effets indésirables peut être faite par le radiopharmacien et/ou le médecin en service de médecine nucléaire. La déclaration sera transmise au centre de pharmacovigilance dont l'établissement de santé dépend.

VI. Développement des radiopharmaceutiques et contraintes industrielles[79]

Le développement d'un médicament quel qu'il soit, nécessite un investissement financier et humain important afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché.

L'aspect radiopharmaceutique impose des contraintes techniques, réglementaires et économiques supplémentaires.

Les radiopharmaceutiques sont des produits d'utilisation délicate, d'application limitée et de coûts élevés.

Donc, la décision prise par un industriel d'investir dans des produits à haute valeur ajoutée tels que les radiopharmaceutiques, nécessite une évaluation de l'environnement médical, sécuritaire et réglementaire obligatoire.

**LA PREPARATION DES
MEDICAMENTS
RADIOPHARMACEUTIQUES**

I. Bonnes pratiques de préparation :(6,18,55)

De par leur nature, les médicaments radiopharmaceutiques sont généralement préparés extemporanément, et relèvent de la réglementation des préparations. Ils sont donc préparés selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les Bonnes Pratiques de Préparation (Art. L.5121-1 du CSP, BPP), d'hygiène mais aussi de radioprotection.

De ce fait ,la préparation d'un médicament radiopharmaceutique, qu'il soit de diagnostic ou de thérapie, diffère peu de la préparation d'un médicament classique.

Préalablement à la mise en œuvre d'un traitement ou d'un diagnostic utilisant un radiopharmaceutique, l'unité de radiopharmacie doit s'assurer de disposer du matériel adapté à la manipulation des radionucléides, à la préparation et au contrôle de sa qualité notamment :

- Une enceinte blindée de nature et d'épaisseur adaptée aux rayonnements émis.

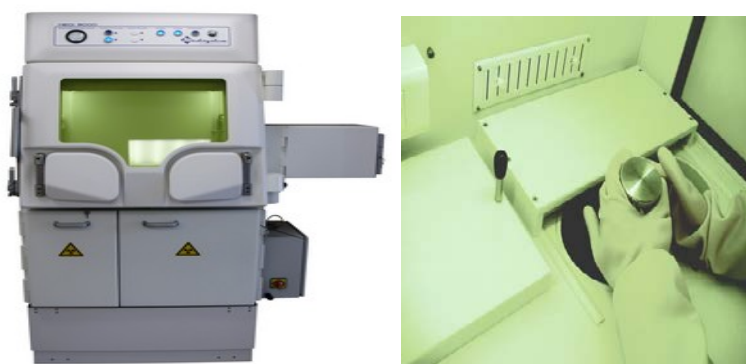


Figure 28 : enceinte blindée [10]

- Un compteur approprié pour la détermination de la pureté radiochimique une fois la préparation est terminée.

- Un détecteur de radioactivité adapté à la mesure de l'élément radioactif pour la recherche de contamination radioactive



Figure 29 : détecteur de radioactivité [10]

Compte tenu des rayonnements auxquels sont soumis les opérateurs, le matériel deradioprotection doit être adapté également:

- Des protège-flacons en matériau composite.



Figure 30 : protège flacon[43]

-Des protège seringues en plomb ou en tungstène .



Figure 31: protège seringue [43]

Ainsi, la plupart des médicaments radiopharmaceutiques sont des produits injectables, donc leur préparation doit se faire dans des zones d'atmosphère contrôlée en surpression.

Pendant la préparation, une alimentation en air filtré doit maintenir en toutes circonstances une pression positive et une circulation d'air supérieure par rapport aux zones voisines de classes inférieures.

La manipulation des radionucléides exige des zones contrôlées placés en dépression par rapport aux autres zones et à l'intérieur de boîtes à gants plombées maintenues elles-mêmes en dépression.

Pour les préparations radiopharmaceutiques en système ouvert, l'utilisation d'une hotte à flux d'air laminaire verticale de classe A est indispensable.

On distingue deux types de préparations en radiopharmacie :

***Conditionnement en dose unitaire** : sont déjà prêts à l'emploi

***Préparations magistrales et/ou hospitalières extemporanées** : permettent d'obtenir des radiopharmaceutiques après un marquage d'une trousse ou des cellules sanguines par un radionucléide de choix

II. Modalités de préparation des radio pharmaceutiques :[28,52]

II.1. Les radiopharmaceutiques sans vecteur:

Les radionucléides peuvent être utilisés seuls sous leurs formes chimiques sont obtenus par :

*Une dissolution d'une cible irradiée.

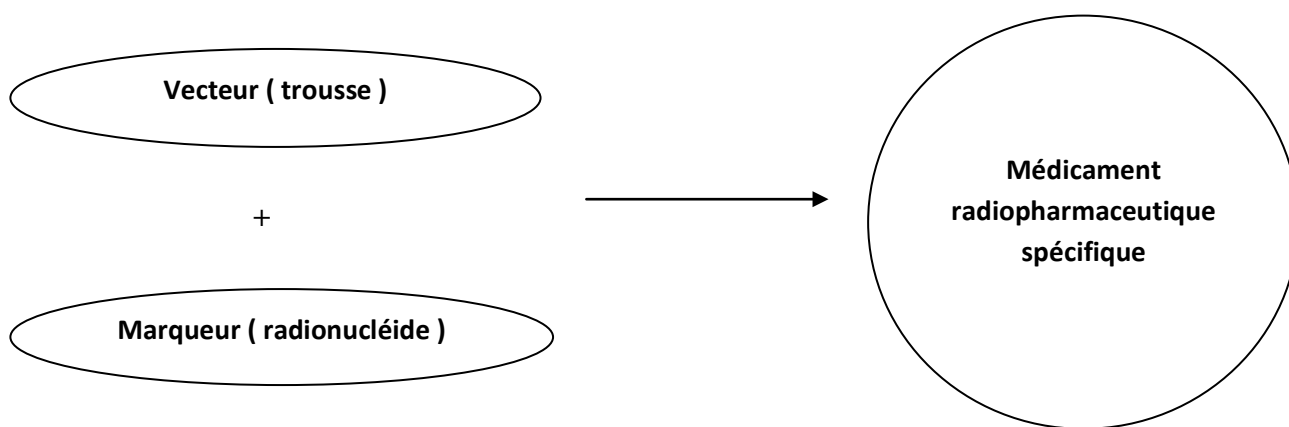
*Ou par une séparation physico chimique (chromatographie, distillation, oxydation/réduction...).

Exemple : Iodure ^{123}I de sodium.
Chlorure de ^{201}Tl (Thalium201).

II.2 . Les radiopharmaceutiques obtenus par radiomarquage

II.2.1. Principe de radiomarquage:

Les médicaments radiopharmaceutiques peuvent être utilisés seul sous une forme chimique simple .Cependant la recherche de médicaments radiopharmaceutiques présentant une affinité spécifique vis-à-vis d'un organe ou d'une pathologie , a conduit à intégrer les radionucléides (marqueur) à des structures organique plus au moins complexe (vecteur) ayant un tropisme particulier pour un organe :



II.2.2.Radiomarquage d'une trousse par un précurseur radioactif[17,28]

La liaison d'un radionucléide à un vecteur peut être obtenue :

II.2.2.1. Par fixation

Cas des halogènes (^{123}I , ^{18}F), qui seront fixés aux ligands par une liaison simple. Ces molécules sont obtenues par synthèse chimique, biosynthèse ou échanges isotopiques :

***Marquage par synthèse chimique :**

Il fait intervenir les procédés de la chimie organique auxquels se surajoutent de la complexité engendrée par la radioactivité.

Exemple: marquage au Carbone 14.

***Marquage par biosynthèse :**

Elle fait appel aux réactions biochimiques normalement engendrées par les microorganismes ou par des réactions enzymatiques qui aboutissent à l'élaboration de molécules biologiques ou métabolites.

***Marquage par échange isotopique :**

L'échange isotopique consiste à substituer dans une molécule appartenant à une espèce chimique donnée, l'un de ces atomes constitutifs par un isotope radioactif correspondant et inversement.

Exemple : Préparation de la 2- ^{18}F -fluoro-2-désoxy-D-glucose (^{18}F -FDG)[30,76]

II.2.2.2. Par complexation[28,96]

Cas de métaux de transition ($^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In) qui impliquent un site de complexation pouvant induire plusieurs liaisons métal-ligand.

Exemple: trousseaux marqués au $^{99\text{m}}\text{Tc}$

II.2.3 Radio marquage cellulaire in vitro[52,58]

Le vecteur des radionucléides peut être un composé plus ou moins complexe, sinon des cellules sanguines du patient : leucocytes, érythrocytes ou thrombocytes.

Les éléments figurés du sang marqués par des médicaments radiopharmaceutiques permettent de réaliser des examens en médecine nucléaire en se basant sur leurs comportements physiologiques.

Le radiomarquage est réalisé in vitro en raison de manque de spécificité des agents marqueurs et nécessite plusieurs étapes de préparations de grande technicité.

Les examens nécessitant des **leucocytes marqués** sont :

*La localisation de foyers infectieux ostéo-articulaire (exemple : infection sur une prothèse).

*Le diagnostic topographique des maladies inflammatoires intestinales.

Exemple: maladie de Crohn .

Les examens nécessitant les **érythrocytes marqués** sont :

- *L'étude de la durée de vie des hématies.
- *La mesure du volume sanguin.
- *La recherche d'hémorragie digestive.
- *L'étude de la fraction d'éjection ventriculaire.

Les examens nécessitant des **plaquettes marquées** sont utilisés dans l'étude de la durée de vie plaquettaire et de leur distribution.

Les marquages cellulaires nécessitent plusieurs étapes de préparations :

Après prélèvement sanguin du patient, les cellules à marquer sont isolées puis incubées en présence du radionucléide. Plusieurs lavages sont ensuite réalisés afin d'éliminer le radionucléide non fixé sur les cellules avant de réinjecter les cellules radiomarquées au patient.

Les cellules sanguines sont marquées avec différents radiopharmaceutiques tels que :

- pour les leucocytes et les polynucléaires : ^{99m}Tc -HMPAO (D, 1-hexa-méthylpropylène amine oxime), l'oxinate d'indium-111 ou le ^{18}F -FDG.
- Pour les érythrocytes : ^{99m}Tc -pyrophosphate d'étain et le ^{51}Cr -chromate de sodium.
- Pour les thrombocytes : ^{111}In -oxinate de sodium.

III. Contrôle qualité des préparations radiopharmaceutiques[52,55,58,88]

Les contrôles de qualité vérifiant la conformité des médicaments radiopharmaceutiques s'effectuent également pour le contrôle de qualité des préparations radiopharmaceutiques.

En pratique courante on note entre autres :

- Identification et mesure de l'activité des radionucléides.
- Caractères organoleptiques, pH, mesure de la pureté radiochimique et de la pureté radionucléidique.

Le temps disponible pour réaliser des contrôles de qualité avant réinjection des produits est très restreint, en raison d'une part, de la courte $T_{1/2}$ des radioisotopes utilisés et d'autre part de la nécessité de conserver la fonctionnalité des cellules marquées. Cependant, quelques contrôles à priori peuvent être rapidement exécutés tels que :

- Le calcul du rendement de marquage (pourcentage de l'activité cellulaire/l'activité totale).
- L'aspect macroscopique homogène de la suspension des cellules radiomarquées.
- La visualisation de la viabilité cellulaire par le test bleu trypan,.

Des contrôles de qualité réalisés sont utiles pour valider la qualité des préparations au cours du temps exemple: évaluation du chimiotactisme des polynucléaires radiomarquées et évaluation de la capacité d'agrégation des plaquettes radiomarquées .



Figure 32 : laboratoire de contrôle

IV. La libération des préparations radiopharmaceutiques[55,69]

La libération de la préparation radiopharmaceutique est effectuée par le radiopharmacien ou par la personne qu'elle aura habilitée à l'effectuer, au vu des données enregistrées dans le dossier de lot de la préparation et toute préparation non conforme est considérée comme un déchet radioactive .



Figure 33 : Local de préparation : 'laboratoire actif

**LA RADIOPHARMACIE ET LA
GESTION DES
RADIOPHARMACEUTIQUES...**

I. Missions de la radiopharmacie et rôle du radiopharmacien :

Les médicaments radiopharmaceutiques sont aujourd'hui gérés dans les établissements de santé par la radiopharmacie, qui fait partie intégrante de la pharmacie à usage interne (PUI)

Les dispositions de la loi s'appliquent aux PUI dont l'étendue des activités est précisée dans l'article **L 595-2 CSP** .

La radiopharmacie donc constitue une activité optionnelle de la PUI, gérée par un radiopharmacien responsable ou un pharmacien qualifié, délégué par le pharmacien gérant la PUI.

Cette unité de la radiopharmacie est étroitement liée à celle de médecine nucléaire, pour divers raisons :

*Les locaux de la radiopharmacie sont intégrés ou très proches du service de médecine nucléaire pour des impératifs de la radioprotection.

*Le personnel, une partie du matériel et des activités sont partagés entre les deux entités.

I.1.Les missions de la radiopharmacie :

Les missions de la radiopharmacie et les interactions médecine nucléaire radiopharmacie doivent être définies clairement et formalisées, dans un objectif consensuel de sécurité et d'efficacité.

I.2.Les activités spécifiques à la radiopharmacie: [56 , 89]

Certaines activités sont gérées exclusivement par la radiopharmacie comme :

*La réception, le stockage et la traçabilité des médicaments radiopharmaceutiques.

*La préparation des radiopharmaceutiques, ainsi que leurs contrôles de qualité et leurs dispensations.

*L'analyse et la validation pharmaceutique des prescriptions individualisées qui doivent être effectuées systématiquement par le radiopharmacien.

*La définition d'une politique de gestion des risques pour s'assurer de la qualité et la sécurité des préparations.

La pratique de ces activités doit être basée sur des référentiels, des procédures et des protocoles rédigés, validés et actualisés selon l'évolution des connaissances et de la législation.

I.3.Les activités à organiser en commun :[56]

Un certain nombre d'activités, même si elles sont gérées en pratique par la radiopharmacie, doit être organisé conjointement par le service de médecine nucléaire par exemple:

*Les commandes des médicaments radiopharmaceutiques doivent être validées par le radiopharmacien et le médecin titulaire de l'autorisation.

*L'analyse technique et financière des offres.

*La mise en place et la validation des procédures de radioprotection, de suivi dosimétrique et de gestion des incidents.

*La définition des règles d'hygiène communes .

I.4.Rôle du radiopharmacien : [41,42]

Dans le cadre de la **loi L 595-2 CSP** le rôle du radiopharmacien doit s'inscrire dans les attributions classiques du pharmacien hospitalier en ce qui concerne la réalisation des préparations radiopharmaceutiques , l'organisation et la surveillance du système de distribution , la diffusion de l'information sur les médicaments et leurs manipulation , et l'organisation de la pharmacovigilance en collaboration avec le corps médical .

II. La gestion de la radiopharmacie[3,56,89]

L'organisation et la gestion de la radiopharmacie est sous la responsabilité d'un pharmacien diplômé en radiopharmacie.

Le radiopharmacien est chargé d'assurer une prestation pharmaceutique axée sur la sécurité et la qualité pour le patient.

Pour la réalisation de ses missions, le radiopharmacien doit définir l'organisation générale de la radiopharmacie qui doit répondre à plusieurs objectifs :

*Organiser le fonctionnement de la radiopharmacie en tenant compte de la réglementation, des obligations professionnelles et des ressources allouées.

*Animer l'équipe impliquée dans la réception, la préparation, le contrôle et la dispensation des radiopharmaceutiques.

*Évaluer l'activité radiopharmaceutique .

II.1. Circuit du MRP [2 ,16 , 40]

Commande :

Les demandes de session de radioéléments artificiel ou de produits en contenant sont rédigés en un formule d'un modèle arrêté par la CIREA elles font l'objet d'un enregistrement obligatoire (entrées et sorties) permettant a tout moment de connaitre l'origine et l'inventaire des produits détenus un relevé trimestriel des acquisitions doit être adressé au secrétariat permanent de la CIREA (**art R.5237-2CSP**) pour les médicaments radiopharmaceutiques inscrits sur la liste 1

des substances vénéneuses , les justificatifs acquisition doivent être gardés au moins 3 ans (**art R 5196 CSP**)

- **Réception et stockage:**

La réception des produits radioactifs et leur dépôt dans leur lieu de stockage doivent être effectués par une personne autorisée . ces produits doivent être détenues par des personnes habilitées (**art R 5234 CSP**) , dans un lieu ou non pas accès aux personnes étrangères aux services (**art R5191 CSP**) et dans un coffre plombé fermant à clé .

Documents :

afin d'assurer la traçabilité des radiopharmaceutiques et d'objectiver les mesures de radioprotection , un certain nombre de registres doivent être tenus à jour et présentés éventuellement aux autorités de contrôle (l'inspection de la pharmacie pour la réglementation des médicaments **OPRI**, pour la réglementation des radioéléments) :

- registre de compatibilité des sources et de gestion des sources (**décret du 2 octobre 1986**)
- registre des déchets et registre de maintenances des matériels de radioprotection (décret du 30 octobre 1981)
- registre des dispensations (ordonnancier)
- Documents regroupant , les procédures , les préparations journalières , les contrôles .

II.2. La gestion en matière d'achat et d'approvisionnement[3 ,18, 89]

Les médicaments radiopharmaceutiques constituent les produits de bases utilisés en médecine nucléaire à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.

En matière de choix de fournisseur, le radiopharmacien doit définir et proposer une politique discutée avec l'équipe de médecine nucléaire.

Dans les mêmes conditions, il doit évaluer techniquement et économiquement la performance des produits en achat.

Le radiopharmacien participe aux commissions d'appels d'offre, ainsi que l'analyse technique (ou analyse qualitative des produits radiopharmaceutiques) et financière des offres.

Après le choix des fournisseurs, les procédures d'achat se fait par des commandes fermes et annuelles et concernent notamment : les générateurs, les troussees froides et les précurseurs.

Ces commandes sont élaborées en fonction de l'activité prévisionnelle du service de médecine nucléaire et en fonction des prescriptions.

Le radiopharmacien doit assurer le flux des documents administratifs, comptables et réglementaires qui permettent de vérifier la conformité par rapport aux règles précédemment établies avec les fournisseurs, le service comptable et le service utilisateur (médecine nucléaire).

En matière d'approvisionnement, la commission des stocks et la programmation des commandes de produits sont réalisées en fonction :

- *Du rythme de production et de leur disponibilité.
- *De leur délai de péremption.
- *Des demandes des services cliniques .
- *Des stocks existants.
- *Du planning des examens scintigraphiques

II.3.La gestion de stock des radiopharmaceutiques[3,89]

Les radiopharmaceutiques ont des spécificités qui reposent sur plusieurs propriétés

- *La limitation du marché , dimensions de lots de fabrication assez restreintes et a faible nombre de fabricants .
- *La limitation de la durée de vie du radiopharmaceutiques.
- *Certains de ces produits relativement longs .

Ces spécificités rendent délicate la livraison. Ce qui nécessite de réaliser des estimations régulières tenant compte des spécificités de chaque fabricant et des besoins du service afin d'optimiser la gestion de ces produits .

II.4.Modalité de dispensation des radiopharmaceutiques[14,16,40,57,89]

L'acte de dispensation doit contribuer à garantir le bon usage des produits radiopharmaceutiques, après en avoir assuré l'approvisionnement, le stockage, la préparation pour certains et le contrôle de qualité.

Toute dispensation ne peut être initiée qu'à partir d'une prescription médicale : "seuls les médecins spécialisés en radio-isotopes ou en médecine nucléaire peuvent administrer à des patients des radioéléments à des fins thérapeutiques ou diagnostics"

Les prescription médicales sont individuelles et permettent la dispensation nominative des radiopharmaceutiques .

La prescription doit comprendre au minimum :

- L'identification du service de médecine nucléaire (nom de prescripteur, numéro de téléphone ou fax auxquels les prescripteurs peuvent être joints...).
- L'identification du malade (nom, prénom, sexe, âge, poids et si nécessaire la taille).
- L'identification du ou des radiopharmaceutiques (DCI, radioélément, forme pharmaceutique, activité, voie d'administration...).
- La signature du médecin prescripteur.

NB : Si l'activité prescrite se situe au-delà de la borne supérieure de l'AMM, le médecin prescripteur, doit le mentionner sur l'ordonnance ou faire référence à un protocole préétabli.

La prescription a pour principal objectif de protéger le patient.

Il s'agit de l'un des moyens pouvant être mis en œuvre pour s'assurer que le patient se voit administrer le bon médicament, à la bonne dose et au bon moment

La dispensation des radiopharmaceutiques doit être réalisée par un radiopharmacien qualifié ou tout personnel placé sous sa responsabilité.

Les médicaments radiopharmaceutiques dispensés sont parfois des spécialités pharmaceutiques prêtes à l'emploi, mais le plus souvent, ce sont des préparations réalisées extemporanément en raison de la brève demi-vie de la plupart des radioéléments employés.

Quelle que soit la forme galénique, tout radiopharmaceutique délivré doit être placé dans un dispositif de protection, répondant aux normes de radioprotection.

Chaque médicament administré doit être enregistré dans le dossier médical du patient en signalant l'activité et l'heure d'administration le site d'injection et le nom de la personne ayant effectué l'administration

II.5. La gestion des déchets radioactifs[3,18,39, 89]

Comme toute activité humaine, les activités nucléaires génèrent des déchets. les déchets radioactifs doivent être séparés des autres déchets hospitaliers, ils sont triés en différents types en fonction de leur nature et de la période des radioéléments qu'ils contiennent :

- **Type 1**: éléments de période très courte inférieure à 6 jours .
- **Type 2**: éléments de période courte , de 6 à 71 jours .
- **Type 3** : éléments de période très longue , supérieure à 71 jours .

Les déchets solides (gants , compresse , récipients) contenant des radioéléments de type 1 et 2 sont recueillis dans des poubelles plombées identifiées avec le type de déchets qu'elles contiennent et stockées dans des locaux de décroissance jusqu'à ce que le niveau de radioactivité soit suffisamment faible pour autoriser leur rejet avec les déchets conventionnels (en général 2 mois pour les déchets de type 1 et 2 ans pour les déchets de type 2)

Les seringues et les aiguilles contaminés sont placés dans des boîtes incinérables , en séparant les émetteurs de période courte des émetteurs de période plus longue , après décroissance et contrôle du niveau de radioactivité , ces boîtes seront traitées comme des déchets hospitaliers classiques .

Les effluents liquides de type 1 et 2 sont dirigés vers un système de cuves de stockage dont la vidange ne peut intervenir qu'après vérification de l'activité volumique des effluents qu'elles contiennent .



Figure 34: plan de gestion interne pour les effluents et déchets radioactifs

Les déchets de type 3 (solide et liquide) sont prises en charge par l'agence nationale pour la gestion des déchets radioactifs **ANDRA** , établissement public indépendant des producteurs de déchets dont le statut et les missions ont été définis dans la loi du 30 décembre 1991.

La gestion de ces déchets radioactifs commence au stade de la conception des installations mettant en œuvre des substances radioactives et se poursuit lors de leur exploitation, avec la nécessité de limiter le volume des déchets produits.

Elle se termine par une élimination des déchets (recyclage ou stockage définitifs), en passant par des étapes d'identification, de tri, de traitement, de conditionnement, de transport et d'entreposage provisoire.

Chaque type de déchets nécessite un traitement et un procédé d'élimination adapté afin de maîtriser les risques radiologiques

Deux paramètres principaux définissant le risque radiologique : d'une part l'activité, qui contribue à la toxicité du déchet et d'autre part la période radioactive, qui est fonction de la décroissance radioactive des radioéléments présents dans les déchets .



Figure 35: poubelle blindée

II .6 .Transport des déchets radioactifs: [75]

Le transport des déchets radioactifs ne peut avoir lieu qu'après l'obtention d'une autorisation de transport officielle .

Lors du transport, les déchets radioactifs doivent être confinés afin d'empêcher leur dispersion compte tenu de la conception et de la résistance de l'emballage, ainsi que de la forme et de l'activité des déchets radioactifs .

Le rayonnement émis par le colis doit être réduit, en signalant cette intensité par une étiquette appropriée.

La charge du véhicule de transport ne doit pas dépasser celle indiquée par le constructeur ou celle permise selon l'état mécanique du véhicule.

LA RADIOPROTECTION

La radioprotection : [3,94]

L'utilisation des rayonnements ionisants au sein des établissements médicaux, notamment en services de médecine nucléaire, s'élargit de plus en plus.

Ceci exige la mise en œuvre d'un certain nombre de procédures, des règles et des moyens de prévention et de surveillance adéquats visant à empêcher et/ou à réduire les effets nocifs des rayonnements ionisants produits.

Actuellement, la radioprotection est devenue un système complexe dont la finalité est d'assurer à tout individu une protection optimale selon son statut par rapport à l'exposition.

La radioprotection nécessite le recrutement de personnel possédant des compétences en radioprotection ainsi que la formation à la radioprotection de tous les intervenants.

D'ailleurs, les objectifs de la radioprotection ne seront atteints que si chaque intervenant, quelque soit sa fonction et son statut, se considère directement et individuellement responsable de sa sûreté radiologique, de sa sécurité et de celle de ceux qui l'entourent.

I. Les principes de la radioprotection : [3,11,89,94]

L'objectif principal de la radioprotection est de fournir un niveau approprié de protection aux êtres humains contre les effets nocifs des rayonnements ionisants.

C'est la raison pour laquelle la commission internationale de protection radiologique (CIPR) fait reposer son système de radioprotection sur 3 principes non hiérarchisés qui s'appliquent simultanément : principe de justification, d'optimisation et de limitation

C'est les principes de base de la protection contre les rayonnements ionisants qui s'appliquent aux expositions professionnelles, du public et des patients.

I.1. Le principe de justification :

Une activité nucléaire ou une intervention ne peut être entreprise ou exercée que si elle est justifiée par les avantages qu'elle procure, notamment en matière sanitaire, sociale, économique ou scientifique, rapportés aux risques inhérents à l'exposition aux rayonnements ionisants auxquels elle est susceptible de soumettre les personnes.

Historiquement, ce principe a d'abord été appliqué à la radioprotection des patients. tout examen non justifié étant interdit- avant d'être étendu à l'ensemble de la radioprotection.

I.2. Le principe d'optimisation :

L'exposition des personnes aux rayonnements ionisants résultant d'une de ces activités ou interventions doit être maintenue au niveau le plus faible qu'il est raisonnablement possible d'atteindre, compte tenu de l'état des techniques, des facteurs économiques et sociaux et, le cas échéant, de l'objectif médical recherché.

Le principe est connu sous le nom de principe ALARA "As Low As Reasonably Achievable",

Historiquement, ce principe d'optimisation a d'abord été appliqué à la radioprotection des travailleurs avant d'être étendu à l'ensemble de la radioprotection.

I.3.Le principe de limitation :

L'exposition d'une personne aux rayonnements ionisants résultant d'une de ces activités ne peut porter la somme des doses reçues au-delà des limites fixées par voie réglementaire, sauf lorsque cette personne est l'objet d'une exposition à des fins médicales ou de recherche biomédicale.

Les expositions induites par les activités nucléaires pour la population générale ou les travailleurs font l'objet de limites strictes.

Dans le cas des expositions médicales, aucune limite stricte de dose n'est fixée dans la mesure où cette exposition à caractère volontaire est justifiée par le bénéfice attendu en termes de santé par la personne exposée.

II.La radioprotection du personnel de médecine nucléaire : [16,42]

Le personnel de médecine nucléaire est soumis à deux risques un risque d'exposition externe et interne et de ce fait un risque de contamination radioactive externe et interne

II.1La nature des risques encourus par les travailleurs :

***Exposition externe :**

Au cours d'une manipulation d'une source radioactive exemple

- *Déballage du matériel radioactif.
- *Stockage et transport interne des sources.
- *Préparation des produits radiopharmaceutiques.
- *Examen et soin du patient injecté.
- *Manipulation de déchets radioactifs.

il s'agit surtout d'une exposition des mains et des doigts de l'opérateur,

En présence d'un patient auquel on a administré un médicament radio pharmaceutique, il s'agit plutôt d'une exposition corps- entier

***Exposition interne :**

Elle est possible lorsque des substances radioactives se trouvent à l'intérieur de l'organisme. Celles-ci provoquent une irradiation interne.

L'exposition interne dure tant que les substances radioactives demeurent dans le corps. Elle diminue avec le temps en fonction de la décroissance radioactive des radioéléments incorporés et de leur élimination naturelle par excrétion.

Exemples :

- *Inhalation des substances radioactives dans l'air (131I, 123I) ;
- *Ingestion des produits contaminés.
- *Pénétration transcutanée d'une contamination externe, lors d'un examen médical.

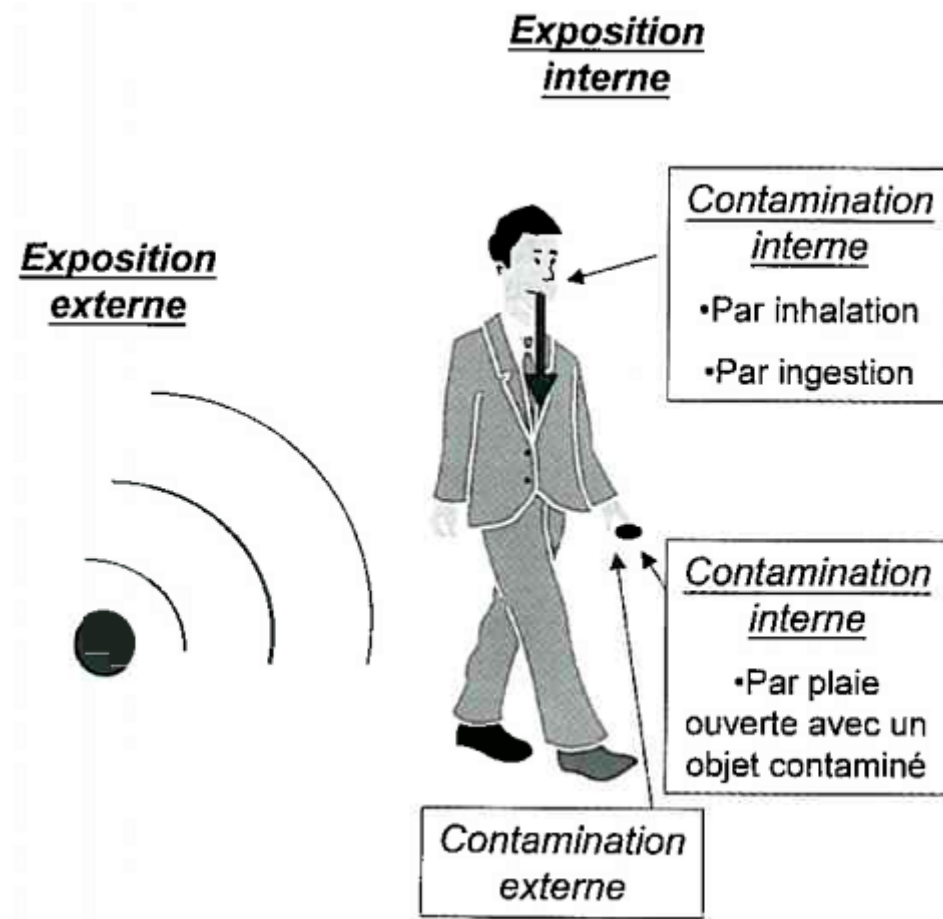


Figure 36: Nature des risques liés à l'utilisation des rayonnements ionisants en médecine nucléaire[52]

II.2. Classification des travailleurs:[1,11,94]

Même si des risques existent pour l'ensemble du personnel en service de médecine nucléaire et dans les établissements radiopharmaceutiques, leur importance et leur nature est en fonction du poste de travail.

En fonction du niveau d'exposition, les travailleurs sont classés en deux catégories:

***Catégorie A** : pour les travailleurs susceptibles de recevoir une dose supérieure ou égale aux trois dixièmes des limites annuelles autorisées.

***Catégorie B** : concerne les travailleurs susceptibles de recevoir une dose comprise entre les 1/10 et les 3/10 des limites annuelles autorisées.

Les mesures de l'exposition :

- La mesure de l'exposition externe : fait appel à deux types de matériel :

***Le dosimètre :**

Individuel, obligatoire pour le personnel de catégorie A, permet de connaître la dose absorbée par la personne qui le porte :

- Soit de façon immédiate avec un dosimètre opérationnel qui donne la mesure du débit de dose en temps réel et de la dose intégrée sur une période de temps donnée, il est obligatoire également pour toute personne qui entre en zone contrôlée.
- Soit de façon différée avec un film dosimétrique c'est un film photographique partiellement entouré d'écrans renouvelé chaque mois ou trimestre permettant de connaître la dose absorbée durant la période ou il a été porté soit au niveau du thorax pour évaluer la dose corps entier soit au niveau du poignet pour la dose poignet.

***Le débimètre :**

La babyline permet une dosimétrie instantanée il indique le débit de dose en un point donné et permet d'évaluer les débits de dose absorbés au niveau de la peau ou des tissus profonds.

- **La mesure de la contamination interne:** elle varie selon le radionucléide utilisé

***L'anthropogammamétrie :**

Permet, par le comptage externe du corps ou d'une partie du corps de détecter quantifier les rayonnements émis par l'organisme et donc d'identifier le ou les radionucléides contaminants.

Elle est uniquement utilisable pour les émetteurs X et gamma

***La radio toxicologie des urines :**

se fait sur un recueil des urines de 24 h , permet de mettre en évidence et quantifier une émission de rayonnements et donc une contamination interne , particulièrement par des émetteurs alpha ou bêta, qui ne peut être détectée par comptage externe du corps entier.

-limites de dose pour les irradiations externe et interne :[22]**Limite de dose :**

valeurs maximales de référence pour les doses résultant de l'exposition des travailleurs , des apprentis et des étudiants , ainsi que les autres personnes du public , aux rayonnements ionisants ala somme des doses concernées résultants des sources externes de rayonnement pendant la période spécifiée et des doses engagées sur cinquante années par suite des incorporations pendant la même période .

La dose efficace :

exprimée en sievert (Sv) est la somme des doses équivalentes pondérées , délivrées aux différents tissus et organes du corps par l'irradiation interne et externe .

Organes ou tissus exposés	Limites d'exposition pour		
	Travailleurs A	Travailleurs B	Autres travailleurs et public
Organisme entier Dose profonde	100mSv / 5ans Max:50mSv / an	30mSv/5ans Max : 15mSv/an	1mSv/an
peau	500mSv /an	150mSv/an	50mSv/an
crystallin	150mSv/an	45mSv/an	15mSv/an
Extrémités (mains , pieds , avant bras , chevilles)	500mSv/an	150mSv/an	50mSv/an

Tableau 5 : limites d'exposition

Les limites d'exposition ne prennent pas en compte :

- Les expositions d'individus pour des besoins de diagnostic et de traitements médicaux qu'ils subissent .
- Les expositions d'urgence
- Les expositions dues a des sources naturelles sauf les expositions en milieu de travail
- Les expositions de volontaires participants a des programmes de recherche médicale et biomédicale .

La population dans son ensemble doit avoir un niveau d'exposition le plus faible qu'il est raisonnablement possible d'atteindre

Pour les femmes enceintes : dès déclaration , la dose doit être la plus faible possible , comme pour le public . la dose équivalente du fœtus ne doit pas dépasser 1mSv pendant le reste de la grossesse.

Les femmes allaitantes ne doivent pas être affectées a des travaux comportant un risque de contamination radioactive .

II.3. Les mesures prises pour la radioprotection des travailleurs :[98]

L'exposition des personnes aux rayonnements ionisants doit être maintenue à un niveau le plus bas qu'il est raisonnablement possible d'atteindre en application du principe d'optimisation.

Le chef d'établissement doit prendre les mesures nécessaires pour assurer la prévention des accidents du travail et faire appliquer les mesures de prévention nécessaires à la radioprotection de son personnel

II.3.1. Différents acteurs de la radioprotection professionnelle : [11,89,94]

L'exploitant : titulaire de l'autorisation

Responsabilité et obligation de l'exploitant titulaire de l'autorisation .

Le chef de l'établissement prend les mesures générales administratives et techniques nécessaires pour assurer la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles. Ses responsabilités peuvent être listées ci-après :

- Il réalise les évaluations des risques et les analyses des postes de travail.
- Il effectue le classement des travailleurs.
- Il délimite les zones contrôlées et surveillées.
- Il réalise la signalisation des sources
- Il participe à la protection des travailleurs en définissant les moyens de protection collective et individuelle.
- Il met en place une surveillance de l'exposition individuelle.
- Il prend en charge les examens médicaux demandés par le médecin de travail.
- Il veille à l'application du règlement intérieur.
- Il est responsable de la radioprotection....

Le médecin du travail :

- Il assure la surveillance médicale du personnel exposé.
- Il remet une attestation médicale d'aptitude et tient à jour le dossier médical spécial.
- Il donne un avis sur le classement des travailleurs.
- Il remet aux travailleurs une carte individuelle de suivi médical.
- Il assure un contrôle des postes de travail.
- Il participe à la formation et à l'information des travailleurs.
- Il donne un avis sur le choix des équipements de protection individuelle (EPI) et détermine la durée maximale de leur port de manière ininterrompue.

La Personne Compétente en Radioprotection : (PCR)

La PCR est désignée par l'employeur, qui doit lui donner les moyens nécessaires à l'exécution de ses missions (temps, moyens de contrôle...). Elle Nommée par le chef de l'établissement .

La PCR est titulaire d'un certificat, délivré à l'issue d'une formation à la radioprotection, dispensée par des personnes dont la qualification est certifiée par des organismes accrédités.

- Elle définit les objectifs collectifs et individuels de dose pour les opérations prévues sous la responsabilité de l'employeur.
- Elle effectue les contrôles techniques de radioprotection.
- Elle réalise un suivi des résultats des dosimétries actives.
- Elle participe à la gestion des situations d'urgences.
- Elle participe à la formation des travailleurs.
- Elle participe à la délimitation des zones, classification du personnel

La Personne Spécialisée en Radiophysique Médicale : (PSRPM)

La PSRPM, aussi appelée radiophysicien ou physicien médical, elle assure que les équipements, les données et les procédés de calcul utilisés pour déterminer et délivrer les doses et les activités administrées au patient dans les procédures d'exposition aux rayonnements ionisants sont appropriés.

En médecine nucléaire, elle contribue à l'élaboration des conseils donnés en vue de limiter l'exposition des patients, de leur entourage, du public et les éventuelles atteintes à l'environnement .

II.3.2 .La surveillance médicale des travailleurs exposés aux RI : [3,89,94]

***La visite initiale :**

Elle a pour but de déterminer l'aptitude, en recherchant les contres indications éventuelles à l'exposition chronique aux rayonnements. S'agissant d'exposition externe, ce seront essentiellement des affections hématologiques et des opacités cristalliniennes.

Outre les antécédents familiaux et personnels, l'interrogatoire recherche d'éventuelles affections ou prise de médicaments pouvant avoir un effet sur la lignée sanguine. Un examen clinique général et un examen hématologique seront pratiqués à titre des examens de référence.

Lors de cette première visite, le travailleur est informé des risques de l'exposition aux rayonnements ionisants, avec une mention particulière, pour le personnel féminin (en cas de grossesse, il est nécessaire de déclarer afin de prendre les mesures de protection optimale).

*** Le dossier médical :**

Il est constitué par le médecin du travail pour chaque travailleur exposé, il comporte :

- Le double de la fiche d'exposition rédigée par l'employeur, mentionnant la nature des RI auxquels est exposé le travailleur.
- Les dates et les résultats de la dosimétrie de l'exposition individuelle aux RI.
- Les dates et les résultats des examens médicaux complémentaires.

Les dossiers médicaux devraient être confidentiels et conservés selon les modalités approuvées par l'organisme de réglementation. Il doit être conservé 50 ans après la fin de la période d'exposition.

***Des visites périodiques :**

Chaque travailleur exposé aux rayonnements ionisants (catégorie A ou B) doit bénéficier d'une visite annuelle d'aptitude.

Les examens complémentaires ne sont pas obligatoires au cours de cette visite. Ils seront demandés par le médecin de travail en cas d'anomalie clinique ou de pathologie intercurrente.

Cette visite est consignée sur la carte individuelle de suivi médical.

*Formation et information des travailleurs :

Les travailleurs susceptibles d'intervenir en zone surveillée ou en zone contrôlée doivent bénéficier d'une formation à la radioprotection organisée par le chef d'établissement.

Cette formation porte sur les risques liés à l'exposition aux rayonnements ionisants, les procédures générales de la radioprotection, ainsi que sur les règles de prévention et de protection applicables.

La formation doit être renouvelée périodiquement et au moins une fois tous les 3 ans. Et chaque fois que nécessaire (nouvelle affectation, mise en oeuvre de nouvelles techniques...).

III. Radioprotection des lieux de travail :

III.1.L'aménagement des locaux : [64,56,89]

Le danger radioactif est lié principalement à la présence des sources radioactives (générateurs ou substances radioactives).

Le risque "rayonnements ionisants" étant invisible et impalpable, le repérage rigoureux des zones à risque d'exposition et des sources revêt une importance particulière.

La délimitation des zones, définies en fonction de l'exposition potentielle aux rayonnements ionisants, permet de hiérarchiser les niveaux d'exposition .

Les locaux où sont manipulés les radiopharmaceutiques doivent être individualisés des locaux ordinaires,

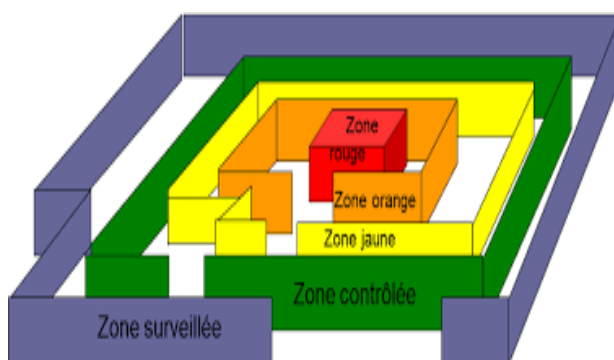


Figure 37 :le zonage radiologique[64]

Zone contrôlée: regroupe tous les lieux où l'exposition du personnel est susceptible, dans les conditions normales de travail, de dépasser 3/10 de l'une des limites annuelles d'exposition fixées pour les travailleurs exposés. Elle comprend notamment le laboratoire de préparation et de contrôle, la salle d'injection, la salle d'attente.

Zone surveillée: regroupe tous les lieux où l'exposition du personnel est susceptible, dans les conditions normales de travail, de dépasser un dixième de l'une des limites annuelles d'exposition fixées pour les travailleurs exposés. Elle est contiguë à la zone contrôlée .

L'accès à ces locaux doit être réglementé par un panneau comportant le trèfle indiquant la présence des rayonnements ionisants.

Les panneaux appropriés à la désignation de délimitation des zones sous RI, sont conformes aux dispositions suivantes

- a. Gris bleu pour la zone surveillée.
- b. Vert pour la zone contrôlée.
- c. Jaune et orange pour les zones spécialement réglementées.
- d. Rouge pour la zone interdite

Ces locaux doivent être séparés par des locaux ordinaires (sas vestiaire) pour le personnel, avec séparation des vêtements de ville et de travail.

III.2 . Le contrôle de l'ambiance des lieux de travail: [89,94]

Le contrôle des lieux de travail désigne notamment la surveillance de contamination des locaux, des surfaces et la contamination atmosphérique, dont le but de s'assurer de l'efficacité de l'organisation et des dispositions techniques mises en place dans l'établissement .

A ce titre, chaque unité de travail doit avoir des détecteurs de rayonnements (débitmètres et contaminationmètres) adaptés aux sources radioactives utilisées.

Des contrôles techniques d'ambiance doivent être réalisés afin d'évaluer l'exposition interne ou externe de personnel en poste dans les zones surveillées ou contrôlées :

En cas de risque d'exposition externe, le contrôle peut être exercé à l'aide de détecteurs fixes ou mobiles. Les techniques doivent permettre l'évaluation du débit d'équivalent de dose.

En cas de risque d'exposition interne, le contrôle peut être exercé sur la contamination du lieu de travail et de l'atmosphère :

*Vérification de l'absence de contamination radioactive à l'aide de détecteurs adaptés aux rayonnements en cause et si une contamination est mise en évidence, un prélèvement sur frottis, puis si possible une identification du radioélément.

Ces contrôles doivent avoir lieu au niveau des surfaces de travail, des enceintes de stockage, des locaux de travail et de stockage.

*Vérification de l'absence de contamination radioactive de l'atmosphère, par des poussières radioactives, effectuée par prélèvement sur filtre. Le prélèvement doit porter au moins sur une journée de travail et 10 m³ d'air filtré.

Les contrôles techniques d'ambiance sont effectués par la personne compétente en radioprotection (au moins une fois par mois) ou par un organisme agréé (au moins une fois par an).

IV. La radioprotection des patients et de leur entourage:[3]

La radioprotection des patients est basée sur deux principes : principe de justification et principe d'optimisation.

Ces deux principes engendrent un certain nombre de règles pratiques pour lesquelles le radiopharmacien intervient :

- Les activités à administration doivent être évaluées pour chaque patient en tenant compte notamment de facteurs individuels (âge, taille, poids), physiologiques (grossesse, allaitement), pathologiques (IR, ...).
- Une protection préalable de certains organes sensibles doit être effectuée chaque fois que nécessaire.
- Des contrôles de qualité peuvent être effectués sur les radiopharmaceutiques avant leur administration au patient afin de s'assurer de leur qualité et de l'absence d'impuretés préjudiciables sur le plan dosimétrique.
- Les appareils utilisés pour la mesure des activités doivent être tenus en bon état de fonctionnement et doivent faire l'objet d'étalonnage et de contrôle périodique.

En ce qui concerne la protection de l'entourage des patients, d'autres règles pratiques peuvent être citées :

- L'existence de deux salles d'attente pour les patients avant et après l'administration du radiopharmaceutique. L'accès à ces dernières est interdit aux personnes de l'entourage.
- Séjour obligatoire du patient à l'hôpital de quelques heures pour un examen à visée diagnostique et de plusieurs jours dans des chambres protégées pour un traitement thérapeutique.
- Le patient est informé des risques d'exposition ou de contamination qu'il fait courir à son entourage et des conseils pratiques lui sont dispensés.

V. La radioprotection de l'environnement :

Il s'agit essentiellement des problèmes liés à l'élimination des déchets radioactifs (déjà traitées dans la partie précédente).

CONCLUSION

Les produits radiopharmaceutiques sont des médicaments dont l'utilisation s'élargit de plus en plus dans les services de médecine nucléaire à des fins diagnostiques et thérapeutiques.

En raison des rayonnements qu'ils émettent et qui peuvent être nocifs pour l'homme et l'environnement, leur manipulation est soumise à une réglementation rigoureuse et qui doit être ionisantes.

En Algérie, le cadre juridique concernant les radiopharmaceutiques n'a cessé d'évoluer : des textes de loi sont actuellement en projet et d'autres sont en cours de reconstruction.

Les radiopharmaceutiques sont des produits qui cumulent à la fois les contraintes du domaine pharmaceutique et celles du domaine nucléaire.

Des contraintes essentiellement liées aux brèves périodes physiques des radionucléides, aux coûts élevés des radiopharmaceutiques et au nombre limité des infrastructures radiopharmaceutiques.

Ces contraintes compliquent la mise en œuvre des radiopharmaceutiques, leur logistique et encore plus leur distribution. Par conséquent, elles limitent l'accessibilité des patients aux traitements.

Cependant, un nombre non négligeable des molécules prometteuses et des traceurs est mis à la disposition des médecins et des patients soit à destination de diagnostics et/ou de thérapie.

Les contraintes liées aux patients sont effectivement rendues au manque d'équipement, au nombre réduit des centres radiologiques publics et privés et du personnel. Les malades se voient le plus souvent proposés une autre alternative.

Quant aux pharmaciens et plus particulièrement les radiopharmaciens, ils doivent être perçus comme les garants de la sécurité et de la qualité des médicaments radiopharmaceutiques administrés aux patients.

Les technologies liées aux radiopharmaceutiques sont promises à un bel avenir mais des progrès restent à assurer dans ce domaine nécessitant d'importants investissements au niveau des infrastructures, des équipements, des locaux et du personnel.