

**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**

**Mémoire de fin d'études**

**Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie**

**Session : septembre 2020**

# ***MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES***

**Présenté par :**

❖ **LEZAR HALLA**

❖ **SEGHIRIA NOR EL HOUDA**

**Encadré par :**

**Dr. A.BOUCHEKCHOUKH : Maître-assistant en chimie minérale**

**Devant le jury :**

**Président : Dr. H.IMOUDACHE : Maître-assistant en chimie minérale**

**Examineur : Dr. S.ARIES : Maître-assistant en chimie minérale**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

فَالسُّبْحَانَكَ يَا أَعْلَمُ النَّاسِ  
إِنِّي أَنَا الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

صَلَّى اللَّهُ الْعَظِيمُ

## **REMERCIEMENTS**

*La réalisation de ce mémoire a été possible grâce à la collaboration de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner toute notre gratitude.*

*Tout d'abord, nous tenons à remercier ALLAH, de nous avoir donné la santé, la volonté, la patience et la force pour affronter les difficultés durant six ans d'études et l'achèvement de ce modeste travail.*

*Nous tenons à exprimer toutes nos reconnaissances à notre encadreur, Dr. A. BOUCHEKCHOUKH, pour le temps qu'elle a consacré afin de nous apporter les outils indispensables à la conduite de cette recherche, pour sa patience et surtout ses judicieux conseils, malgré ses occupations.*

*Un grand merci à nos professeurs de l'université de SAAD DAHLEB\_BLIDA\_ de nous avoir fait profiter de leur expérience scientifique et pour les précieux enseignements et conseils qu'ils nous ont prodigués tout au long de notre scolarité.*

*Nous tenons à remercier avec respect les membres de jury Dr. H. IMOUDACHE et Dr. S. ARIES d'avoir accepté d'examiner notre projet de fin d'études malgré la situation actuelle.*

*Mes sincères et respectueux remerciements s'adressent à Dr. O. BENAZIZ : chef de département de pharmacie.*

*Tout spécialement, on remercie nos familles dont les encouragements de toutes qualités ont permis dans le bon sens l'avancement de nos travaux D'études.*

*Enfin, Nous tenons à remercier également tous les étudiants de promo 2020, toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

# DEDICACES

*Je dédie ce travail :*

*A ma famille, elle qui m'a doté d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui :*

*Particulièrement à mes parents, qui n'ont jamais cessé, de formuler des prières à mon égard, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.*

*A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, à toi mon père « **OMAR** ».*

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur, ma mère « **YAMINA** ».*

*Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices. Puisse dieu, le très haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie, je vous aime.*

*A mes frères, **SAID** « que dieu lui garde dans son vaste paradis », **MBAREK**, **SMAIN**, **MHAMMED**, **MANSOUR**, **MOUHAMED**, **MAHFOD** et mes sœurs, **MAHDJOUBA**, **RABEA**, **WAHIBA**, qui m'ont aidé et supporté dans les moments difficiles, pour l'amour qu'ils me réservent, je leurs souhaite une vie pleine du bonheur.*

*A mon soutien moral et source de joie et de bonheur, mon mari **ABDELKRIM**, pour l'encouragement et l'aide qu'il m'a toujours accordé.*

*A ma chère grand-mère que j'adore*

*A mes tantes, mes cousins et mes cousines, pour leurs conseils précieux tout au long de mes études.*

*A mon binôme « **HALA** », à mes amis, au nom de l'amitié qui nous réunit, et au nom de nos souvenirs inoubliables.*

*A tous ceux qui me sont chers.*

*NOUR EL HOUDA*

# DEDICACES

*Je dédie cette thèse à :*

*Mon cher papa **Mohammed**, permet-moi de t'exprimer mon grand amour, mon attachement et ma plus haute considération pour ta personne. Je suis très fière d'être ta fille et de pouvoir enfin réaliser, ce que tu as tant espéré et attendu de moi. Tu n'as jamais cessé de nous encourager et nous aider à choisir le chemin de la réussite. Ta patience, ta bonne volonté, tes conseils précieux ainsi que ta confiance en moi ont été pour beaucoup dans ma réussite. J'espère que tu trouveras, dans ce modeste travail, le fruit de tes sacrifices ainsi que l'expression de ma profonde affection et ma vive reconnaissance. Que Dieu te protège et te garde.*

*Ma Chère maman **Farida**, Si Dieu a mis le paradis sous les pieds des mères, ce n'est pas pour rien. Affable, honorable, aimable : tu présentes 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. 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 cher mari **Hichem**, Merci d'être comme tu es. Pour tout l'encouragement et le respect que tu m'as offert, Je te dédis ce travail, j'espère te combler et te rendre toujours heureux. Que dieu réunisse nos chemins.*

*Mes meilleurs frères, **Aimene** et **Abd El Djebar**, pour leur appui et leur encouragement. Et mes belles sœurs, **Nour**, **Romaïssa** et la plus gentille dans le monde **Nada**, pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.  
Que dieu nous garde toujours soudés.*

*A mes tantes, mes oncles, mes cousins et mes cousines, pour leur soutien tout au long de mon parcours d'études.*

*A toute ma famille, merci d'être toujours là pour moi.*

*A mon maître de primaire **Habib Mohammed**, je vous souhaite une vie pleine du bonheur.*

*A mon cher binôme « **Nour** », à mes amis, au nom de l'amitié qui nous réunit, et au nom de nos souvenirs inoubliables.*

*Je vous aime **Halla**.*

# Table des matières

|  |            |
|--|------------|
| <b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>                               | <b>I</b>   |
| <b>LISTE DES FIGURES.....</b>                                    | <b>II</b>  |
| <b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>                                   | <b>III</b> |
| <b>LISTE DES ANNEXES.....</b>                                    | <b>IV</b>  |
| <b>INTRODUCTION.....</b>   | <b>01</b>  |
| <b>CHAPITRE I : MEDECINE NUCLEAIRE ET RADIOPROTECTION</b>        |            |
| <b>I. Médecine nucléaire.....</b>                                | <b>02</b>  |
| I.1. Définition.....   | 02         |
| I.2. Histoire de la médecine nucléaire.....                      | 02         |
| <b>II. Rappels sur la radioactivité.....</b>                     | <b>03</b>  |
| II.1. Définition.....  | 03         |
| II.2. Généralités sur l'atome.....                               | 04         |
| II.3. La désintégration.....                                     | 06         |
| II.3.1. La désintégration $\alpha$ .....                         | 06         |
| II.3.2. La désintégration $\beta^+$ .....                        | 07         |
| II.3.3. La capture électronique.....                             | 07         |
| II.3.4. La désintégration $\beta^-$ .....                        | 07         |
| II.3.5. La désintégration $\gamma$ .....                         | 08         |
| II.4. Unités de mesure.....                                      | 09         |
| II.5. Loi de décroissance radioactive.....                       | 11         |
| II.5.1. La période radioactive.....                              | 12         |
| II.5.2. L'activité radiologique.....                             | 12         |
| II.6. La radioactivité de la nature à la production l'homme..... | 12         |
| II.6.1. L'origine naturelle.....                                 | 12         |
| II.6.2. L'origine humaine.....                                   | 13         |
| II.7.Effets de la radioactivité.....                             | 14         |
| <b>III. La radioprotection.....</b>                              | <b>14</b>  |
| III.1. Définition.....   | 14         |
| III.2. Contamination radioactive.....                            | 15         |
| III.2.1. Définition.....   | 15         |
| III.2.2. Conséquences de cette contamination.....                | 18         |
| III.2.2.1. Radiolyse de l'eau.....                               | 19         |
| III.2.2.2. Effet biologique sur l'ADN.....                       | 19         |
| III.2.2.3. Effet tissulaire.....                                 | 21         |
| III.2.2.4. Effet pathologique.....                               | 21         |
| III.2.2.5. Risques génétiques.....                               | 22         |
| III.3. Les principes de la radioprotection.....                  | 22         |

|   |    |
|---|----|
| III.3.1. La justification.....                                      | 23 |
| III.3.2. L'optimisation.....  | 23 |
| III.3.3. La limitation.....   | 24 |
| III.3.4. Valeurs limites d'exposition.....                          | 24 |
| III.4. Grandeurs utilisées.....                                     | 25 |
| III.4.1. La dose absorbée.....                                      | 25 |
| III.4.2. La dose équivalente.....                                   | 25 |
| III.4.3. La dose efficace.....                                      | 26 |
| III.5. Moyens de radioprotection.....                               | 26 |
| III.5.1. Protection contre l'exposition externe.....                | 26 |
| III.5.2. Protection contre l'exposition interne.....                | 27 |
| III.5.3. Protection contre la contamination corporelle externe..... | 28 |
| III.6. Conduite à tenir en cas de contamination.....                | 29 |
| III.6.1. Pour la personne contaminée.....                           | 29 |
| III.6.2. Pour les autres membres du personnel.....                  | 30 |

## CHAPITRE II : ETUDE DES MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES

|   |           |
|---|-----------|
| <b>I. La radiopharmacie.....</b>  | <b>31</b> |
| I.1. Définition de la radiopharmacie.....                                     | 31        |
| I.2. Réglementation liée à l'installation d'un service de radiopharmacie..... | 31        |
| I.2.1. Réglementation liée aux locaux et équipements.....                     | 32        |
| I.2.2. Réglementation liée au personnel.....                                  | 36        |
| <b>II. Le médicament radiopharmaceutique.....</b>                             | <b>38</b> |
| II.1. Définition et législations.....   | 38        |
| II.2. Catégories des médicaments radiopharmaceutiques.....                    | 41        |
| II.2.1. Les spécialités radiopharmaceutiques.....                             | 41        |
| II.2.2. Les préparations radiopharmaceutiques.....                            | 43        |
| II.3. Applications des radiopharmaceutiques.....                              | 47        |
| II.3.1. Applications en diagnostic.....                                       | 48        |
| II.3.2. Applications en thérapie.....   | 50        |
| <b>III. Circuit des médicaments radiopharmaceutiques.....</b>                 | <b>51</b> |
| III.1. Déroulement du circuit des MRP.....                                    | 51        |
| III.1.1. Prescription médicale.....   | 51        |
| III.1.2. Commande, réception et stockage.....                                 | 52        |
| III.1.3. Préparation et dispensation des MRP.....                             | 53        |
| III.1.4. Transport et administration.....                                     | 55        |
| III.1.5. Gestion des déchets.....   | 56        |
| <b>IV. Le rôle du pharmacien dans la radiopharmacie.....</b>                  | <b>57</b> |

## **CHAPITRE III : FABRICATION DES MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUE**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>I. La production industrielle des radiopharmaceutiques.....</b>         | <b>59</b> |
| I.1. Contexte réglementaire.....   | 59        |
| I.2. Les bonnes pratiques de fabrication des radiopharmaceutiques.....     | 59        |
| I.2.1. Le personnel.....   | 60        |
| I.2.2. Locaux et matériel.....   | 60        |
| I.2.3. La production.....  | 60        |
| I.3. La production industrielle des radionucléides.....                    | 61        |
| I.3.1. Production d'un radionucléide à l'aide d'un réacteur nucléaire..... | 61        |
| I.3.2. Produits de cyclotron.....  | 62        |
| I.3.3. L'obtention d'un radionucléide par fission nucléaire.....           | 63        |
| I.3.4. Générateurs d'isotopes à vie courte.....                            | 63        |
| I.4. La production des molécules vectrices.....                            | 63        |
| I.5. Modalités de fabrication des radiopharmaceutiques.....                | 64        |
| I.5.1. Les matières premières.....   | 64        |
| I.5.2. Les modes de fabrication.....                                       | 64        |
| <b>II. Les contrôles de qualité mis en œuvre pour les MRP.....</b>         | <b>65</b> |
| II.1. Contrôles galéniques.....  | 66        |
| II.2. Contrôles physiques.....   | 68        |
| II.3. Contrôles chimiques.....   | 73        |
| II.4. Contrôles biologiques.....   | 79        |
| <b>III. Conduite à tenir en cas de non-conformité.....</b>                 | <b>82</b> |
| <b>CONCLUSION.....</b>   | <b>83</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE</b>   |           |
| <b>ANNEXES</b>   |           |
| <b>RESUME</b>  |           |

## *Liste des abréviations*

---

- ADN** : Acide Désoxyribo Nucléique.
- AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de santé.
- ALARA**: As Low As Reasonably Achievable.
- AMM** : Autorisation de mise sur le marché.
- ANSM**: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
- ASN** : Autorité de Sûreté Nucléaire.
- BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication.
- BPP** : Bonnes Pratiques de Préparation.
- Bq** : Becquerel.
- CCM** : Chromatographie sur couche mince.
- CHMP**: Comité des médicaments à usage humain.
- CNRP** : Centre national de radioprotection.
- CQ** : contrôle de qualité.
- CSP** : Code de la santé public.
- CRNA** : Centre de Recherche Nucléaire Algérien.
- DASRI** : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux.
- DESC** : diplôme des études spécialisées complémentaires.
- EMEA** : Association Européenne de Médecine Nucléaire.
- FDA** : Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux.
- HAS** : Haute Autorité de Santé.
- HPLC** : Chromatographie liquide à haute performance.
- HPTLC**: High-Performance Thin-Layer Chromatography.
- ICH** : Conseil International d'Harmonisation.
- IRSN** : Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire.
- ISO** : International Organization for Standardisation (organisation internationale de normalisation).
- LAL** : Lysat de limule.
- MIBG**: Méta-iodo-benzyl-guanidine.
- MN** : Médecine Nucléaire.

## *Liste des abréviations*

---

**MRP** : Médicament Radio-Pharmaceutique.

**PPH** : Préparateurs en pharmacie hospitalière.

**PRN** : Pureté radionucléidique.

**PRC** : Pureté radiochimique.

**PUI** : Pharmacie à Usage Intérieur.

**Rb<sup>87</sup>** : Rubidium 87.

**RCP** : Résumé des caractéristiques du produit.

**Rf** : Rétention frontale.

**RPD** : Radiopharmaceuticals drugs

**TEP** : Tomographie par Emission de Positons.

**TLE** : Transfert linéique d'énergie.

**TLC** : Thin Layer Chromatography.

**ZAC** : Zones d'atmosphère contrôlée.

## *Liste des figures*

---

|   |    |
|---|----|
| <b>Figure 01</b> : Structure de l'atome.....  | 4  |
| <b>Figure 02</b> : Les isotopes de l'hydrogène.....   | 5  |
| <b>Figure 03</b> : Diagramme de stabilité.....  | 6  |
| <b>Figure 04</b> : Schéma d'une conversion interne.....   | 8  |
| <b>Figure 05</b> : Les types de désintégrations radioactifs.....  | 8. |
| <b>Figure 06</b> : Le pouvoir de pénétration des rayonnements ionisants.....                                      | 9  |
| <b>Figure 07</b> : Loi de décroissance radioactive.....   | 11 |
| <b>Figure 08</b> : Les modes d'exposition radioactive.....  | 17 |
| <b>Figure 09</b> : Sources d'exposition naturelle aux rayonnements ionisants.....                                 | 18 |
| <b>Figure 10</b> : Mécanisme de radiolyse de l'eau.....   | 19 |
| <b>Figure 11</b> : Altérations possibles de l'ADN consécutives à une exposition à des rayonnements ionisants..... | 20 |
| <b>Figure 12</b> : Principes de protection contre l'exposition externe. ....                                      | 27 |
| <b>Figure 13</b> : Méthode de retrait des gants.....  | 29 |
| <b>Figure 14</b> : Schéma d'un activimètre.....   | 34 |
| <b>Figure 15</b> : Composition d'un médicament radiopharmaceutique.....   | 39 |
| <b>Figure 16</b> : Schéma des médicaments radiopharmaceutiques.....   | 41 |
| <b>Figure 17</b> : Marquage de la molécule vectrice par un radionucléide.....                                     | 44 |
| <b>Figure 18</b> : Schéma de filiation radioactive.....   | 45 |
| <b>Figure 19</b> : Principe de générateur de $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .....                    | 46 |
| <b>Figure 20</b> : Exemple d'une trousse.....   | 47 |
| <b>Figure 21</b> : Utilisation des MRP selon le type des rayonnements émis.....                                   | 47 |
| <b>Figure 22</b> : Principe de la scintigraphie.....  | 48 |
| <b>Figure 23</b> : Principe de la tomographie par émission de positons.....                                       | 49 |
| <b>Figure 24</b> : Stockeur blindé pour produits radio actifs.....  | 53 |
| <b>Figure 25</b> : Etiquette d'une préparation radiopharmaceutique.....   | 54 |

## *Liste des figures*

---

|  |    |
|--|----|
| <b>Figure 26</b> : Guichet transmurale de transfert des doses radiopharmaceutiques.....  | 55 |
| <b>Figure 27</b> : Poubelle pour les déchets radioactifs en plomb et en plexiglas.....   | 57 |
| <b>Figure 28</b> : Principe du fonctionnement d'un réacteur nucléaire. ....              | 62 |
| <b>Figure 29</b> : Schéma de principe du fonctionnement d'un cyclotron.....              | 62 |
| <b>Figure 30</b> : Contrôle du caractère organoleptique.....                             | 66 |
| <b>Figure 31</b> : Contrôle par filtration sur membrane.....                             | 67 |
| <b>Figure 32</b> : Contrôle du volume de l'éluât du $^{99m}\text{Tc}$ .....              | 68 |
| <b>Figure 33</b> : Identification du spectre de $^{99m}\text{Tc}$ .....                  | 69 |
| <b>Figure 34</b> : Contrôle de la pureté.....  | 74 |
| <b>Figure 35</b> : Schéma d'une HPLC.....  | 78 |
| <b>Figure 36</b> : Réaction enzymatique de la coagulation en présence d'endotoxines..... | 81 |

## *Liste des tableaux*

---

|   |    |
|---|----|
| <b>Tableau 1</b> : Exemple des éléments radioactifs dans l'environnement.....                                     | 13 |
| <b>Tableau 2</b> : Classification des locaux et équipements en zone d'atmosphère contrôlée en radiopharmacie..... | 33 |
| <b>Tableau 3</b> : Tenue vestimentaire en fonction des classes et du risque.....                                  | 37 |
| <b>Tableau 4</b> : Quelques spécialités radiopharmaceutiques. ....  | 42 |
| <b>Tableau 5</b> : Période physique de quelques radionucléides. ....  | 43 |
| <b>Tableau 6</b> : Quelques préparations radiopharmaceutiques.....  | 44 |

## *Liste des annexes*

---

**Annexe 1** : Eléments de radioprotection.

**Annexe 2** : Doses efficaces et équivalente susceptibles d'être reçues.

**Annexe 3** : Plan type du service de médecine nucléaire.

**Annexe 4** : Schéma de la production d'une trousse type.

**Annexe 5** : Conduite à tenir en cas d'un contrôle de qualité non-conforme.

**Annexe 6** : Schéma de la production d'un radiopharmaceutique type.

# INTRODUCTION

## **INTRODUCTION**

La médecine nucléaire est la spécialité médicale qui se consacre à l'utilisation de radioéléments, c'est l'administration à un patient d'une préparation radiopharmaceutique in situ par marquage de molécules vectrices avec un radionucléide choisi issu d'un générateur ou d'un précurseur, ou d'un médicament prêt à l'emploi à des fins de diagnostic ou de traitement des pathologies affectants des organes ou des tissus.

Afin d'éviter les risques d'exposition aux rayonnements radioactifs responsables d'atteintes tissulaires, la radioprotection s'appuie sur certains principes pour protéger les travailleurs, le public ainsi que l'environnement.

La loi de 1992 attribue aux produits radiopharmaceutiques le nom de médicaments radiopharmaceutiques, ils appartiennent au monopole pharmaceutique. Du fait de leur nature radioactive, ils sont soumis à double réglementation : celle des médicaments et celle des radioéléments.

Notre choix des radiopharmaceutiques, comme thème de notre mémoire de fin d'études, est motivé principalement par le potentiel de développement du domaine dans le monde.

Notre démarche s'articulera autour des axes suivants :

- **La première partie** : présentera un descriptif succinct de la radioactivité ainsi que de la radioprotection.
- **La deuxième partie** : portera sur une définition détaillée des médicaments radiopharmaceutiques, les différents types des MRP ainsi que leurs indications à titre diagnostic ou de thérapie.
- **La troisième partie** : sera consacrée à la fabrication industrielle et aux contrôles de la qualité des MRP.

Chapitre I :

**MEDECINE**

**NUCLEAIRE ET**

**RADIOPROTECTION**

***I. Médecine nucléaire :***

L'implantation d'une unité de radiopharmacie au sein d'un établissement de santé est très réglementée. Elle dépend à la fois de la réglementation pharmaceutique et de la réglementation relative à l'utilisation des radionucléides. Actuellement en France, l'installation de ce type de structure est rattachée à la création d'un service de médecine nucléaire et d'une pharmacie à usage intérieur (PUI).

***I.1. Définition :***

La médecine nucléaire est une spécialité médicale qui utilise des rayons qui proviennent du noyau d'un atome instable ou radioactif contrairement aux rayons X utilisés en radiologie, à des fins thérapeutiques et diagnostiques. Son principe repose sur l'administration chez un patient à des doses d'un médicament radiopharmaceutique (1)

L'autorisation de création d'un service de médecine nucléaire est donnée par l'ARS (Agence régionale de santé), elle doit être compatible avec les objectifs fixés et doit satisfaire à des conditions d'implantation et de fonctionnement (2). L'autorisation est donnée à un médecin compétent spécialisé en médecine nucléaire, elle est renouvelable en cas de modification de l'installation ou de changement du responsable. (3)

***I.2. Histoire de la médecine nucléaire :***

La découverte de la radioactivité artificielle en 1934 par Irène et Frédéric Joliot-Curie a été à l'origine de l'émergence d'une discipline médicale nouvelle, la médecine nucléaire qui conduit à la production des isotopes radioactifs.

En 1936, le phosphore radioactif  $^{32}\text{P}$  était utilisé comme agent thérapeutique de la leucémie. Quelques années plus tard en 1938, John Livingood et Glenn Seaborg réussissent à mettre au point la production d'iode  $^{131}\text{I}$  pour l'étude du fonctionnement de la thyroïde, et servit dès 1940 à traiter l'hyperthyroïdie. (4)

En 1957, le premier gamma caméra est développée par Hal angel, La scintigraphie émerge en 1962 sous l'impulsion de David Kuhl.

La première tomographie par émission de positons (TEP) sur des patients volontaires, par Alvi en 1976 à l'université de Pennsylvanie. (5)

En France, en 1974, un arrêté donne aux médecins l'autorisation d'utiliser des radio-éléments artificiels en sources non scellées pour des actes de diagnostic ou de thérapeutique. (6)

La loi du 8 décembre 1992 qui attribue pour la première fois aux produits radioactifs utilisés en médecine nucléaire le statut de MRP. (7)

## ***II. Rappels sur la radioactivité :***

### ***II.1 Définition :***

La matière est faite d'atomes et la plupart du temps assemblés en molécules. Au cœur de ces atomes, se trouve un noyau de 10 000 à 100 000 fois plus petit.

La plupart de ces noyaux sont stables, c'est-à-dire qu'ils restent indéfiniment identiques à eux-mêmes. Les autres sont instables car ils possèdent trop de protons ou de neutrons ou trop des deux. Pour revenir vers un état stable, ils sont obligés de se transformer. Ils expulsent alors de l'énergie sous forme de rayonnements : c'est le phénomène de radioactivité. (8)

La radioactivité est un phénomène physique ayant pour origine l'instabilité du noyau, on distingue deux types de radioactivité :

#### **□ La radioactivité naturelle :**

Les radionucléides sont présents naturellement dans l'air, l'eau et le sol. Ils sont mêmes au sein de nos corps.

Chaque jour nous recevons par inhalation et par ingestion des radionucléides dans l'air, la nourriture et l'eau. La radioactivité naturelle existe dans les roches et les sols qui composent notre planète, dans l'eau et les océans ainsi que dans nos maisons et les matériaux de construction (9)

#### **□ La radioactivité artificielle :**

Production des radionucléides grâce à l'utilisation d'un réacteur nucléaire ou celle d'un cyclotron. (10)

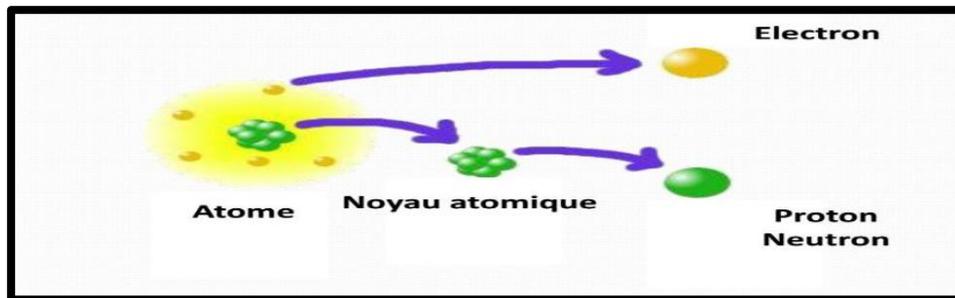
La radioactivité ne concerne que le noyau et non les électrons. Une soixantaine de noyaux naturels sont instables, ainsi que presque tous les noyaux artificiels. (11)

Au cours d'une transformation nucléaire naturelle ou artificielle, il y a :

- Conservation du nombre de masse  $A$  ;
- Conservation du nombre de charge  $Z$ .

## II.2. Généralités sur l'atome :

La matière est constituée d'atomes assemblés de manière plus ou moins régulière en molécules, cristaux, ...etc. Un atome est constitué d'un noyau très dense, de très petite dimension, constitué par A nucléons répartis en Z protons positivement chargés, d'un nombre N de neutrons sans charges, et d'un cortège d'électrons (de charge négative) autour du noyau. (12)



**Figure 01** : Structure de l'atome. (13)

Les protons et les neutrons sont appelés des nucléons et leurs masses sont très voisines ( $1.67 \cdot 10^{-27}$  kg). Le nombre de neutrons s'obtient par la différence :  $N = A - Z$ .

La masse de l'électron est de  $9,1094 \cdot 10^{-31}$  kg.

On représente un noyau par le symbole suivant dans lequel **X** désigne l'élément chimique :



Ces nucléons sont soumis à deux types de forces :

- Une force électrostatique répulsive : agissant entre les protons ;
- Des forces non électrostatiques attractives : d'origine spécifiquement nucléaire, agissant entre tous les nucléons et leur conférant une certaine énergie de liaison  $E_l$ , énergie qu'il faut dépenser pour les séparer complètement les uns des autres.

Les trois paramètres A, Z,  $E_l$  définissent un type de noyau. (15)

On classe les noyaux comme suit :

- Les noyaux ayant le même nombre Z de protons mais le A différent s'appellent des isotopes

Les propriétés chimiques des isotopes radioactifs sont les mêmes que celle des isotopes stables

- Les noyaux ayant le même nombre N de neutrons s'appellent des isotones  ${}^{6}_{13}\text{C}$  et  ${}^{7}_{14}\text{N}$
- Les noyaux ayant le même nombre A de nucléons s'appellent des isobares  ${}^{6}_{14}\text{C}$  et  ${}^{7}_{14}\text{N}$  (15)

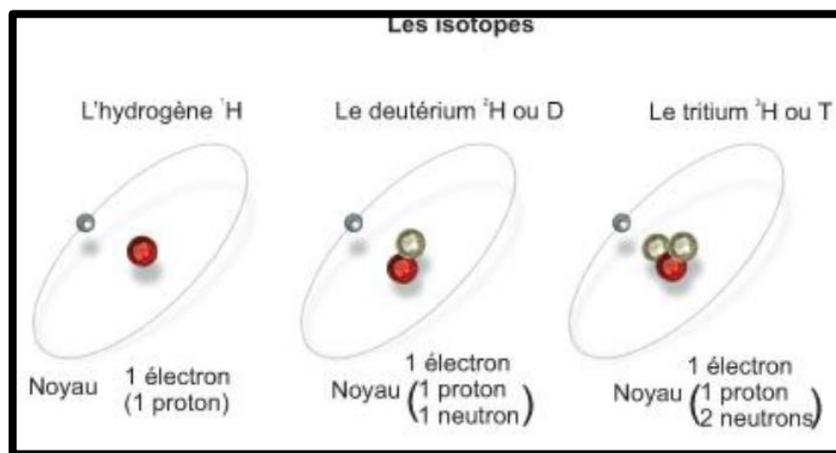


Figure 02 : Les isotopes de l'hydrogène. (16)

Les atomes peuvent se trouver dans un état fondamental ou dans un état excité. Un état excité est instable et conduit à une désexcitation qui se traduit par une perte de l'excès d'énergie par rapport au niveau d'origine fondamental et ceci en une ou plusieurs étapes correspondant à des sauts d'énergie bien définies. Ces sauts se traduisent par des émissions des photons (rayonnements électromagnétiques). (17)

● **Stabilité du noyau :**

La stabilité des noyaux est en fonction du nombre de protons par rapport au nombre de neutrons. On distingue en effet deux types de noyaux :

- **Noyaux stables :** ils ont une composition en protons et neutrons qui leur confèrent une structure très équilibrée.

- **Noyaux instables :** ces noyaux ont une composition en protons et neutrons qui rend leur architecture interne plus fragile; leur structure se modifiera dans le temps, brutalement et spontanément : cette instabilité nucléaire est appelée radioactivité. (18)

La représentation dans un graphe (N, Z) permet de mettre en évidence la ligne de stabilité, peuplée par les noyaux stables (on devrait plutôt parler de courbe de stabilité), ainsi que les zones d'instabilité relatives aux modes de désintégration alpha, beta (+) et beta (-) dont l'explication sera détaillée en plus dans ce chapitre. (19)

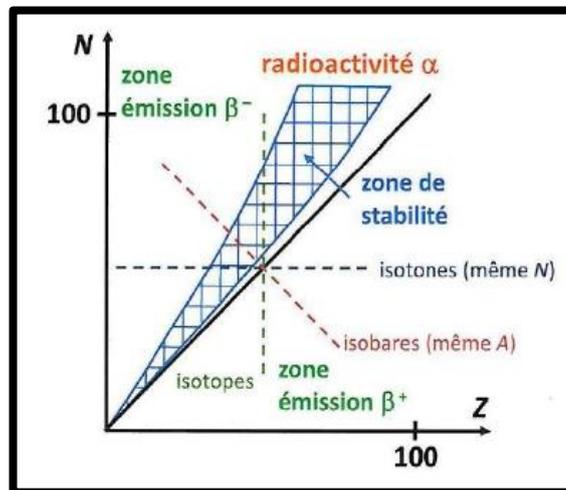


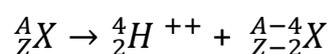
Figure 03 : Diagramme de stabilité. (20)

### II.3 La désintégration :

Lorsqu'ils se transforment, les noyaux radioactifs perdent une partie de leur masse sous forme de particules qui sont émises à de grandes vitesses et le retour à la stabilité s'effectue par des désintégrations alpha, bêta, capture électronique, ou encore par émission gamma.

#### II.3.1. La désintégration α :

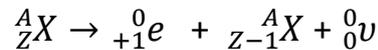
Elle intervient lorsque les noyaux sont instables et trop lourds et contiennent un excès de nucléons. Le noyau éjecte alors une particule α, formée de 2 neutrons et 2 protons afin de devenir moins volumineux et se rapprocher de la stabilité. La désintégration α d'un radioélément X en un nouvel élément (3), libère elle-même beaucoup d'énergie : c'est le noyau d'hélium, la transformation s'écrit selon la réaction suivante :



**II.3.2. La désintégration  $\beta^+$  :**

C'est celle que subissent les noyaux qui ont un excès de protons. Le noyau expulse un positron (particule de charge (+) 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 : (21)



Le processus de désintégration  $\beta^+$  apparaît presque toujours en compétition avec le processus de capture électronique.

**II.3.3. La capture électronique :**

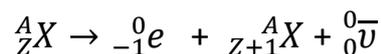
C'est un autre mode de désintégration que subissent les noyaux ayant un excès de protons. Le noyau va arracher l'un des électrons les plus proches du cortège électronique de l'atome d'où le nom donné à ce processus, la capture électronique.

La conséquence de la capture, selon la loi de conservation, est qu'il y a une transmutation de l'atome puisqu'un proton, en absorbant l'électron intrus devient un neutron et émission d'un neutrino électronique. (22)

**II.3.4. La désintégration  $\beta^-$  :**

Ce mode de désintégration est propre aux noyaux instables qui manifestent un excès de neutrons.

Dans le noyau, un neutron s'est donc transformé en proton, tandis que l'électron négatif qui a été créé est éjecté hors du noyau : c'est la particule  $\beta$  qui est accompagné de l'émission d'un antineutrino (particule de masse et de charge électrique nulle). La réaction s'écrit :



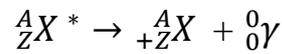
Lors d'une désintégration radioactive alpha, bêta ou d'une réaction nucléaire, le noyau instable, appelé noyau père, donne un noyau différent appelé noyau fils. Très souvent, le noyau fils issu de la désintégration du noyau père est dans un état momentanément instable, appelé état excité. Il possède un excédent d'énergie. Le retour à l'état fondamental stable du noyau excité s'effectue par une libération de l'énergie sous forme de rayonnement dont l'origine est nucléaire. (23)

II.3.5. La désintégration  $\gamma$  :

Contrairement aux autres types de radioactivité, il n'existe pas d'émission de matières à partir d'un noyau mais émission d'énergie sous forme d'une onde électromagnétique.

C'est la désexcitation d'un noyau vers l'état fondamental à la suite d'une émission  $\alpha$  ou  $\beta$ .

(21)



Comme mode de désexcitation, l'émission d'un gamma est parfois remplacée par un processus où l'énergie est transférée à un des électrons qui circule autour du noyau et qui est alors éjecté. Ce processus est appelé conversion interne. Le gamma est absorbé par l'électron et n'apparaît pas.

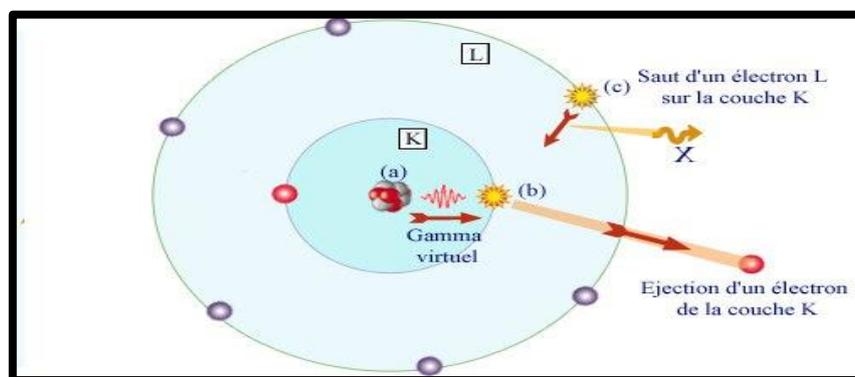


Figure 04 : Schéma d'une conversion interne. (24)

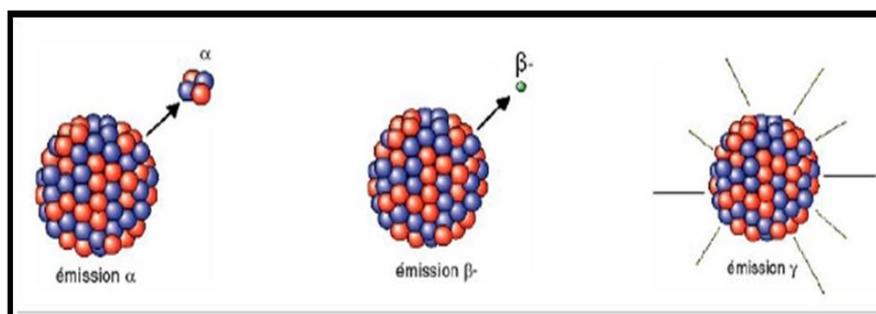
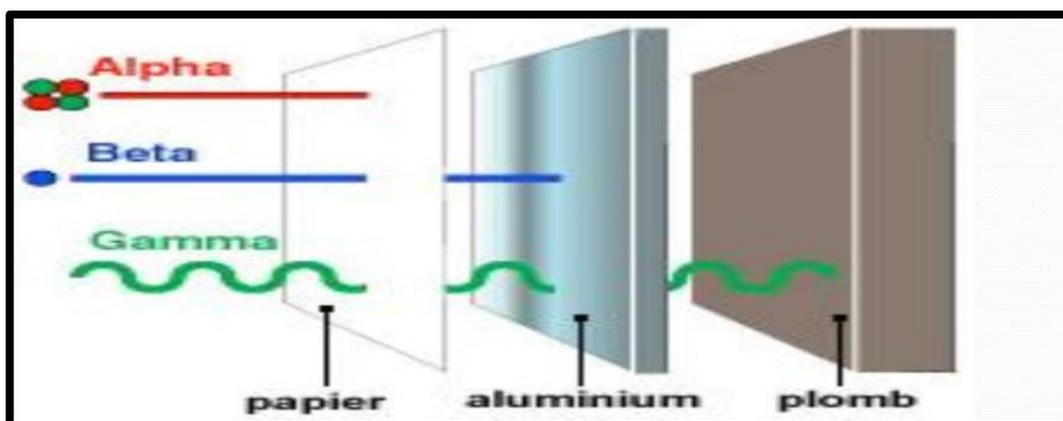


Figure 05 : Les types de désintégrations radioactives. (25)

Ces rayonnements sont assez dangereux et difficiles à arrêter ; on a besoin de plusieurs décimètres de plomb ou plusieurs mètres de béton pour les absorber. Tous les rayonnements émis par les atomes radioactifs transportent de l'énergie. Lorsqu'ils rencontrent de la matière (organisme ou objet), ils cèdent une partie ou la totalité de leur énergie à la matière rencontrée.

Le transfert d'énergie à la matière est variable selon les types de rayonnement.



**Figure 06** : Le pouvoir de pénétration des rayonnements ionisants. (26)

L'interaction des particules  $\alpha$   $\beta$   $\gamma$  avec la matière constitue un vaste sujet que nous ne ferons qu'aborder. Pour information, les applications de ces interactions sont à l'origine : (27)

- des détecteurs de particules (les particules ne sont décelables que par leur interaction avec la matière)
- des applications médicales (radiothérapie et radiodiagnostique)
- de l'élaboration de mesures de radioprotection
- du dégagement de chaleur dans les centrales nucléaires.

#### **II.4. Unités de mesure :**

##### **II.4.1. Le becquerel : (Bq)**

Un échantillon radioactif se caractérise par son activité qui est le nombre de désintégration de noyaux radioactifs par seconde.

L'unité d'activité est le **becquerel**, de symbole **Bq**, c'est l'unité dérivée du système international d'unités, représente des activités tellement faibles que l'on emploie habituellement ses multiples :

\***MBq** (Méga ou million de becquerels)

\***GBq** (Giga ou milliard de becquerels). (28)

#### **II.4.2. Le gray : (Gy)**

Cette unité permet de mesurer la quantité de rayonnements absorbés ou dose absorbée par un organisme ou un objet exposé aux rayonnements

\* 1 gray = 1 joule par kilo de matière irradiée. (29)

Lorsque le facteur temps est pris en compte, la mesure de la quantité de rayonnement absorbée est appelée « débit de dose » : un débit de dose de 1 Gy/h n'aura pas les mêmes effets s'il est subi pendant 5 minutes ou pendant quelques secondes. (30)

Le Gray est une unité couramment utilisée par exemple dans le domaine de la radiothérapie.

#### **II.4.3. Le sievert : (Sv)**

Pour une même dose absorbée (en Gy), les effets biologiques potentiels sur la matière vivante exposée dépendent de la nature du rayonnement, de son énergie et du temps d'exposition. De plus, les tissus vivants ou organes n'ont pas la même sensibilité vis-à-vis des rayonnements.

Cette unité exprime les effets biologiques des rayonnements ionisants sur la matière vivante. La réglementation française fixe le seuil de dose efficace maximale admissible pour une personne à 1 mSv/an au-delà de la radioactivité naturelle (en moyenne 2,4 mSv/an) en excluant les doses reçues en médecine (en moyenne 1,3 mSv/an). (30)

#### **II.4.4. Le curie : (Ci)**

L'ancienne unité de mesure de la radioactivité est le curie (Ci). Le curie avait été défini comme l'activité de 1 gramme de radium, élément naturel que l'on trouve dans les sols avec l'uranium.

Cette unité est beaucoup plus grande que le becquerel car, dans un gramme de radium, il se produit 37 milliards de désintégrations par seconde. Donc un curie est égal à 37 milliard de becquerels. (31)

### II.5. Loi de décroissance radioactive :

Le nombre  $dN$  de désintégrations nucléaires spontanées qui se produisent dans une quantité donnée de matière pendant un temps infiniment petit  $dt$  est proportionnel au nombre d'atomes radioactifs  $N$  et au temps  $dt$ . (32)

$$-dN = \lambda N dt$$

Le signe moins (-) exprime le fait que  $N$  diminue au cours du temps. La constante radioactive  $\lambda$ (s<sup>-1</sup>) est définie positive.

Nous arrivons donc à une équation de type différentielle :

$$\frac{dN}{dt} = -\lambda N(t)$$

L'équation différentielle ci-dessus admet une solution de type exponentielle.

La loi de décroissance radioactive nous permet de la trouver : (3) (33)

$$N(t) = N_0 * e^{-\lambda t}$$

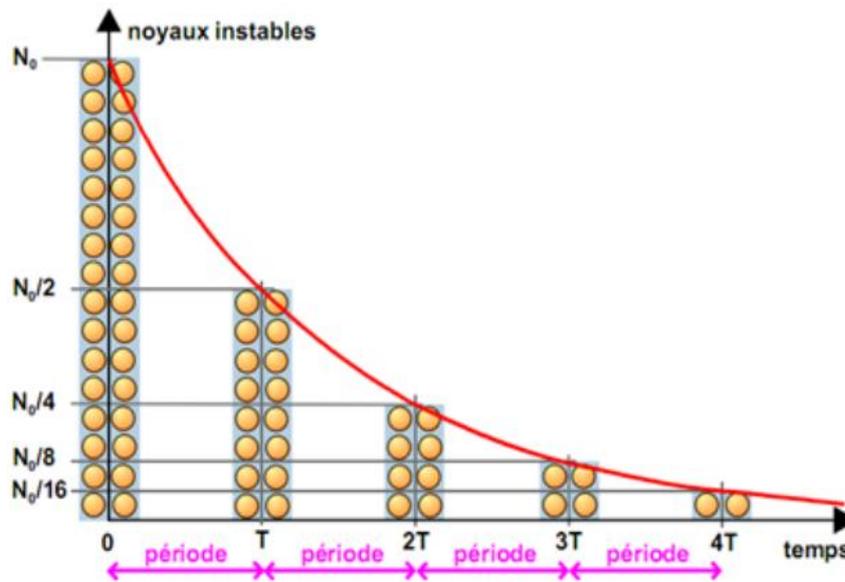


Figure 07 : Loi de décroissance radioactive. (34)

**II.5.1. La période radioactive :**

La période **T** est le temps au bout duquel le nombre de noyaux initialement présent a été divisé par un facteur 2. (22)

**II.5.2. L'activité radiologique :**

L'activité **A** d'un radionucléide est le nombre de désintégrations qui se produisent par unité de temps dans une quantité donnée de ce radionucléide. **A** est le produit du nombre de noyaux radioactifs **N** présents à un moment donné par la constante radioactive  $\lambda$  :

$$A(t) = \lambda \cdot N(t). \quad (22)$$

\*L'activité s'exprime en Becquerels " Bq.

On définit aussi l'activité spécifique qui est le nombre de désintégration par unité de poids ou de volume d'échantillon.

### II.6. La radioactivité de la nature à la production par l'homme :

La radioactivité n'a pas été inventée par l'Homme. Il existe, dans la nature, une cinquantaine d'atomes capables de se modifier en émettant des rayonnements radioactifs. Mais l'Homme a ensuite pu reproduire cette radioactivité.

#### II.6.1. L'origine naturelle :(35)

La radioactivité est présente dans la nature, Les rayons cosmiques (rayons qui arrivent sur Terre en provenance de l'univers), l'écorce terrestre, l'eau, l'air, les matériaux, le corps humain, les aliments (36), ... etc sont à l'origine de l'irradiation permanente que nous subissons.

L'activité moyenne de l'organisme est donc d'environ 8000 Bq pour une personne de 70 kg, et voici un exemple sur des éléments radioactifs présents dans notre environnement. (37)

La radioactivité est à l'origine de l'apparition de la vie sur Terre. C'est la chaleur qu'elle génère qui maintient le noyau terrestre sous forme liquide, et qui a permis lors des éruptions volcaniques la formation de l'atmosphère primitive (protection contre les météorites, effet de serre pour diminuer les écarts thermiques entre le jour et la nuit).

**Tableau 1 :** Exemple des éléments radioactifs dans l'environnement. (37)

| Substances            | Activité                    |
|-----------------------|-----------------------------|
| <b>Pomme de terre</b> | 100 à 150 Bq/kg             |
| <b>Lait</b>           | 50 Bq/l ( $^{40}\text{K}$ ) |
| <b>Eau minérale</b>   | 1 Bq/l ( $^{226}\text{R}$ ) |
| <b>Huile de table</b> | 180 Bq/l                    |
| <b>Poisson</b>        | 100 Bq/kg                   |

C'est aussi la radioactivité qui entretient la combustion au sein du soleil, par le biais des réactions thermonucléaires où l'hydrogène est transformé en hélium. (38) (39)

### II.6.2. L'origine humaine : (38) (39)

L'Homme a rapidement appris à produire des noyaux radioactifs en bombardant des noyaux stables avec des particules  $\alpha$ . La radioactivité artificielle provient également de l'utilisation de rayonnements à des fins médicales, industrielles ou militaires.

Quelques applications :

- Energétiques : Les centrales nucléaires à fission qui produisent de l'électricité, produisent également de la radioactivité.
- Médicales : utilisation de traceurs radioactifs pour les diagnostics, traitement des cancers.
- Biologiques / géologique : études in vivo à l'aide de marqueurs radioactifs, datation.
- Militaires : bombes nucléaires à fusion ou à fission.

### II.7. Effets de la radioactivité :

Un échantillon radioactif émet des radiations  $\alpha$  ou  $\beta$ , c'est à dire qu'il émet des noyaux d'hélium (radiations  $\alpha$ ) ou des électrons, positons (radiations  $\beta$ ) à très grande vitesse. Ils provoquent de nombreux effets, mais sont facilement arrêtés par de la matière et transmettent leur énergie à leur environnement. Lorsque ces projectiles frappent des êtres vivants, ils endommagent les molécules au cœur même de la cellule et cela peut avoir une influence sur son fonctionnement. Il existe également les rayonnements ionisants X ou  $\gamma$  qui sont des rayonnements électromagnétiques très énergétiques susceptibles de modifier la structure des molécules par arrachement des électrons aux atomes. (40)

L'irradiation est consécutive à une exposition à des rayonnements, mais pas à un radionucléide (c'est-à-dire, aucune contamination n'est impliquée). L'exposition aux rayonnements peut être observée sans que la source de rayonnement (p. ex., matières radioactives, machines de radiologie) soit en contact avec le sujet. Quand la source du rayonnement est enlevée ou désactivée, l'exposition est terminée. L'irradiation peut toucher le corps dans son ensemble et entraîner un syndrome global d'irradiation ou ne concerner qu'une petite partie du corps (p. ex., en cas de radiothérapie) et n'entraîner que des symptômes d'irradiation locale. Les gens n'émettent pas de rayonnement (c'est-à-dire, ne deviennent pas radioactifs) après l'irradiation. (41)

On distingue deux types d'effets de la radioactivité sur un organisme vivant selon la dose auquel l'organisme a été soumis : les effets à court terme et les effets à long terme. Leur impact dépend de la dose reçue, de l'endroit irradié, de l'étendue de la zone concernée, ainsi que d'autres facteurs, comme l'âge de la personne exposée. (42) (43) (44)

### **III. La radioprotection :**

L'utilisation de médicaments radiopharmaceutiques implique une attention particulière à la radioprotection des professionnels, des patients, du public et de l'environnement. L'ASN assure, au nom de l'état, le contrôle de la sûreté nucléaire et de la radioprotection.

#### **III.1. Définition :**

La radioprotection est l'ensemble des mesures, des règles et des protocoles destinés à surveiller, prévenir et améliorer la protection de l'homme contre les effets des rayonnements ionisants, qui vise à la fois la prévention des risques d'accidents dues aux contaminations internes et/ou externes et la gestion de risques aléatoires liés aux faibles doses, et prend en considération l'usage de différentes sources scellées ou non. (45) (46)

- **Les Sources scellées :**

Source dont la structure ou le conditionnement empêche toute dispersion d'irradiation dans le milieu ambiant.

- **Les Sources non scellées :**

Ce sont des sources émettant un rayonnement dans le milieu ambiant non protégé. (47)

Le risque de la contamination radioactive n'existe que lors des manipulations des travailleurs de l'industrie nucléaire par des substances radioactives en source non scellée, le public en général du fait des expérimentations nucléaires ou en cas d'accidents nucléaires importants. Les personnes utilisant des appareils générateurs de rayons ou des sources scellées en bon état ne sont donc pas soumises aux risques importants de contamination externe ou interne. (48)

#### **III.2. Contamination radioactive :**

##### **III.2.1. Définition :**

L'exposition aux radiations peut consister en

- Une contamination
- Une irradiation

On parle de contamination radioactive lorsqu'il y a un contact direct avec des substances radioactives.

On parle d'irradiation lorsqu'une personne est exposée aux rayons des substances radioactives. La source radioactive est située à l'extérieur du corps des personnes exposées. (49)

Si par exemple des poussières radioactives sont déposées sur la peau d'une personne, on parle d'une contamination de la peau. Puisque cette poussière radioactive émet de la radiation, elle irradie son entourage et donc la personne contaminée. Ainsi, toute contamination a pour conséquence une irradiation.

Si la personne se déplace, la contamination reste sur la personne et l'irradiation continue. L'irradiation de la personne continue aussi longtemps que la substance reste radioactive et en contact avec la personne. (50)

Il existe deux types de contamination :

**a. Contamination interne : (51)**

C'est l'introduction involontaire dans l'organisme d'une substance radioactive qui n'existe pas déjà « à l'état naturel » dans le corps (Ex. potassium K 40, carbone C 14, tritium T, rubidium Rb87).

La contamination volontaire de l'organisme est utilisée en médecine à des fins diagnostiques ou thérapeutiques, en utilisant des molécules diverses (cétones, acides aminés, hormones...) marquées par des radionucléides d'origine artificielle (ex. phosphore P 32, iode I 131).

Les principales voies de pénétration dans l'organisme sont :

- **Voie respiratoire** : la voie la plus dangereuse, par inhalation d'aérosols contaminés des gaz qui pénètrent avec l'air dans les poumons au moment de l'inspiration ;
- **Voie digestive** : la voie de contamination complémentaire à la voie respiratoire, par ingestion d'aliments contaminés ;
- **Voie directe à travers une peau lésée** : (ex. contamination par une blessure due à un objet contaminé) ;

- **Voie transcutanée :** Il arrive que la peau saine laisse passer certains radioéléments qui se présentant sous une forme chimique déterminée.

On peut distinguer cinq étapes d'une contamination interne :

- L'incorporation et ses modalités (inhalation, ingestion etc....) est le fait du prélèvement par l'organisme d'une quantité de radioactivité dans le milieu extérieur sous forme de composé chimique d'un radionucléide ;
  - Le dépôt au niveau de la porte d'entrée correspond à la quantité incorporée sauf dans le cas de l'appareil respiratoire (où une partie est exhalée) et la peau ;
  - Le transfert par épuration de la porte d'entrée et absorption de tout ou une partie du dépôt dans le sang, la lymphe et les liquides extracellulaires (secteur systémiques) ;
  - la distribution et la rétention dans les organes et les tissus. Selon le radionucléide, la rétention peut se faire dans un organe, qui devient l'organe cible, ou dans le corps entier ;
  - l'élimination et l'excrétion du radiotoxique, soit par voie directe (filtration rénale) soit par voie indirecte à l'inverse de l'étape 4, par remise en circulation à partir des tissus, après inversion des concentrations dans les tissus et dans le sang. (52)

#### **b. Contamination externe :**

Lorsque les particules radioactives sont déposées sur la peau ou sur les vêtements sans avoir pénétré dans le corps, on parle de contamination externe. Celle-ci peut être éliminée par déshabillage et en douchant les personnes exposées. (53)

## LES MODES D'EXPOSITION

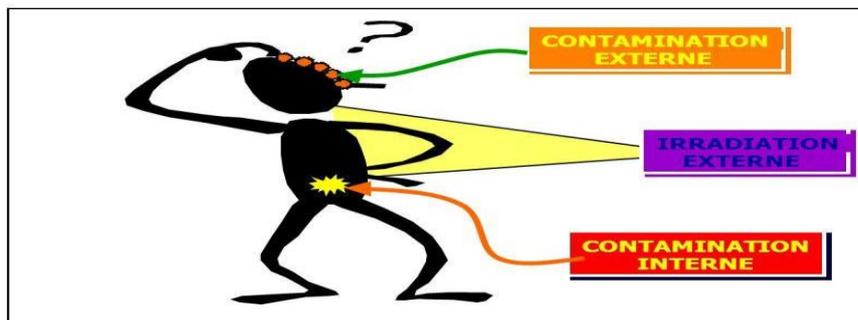


Figure 08 : Les modes d'exposition radioactive. (54)

L'exposition externe peut être globale si elle concerne l'ensemble de l'organisme de façon homogène, ou partielle si une ou plusieurs parties ou organes sont exposés.

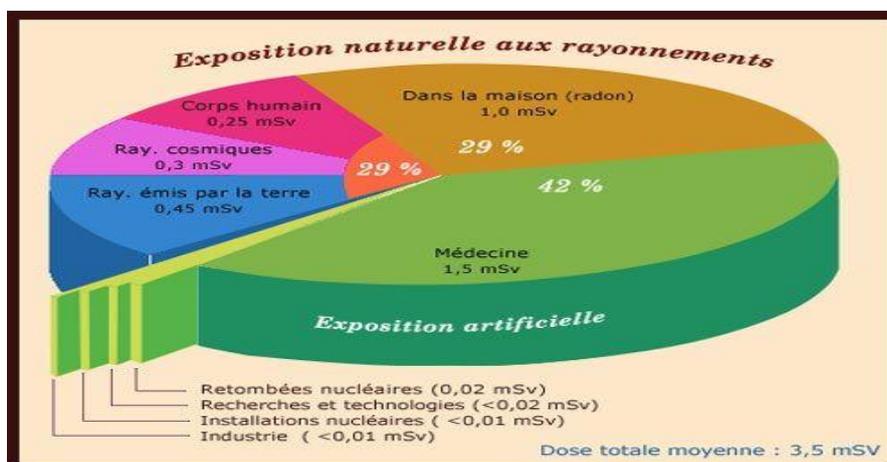
Nous appellerons exposition totale la somme des expositions externes et internes. (55)

Il existe trois principales sources d'exposition :

● **L'exposition naturelle** : dont on distingue plusieurs sources d'exposition aux rayonnements (voir figure ci-dessous) :

- **Le radon**, principale source d'exposition naturelle, est un gaz naturel issu de la désintégration de l'uranium et du radium présents dans la croûte terrestre. Son émission dans l'atmosphère ainsi que sa concentration vont dépendre des conditions météorologiques et des propriétés du sol (richesse en uranium<sup>238</sup> (<sup>238</sup>U) et porosité). Dans les lieux fermés, la concentration va également dépendre des matériaux de construction et de la ventilation des locaux. Le radon s'accumule dans les espaces clos et peu ventilés, notamment dans les bâtiments, grottes... Des campagnes de mesures d'activités volumiques du radon dans l'habitat ont été organisées par l'IRSN sur l'ensemble du territoire français. Les concentrations moyennes par département vont de 22 Bq/m<sup>3</sup> (Paris) à 264 Bq/m<sup>3</sup> (Lozère).
- **Le rayonnement cosmique**, qui provient de l'espace et augmente avec l'altitude.

- **Le rayonnement tellurique** : uranium, thorium et potassium contenus dans les sols, principalement dans les régions granitiques.
- **Les eaux minérales et les aliments**, qui collectent naturellement des éléments du sol. (56)



**Figure 09** : Sources d'exposition naturelle aux rayonnements ionisants. (57)

- **Exposition d'origine médicale** : La plus importante, est liée aux traitements des cancers par radiothérapie (fortes doses sur des surfaces ciblées), et aux examens d'imagerie médicale (radiographie, scanner, scintigraphie). (58)

### III.2.2. Conséquences de cette contamination :

Les effets des rayonnements ionisants sur un organisme résultent du transfert d'énergie à la matière. Les événements physiques initiaux, l'ionisation et l'excitation des atomes, vont engendrer des réactions physico-chimiques puis chimiques. Il s'agit plus précisément de réactions radiochimiques résultant des interactions physiques ; elles surviennent dans des délais très brefs de l'ordre de  $10^{-12}$  secondes. (59)

#### III.2.2.1. Radiolyse de l'eau :

Lors de leur traversée dans la matière, les rayonnements ionisants entrent en collision avec les électrons des atomes constitutifs, leur cèdent tout ou partie de leur énergie et provoquent une excitation ou une ionisation de la molécule heurtée. La molécule ionisée, devenue instable, se réorganise alors, entraînant des ruptures dans ses liaisons et sa destruction.

Dans la molécule d'eau, qui représente environ 80 % du poids des organismes vivants Les rayonnements vont dissocier les molécules d'eau en radicaux libres très réactifs  $\text{H}^+$  et  $\text{OH}^\cdot$ . (60)

Les radicaux libres peuvent agir directement sur d'autres molécules, mais ils peuvent également réagir entre eux pour donner des espèces moléculaires hautement réactives.

Effectivement, les radicaux libres peuvent se recombinaer entre eux pour former du  $\text{H}_2\text{O}_2$  et du  $\text{H}_2$  et plus rarement de l' $\text{H}_2\text{O}$ . (61)

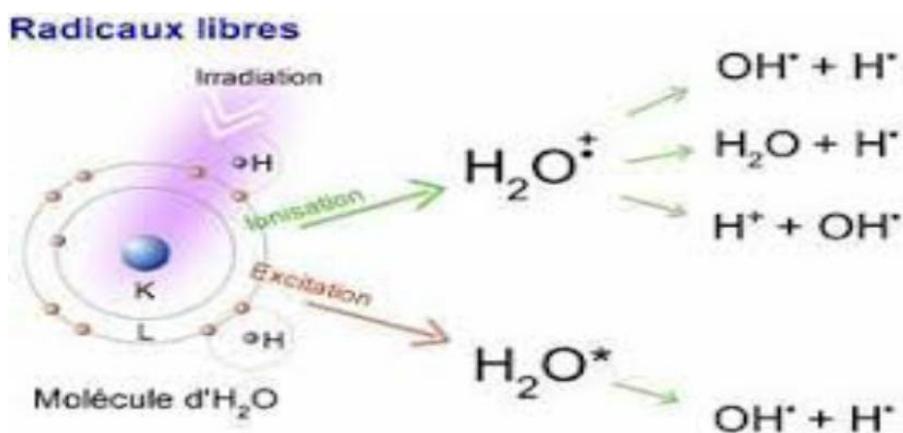


Figure 10 : Mécanisme de radiolyse de l'eau. (62)

### III.2.2.2. Effet biologique sur l'ADN :

Les rayonnements peuvent avoir une action directe sur les molécules du soluté, provoquant des lésions au niveau de ces molécules, Parmi ces ruptures, les lésions de l'ADN, qui sont de première importance par la place même que prend cette molécule dans la pérennité de la vie cellulaire. (63)

Une irradiation peut entraîner différents types de lésions des molécules d'ADN, selon le composant qui a été touché :

- Des ruptures de chaînes, simples ou doubles.
- Altération des constituants : (Des altérations des bases, La destruction des sucres)
- Changement de conformation : (Des pontages et des formations de dimères.)

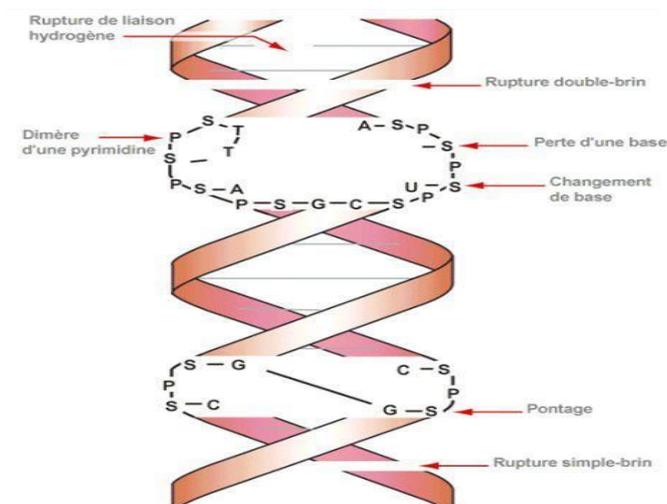
Les ruptures d'ADN sont les lésions prédominantes tant en fréquence qu'en conséquence sur la biologie de la cellule. Cependant, les effets délétères des rayonnements sur l'ADN sont essentiellement attribués aux cassures double brins. Les atteintes des molécules d'ADN jouent le rôle primordial dans les effets radiobiologiques, ils sont impliqués :

- 1) dans l'allongement du cycle cellulaire ou le retard à la mitose.

2) les lésions subcellulaires et en particulier les aberrations chromosomiques ;

3) l'accélération des processus de différenciation chez certaines cellules et dans les altérations de fonction, la mort cellulaire et la perte de la capacité de prolifération.

Les lésions d'ADN peuvent également conduire, à plus long terme, à la cancérisation des cellules. (64) (65)



**Figure 11** : Altérations possibles de l'ADN consécutives à une exposition à des rayonnements ionisants. (68)

Aussi la cellule dispose-t-elle de systèmes enzymatiques capables de réparer la plupart de ces lésions, restituant le plus souvent la structure originale ou conservant parfois quelques erreurs à l'origine de mutations.

Lorsque les capacités de ces systèmes deviennent insuffisantes en raison d'une accumulation des altérations, ces lésions de l'ADN deviennent irréversibles. Les conséquences sont de deux types :

- **Conséquences génétiques** : avec perte de matériel génétique, remaniement génomique (mutation d'un gène).

- **Conséquences cellulaires** : avec mort cellulaire immédiate pour une irradiation très élevée, mort cellulaire différée pour une irradiation moindre ou uniquement altération des fonctions cellulaires pour une irradiation plus faible.

Ainsi, au niveau d'une population cellulaire irradiée, le nombre de cellules survivantes dépend de la nature et du débit de l'irradiation mais aussi de facteurs propres à la cellule (équipement enzymatique) et à son environnement (présence des radioprotecteurs). (66) (67)

**III.2.2.3. Effet tissulaire :**

Les tissus les plus radiosensibles sont les tissus embryonnaires, les organes hématopoïétiques, les gonades. Les moins radiosensibles sont les tissus musculaires et nerveux. Les lésions tissulaires ne s'observent que lorsqu'un grand nombre de cellules ont été tuées.

**III.2.2.4. Effet pathologique :**

Ils peuvent avoir deux types d'effets :

- Des effets à court terme et systématiques à partir d'une certaine dose, qui résultent toujours d'un accident (on parle d'effets déterministes), le délai d'apparition après l'exposition varie de quelques heures à quelques mois.
- Des effets à plus long terme et non systématiques, comme le risque de cancer (on parle alors d'effets aléatoires ou stochastiques), ils sont plutôt liés à la transformation des cellules, et c'est dans ce cas la probabilité d'apparition de l'effet qui augmente avec la dose reçue. Le délai d'apparition de ces effets, lorsqu'ils existent, est de plusieurs années après l'exposition.

Les personnes exposées à la radioactivité ne développent pas toutes un cancer. La fréquence dépend en partie de la dose reçue : plus la dose est élevée, plus le risque de développer un cancer est fort. (69)

**III.2.2.5. Risques génétiques : (70)**

L'observation des descendants de certaines populations irradiées n'a pas donné de résultats statistiquement significatifs (enfants des survivants d'Hiroshima et Nagasaki) et les enquêtes portant sur les malades dont les organes sexuels ont été irradiés au cours de séances de radiothérapie n'ont également pas mis en évidence d'effet génétique.

**□ Cas de l'embryon :**

La radiosensibilité est variable selon le stade de développement de l'embryon et par conséquent le risque sera fonction de la dose et de la période d'exposition.

On peut définir 3 périodes :

- **< 9 jours : période préimplantatoire** : c'est la loi du « tout ou rien ». Les cellules sont omnipotentes et elles ne sont pas encore différenciées. Il y'aura arrêt de la grossesse ou alors poursuite d'une grossesse normale.

- **9 jours < organogenèse < 9<sup>ème</sup> semaine** : à cette période la radiosensibilité est maximale et le risque de malformation est majeur. Les tissus se différencient les uns des autres et les cellules se divisent très rapidement.

La mort d'un groupe de cellules peut occasionner l'arrêt de développement partiel ou total d'un organe ou d'un membre. Le risque est envisageable pour une dose supérieure à 200 mGy.

- **9<sup>ème</sup> semaine < maturation fœtale < 9<sup>ème</sup> mois** : la gravité et la fréquence des malformations diminuent. Les organes sont quasiment formés et à ce stade de développement, la mort cellulaire ne peut conduire qu'à une malformation mineure ou partielle d'un organe, à l'exception du cerveau où il peut y avoir un développement cérébral anormal avec possibilité de diminution du quotient intellectuel pour une dose supérieure à 200 mGy.

A noter que tous les agents tératogènes ont les mêmes effets s'ils agissent au même stade de la période d'organogenèse mais, en revanche, pour un même agent l'effet varie selon le stade auquel il agit.

Les effets tératogènes sont spontanément irréversibles et seulement certains pourront être traités. (3)

### ***III.3. Les principes de la radioprotection :***

La radioprotection, qui a pour objectif de prévenir et de limiter les risques sanitaires dus aux rayonnements ionisants quelles que soient leurs origines, constitue le socle sur lequel sont fondées les règles de prévention qui doivent être mises en place par l'employeur.

Les principes qui doivent assurer l'acceptabilité du risque sont au nombre de trois :

#### ***III.3.1. La justification :***

Toute activité susceptible de soumettre des personnes à une exposition aux rayonnements ionisants ne peut être entreprise ou exercée que si elle est justifiée par ses avantages, notamment en matière sanitaire, sociale, économique ou scientifique, rapportés aux risques inhérents à cette exposition.

De plus, le bénéfice médical procuré par cette exposition doit être supérieur au risque engendré par cette même exposition.

Toute activité non justifiée est interdite. Lorsque plusieurs techniques permettent d'obtenir le même résultat, le choix se portera sur celle qui est la moins « dosante » en rayonnements ionisants et dont le bilan, en termes de risques, est le plus favorable. (71)

**III.3.2. L'optimisation : (71) (72)**

Le niveau des expositions des populations et des individus aux rayonnements ionisants doit être maintenu au plus bas niveau que l'on peut raisonnablement atteindre, compte tenu de l'état des connaissances scientifiques (apportées notamment par les études épidémiologiques et expérimentales en radiobiologie), de l'état des techniques, des facteurs économiques et sociaux et, le cas échéant, de l'objectif médical recherché.

Afin d'optimiser les expositions on peut agir à la fois sur : (73)

❖ **La source de rayonnements** : réduction de l'intensité de la source, utilisation d'écran, d'enceintes de confinement, de containers de protection absorbant les rayonnements ionisants, et d'autres systèmes de sécurité (sas, ventilations...).

❖ **Les conditions de travail des hommes** : éloignement maximum des sources de rayonnements, temps d'exposition minimum, utilisation de vêtements et accessoires de protection et suivi de protocoles d'intervention réduisant l'exposition externe et évitant la contamination radioactive de la peau ou la contamination interne par inhalation ou ingestion.

❖ **Les conditions d'exposition des patients** : mise en place de procédures radio diagnostiques et radio thérapeutiques optimisées et d'une assurance de qualité des appareillages.

**III.3.3. La limitation : (71) (72)**

La réglementation nationale de la santé publique et du travail fixe, pour le public et les travailleurs, des limites de doses individuelles annuelles cumulées admissibles. Deux catégories de travailleurs ont été définies :

- la catégorie A : regroupe les travailleurs susceptibles de recevoir, dans les conditions habituelles de travail, une dose efficace supérieure à 6 mSv/an ou une dose équivalente supérieure aux 3/10e des limites annuelles.

- la catégorie B : regroupe les travailleurs ne relevant pas de la catégorie A qui sont susceptibles de recevoir annuellement une dose efficace supérieure à 1 mSv ou une dose équivalente supérieure au 1/10e. (74)

Sont considérés comme non exposés les travailleurs ayant une activité en zone réglementée, mais non susceptible d'entraîner un dépassement de l'une des valeurs limites de dose fixée pour le public, quelles que soient les conditions de réalisation de l'opération, habituelles ou bien liées à un incident.

**III.3.4. Valeurs limites d'exposition :**

Il existe des dispositions particulières à certaines catégories de travailleurs :

- les femmes enceintes : ne peuvent être affectées à un poste nécessitant un classement en catégorie A. L'exposition de l'enfant à naître entre la déclaration de grossesse et l'accouchement doit être aussi faible que raisonnablement possible, et en tout état de cause inférieure à 1 mSv.
- les femmes allaitantes : ne peuvent être affectées à un poste de travail comportant un risque d'exposition interne à des rayonnements ionisants.
- au CNRS (centre national de la recherche scientifique), les jeunes âgés de 15 ans à moins de 18 ans ne doivent pas être exposés.

Lorsque l'exposition est à finalité médicale, le principe de limitation des doses ne s'applique pas pour les patients : seuls sont pris en compte les principes de justification et d'optimisation.

Par précaution, les limites réglementaires de doses annuelles sont fixées bien au-dessous des niveaux de risques sanitaires avérés, établis par différentes études épidémiologiques internationales.

Ces deux derniers principes fondamentaux découlent d'un principe (ALARA) «as low as reasonably achievable» (aussi bas que raisonnablement possible) c'est-à-dire que les matériels et les procédures doivent être conçus et mis en œuvre de telle sorte que les expositions individuelles et collectives soient maintenues aussi bas qu'il est raisonnablement possible en dessous des limites réglementaires. Il faut noter que le principe de limitation ne s'applique pas aux expositions médicales, où le bénéfice attendu est toujours très supérieur au risque.

Les expositions médicales ne comportent donc pas de limites mais devront être confrontées à des niveaux de références. (75)

**III.4. Grandeurs utilisées : (3)**

Permettent de quantifier la dose reçue et l'effet biologique produits par cette dose. Les grandeurs dosimétriques fournissent une mesure physique, en un point ou dans une région d'intérêt.

**III.4.1. La dose absorbée :**

La dose absorbée par la cible est définie comme l'énergie reçue par unité de masse, en joules par kilogramme, c'est-à-dire en Gray (**Gy**) dans le système international.

$DT, R$  est la dose absorbée par rayonnement  $R$  par l'organe ou le tissu  $T$ . A partir de cette valeur, on définit un débit de dose absorbée qui représente l'énergie absorbée par kilogramme et par unité de temps. Dans le système international, unité est Gray par seconde.

#### III.4.2. La dose équivalente :

La dose équivalente permet de prendre en compte la différence de « dangerosité » des divers types de rayonnement car la dose absorbée ne peut traduire à elle seule l'action nocive des rayonnements sur un organe ou un tissu. A dose absorbée égale, les dommages causés et la probabilité d'apparition d'effets aléatoires vont varier avec, la nature et pour certains avec l'énergie du rayonnement. Il a donc été introduit un facteur de pondération noté  $WR$  qui est indépendant de la nature de l'organe ou du tissu irradié mais qui dépend des caractéristiques du rayonnement. Il s'agit d'un coefficient de toxicité du rayonnement qui s'applique à la dose moyenne reçue par un tissu ou un organe.

La dose absorbée qui est pondérée par  $WR$  est appelée dose équivalente  $HT, R$  elle représente la « dose toxique », d'où :

$$HT, R = WR \cdot DT, R$$

- $DT, R$  est la moyenne, pour l'organe ou le tissu, de la dose absorbée du rayonnement  $R$ .
- $WR$  est le facteur de pondération pour le rayonnement  $R$ , qui tient en compte uniquement des caractéristiques du rayonnement mais pas du tissu irradié.

L'unité pour la dose équivalente est le sievert ( $Sv$ ).

#### III.4.3. La dose efficace :

Le meilleur moyen de caractériser l'exposition d'un patient est de connaître la dose absorbée à chaque organe ou tissu mais ceci n'est pas réalisable en pratique. On utilisera la dose efficace ( $E$ ) qui représente la somme des doses équivalentes délivrés aux organes  $HT$  pondérées par un facteur de pondération tissulaire  $WT$ .

Cette valeur, qui prend en compte la sensibilité des organes ou tissus irradiés, permet d'exprimer le préjudice subi par un individu à la suite d'une exposition ponctuelle ou globale. Elle est synonyme du risque pour l'individu en cas d'exposition chronique car elle prend en considération différents facteurs tels que la probabilité de cancer et la perte de vie associée, les effets génétiques graves, la perte de qualité de vie ... Pour estimer ces effets, il faut utiliser un

facteur de pondération tissulaire **WT** qui est fonction de la sensibilité propre de chaque organe ou tissu. La somme de ces facteurs de pondération est égale à un, elle représente l'organisme entier.

La dose efficace (E) est la somme des doses équivalentes délivrées à chaque organe ou tissu.

**WT** = est le facteur de pondération pour le tissu ou l'organe T qui prend en compte la sensibilité propre de chaque organe ou tissu.

En pratique, on utilise la dose efficace pour la radioprotection et la dose équivalente pour les actes médicaux.

**III.5. Moyens de radioprotection :(76)**

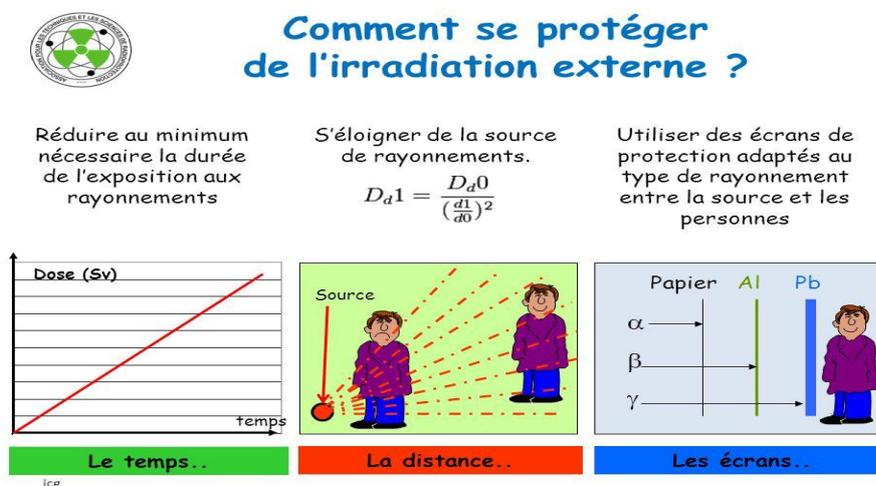
Les moyens de protection doivent permettre de réduire les expositions subies par les travailleurs et l'environnement au niveau le plus faible que l'on puisse raisonnablement atteindre.

Les locaux où sont utilisées des substances radioactives ou des générateurs électriques de rayonnements ionisants sont conçues pour :

- Supprimer ou réduire à un niveau très faible l'exposition externe.
- Eviter la dissémination des substances radioactives dans les locaux

**III.5.1. Protection contre l'exposition externe :**

Il existe trois grands principes de protection contre cette exposition. Ils sont souvent résumés de la façon suivante :



**Figure 12** : Principes de protection contre l'exposition externe. (77)

La dose absorbée par un individu étant le produit du débit de dose par le temps de présence, la protection contre l'exposition externe est en général une combinaison de trois paramètres :

Eloignement des sources, écrans interposées (paramètres agissant sur le débit de dose), et temps d'exposition. Elle est réalisée, en particulier, par

- Le blindage des sources.
- La disposition d'obstacles physiques empêchant une approche excessive des sources.
- L'utilisation d'écrans mobiles adaptés à la nature des rayonnements.
- L'emploi d'appareils permettant d'effectuer les manipulations à distance.

Pour les rayonnements électromagnétiques, la dose absorbée ou le débit de dose absorbée varient en fonction de l'inverse du carré de la distance (loi en  $1/d^2$ ).

### ***III.5.2. Protection contre l'exposition interne :***

Les moyens visant à empêcher l'incorporation des radionucléides sont de deux natures : physiques et réglementaires.

#### **a. Moyens réglementaires :**

Dans tout local où sont manipulées des sources radioactives non scellées, une disposition du règlement intérieur de l'établissement doit interdire :

- le pipetage des solutions à la bouche.
- l'introduction de nourriture, de boisson, de gomme à mâcher et de tout ustensile pour manger ou boire.
- l'introduction de cigarettes, de tabac et de tout article pour fumer.
- l'utilisation de mouchoirs personnels. L'employeur est tenu de fournir des mouchoirs en papier

#### **b. Moyens physiques :**

Pour l'inhalation, ils résident avant tout dans le confinement de la source. Même si les locaux de travail sont ventilés (avec filtration de l'air et cascades de dépression entre les différentes zones) ce n'est que pour faire face à un accident de contamination atmosphérique. On se place du point de vue de la sûreté des installations.

L'ensemble des dispositifs précédents sont liés à la protection collective. Mais ces moyens englobent également les dispositifs individuels de protection des voies respiratoires, étant entendu que ces équipements sont réservés aux situations incidentelles ou accidentelles et qu'il serait parfaitement anormal qu'ils soient utilisés en permanence dans les conditions habituelles de travail.

Pour l'ingestion, ils comprennent une éducation gestuelle visant à réprimer les gestes réflexes tels que, par exemple, porter les doigts au nez ou à la bouche en cours de travail alors que l'on est porteur de gants contaminés.

### III.5.3. Protection contre la contamination corporelle externe :

Peuvent se diviser en deux catégories :

#### ● Les moyens directs :

Une tenue vestimentaire appropriée à la nature du travail et tout particulièrement port de gants jetables adaptés (Les gants sont obligatoires en cas de manipulation de sources dispersables. Leur choix est important ; tous les modèles de gants « latex » ne constituent pas une barrière de même efficacité, encore moins les gants en coton. Une paire de gants portée une fois ne doit pas être réutilisée), la manipulation des sources non scellées à main nue étant interdite.

Education gestuelle pour travailler en limitant au maximum la contamination des gants, pour surveiller le niveau de contamination en cours de travail et pour savoir retirer des gants souillés sans risque de se contaminer les mains ou les poignets. (78)



**Figure 13** : Méthode de retrait des gants. (78)

Cette méthode consiste à pincer le gant au niveau de la paume et à le retirer jusqu'au bout des doigts en le retournant sur l'envers. Il faut ensuite se servir du gant retourné pour enlever le second, puis finir de retirer le premier gant.

#### ● Les moyens indirects :

Ce sont tous les procédés utilisés pour lutter contre la contamination surfacique, donc contre la dissémination tels que le confinement des sources (Les produits volatils doivent bien sûr être confinés pour ne pas entraîner d'aérocontaminations. Ce confinement est réalisé en travaillant, soit

sous une hotte ventilée, soit dans une boîte à gants. En sortie de hotte, l'air contaminé est filtré avant rejet dans l'environnement), la limitation des déplacements des sources, le respect des consignes de travail dans les différentes zones (en particulier les tenues vestimentaires), l'aménagement du lieu de travail, les contrôles fréquents de non contamination et l'emploi de surfaces lisses et imperméables permettant une décontamination aisée en cas d'accident. (79) (80)

### ***III.6. Conduite à tenir en cas de contamination :***

#### ***III.6.1. Pour la personne contaminée :***

- Prévenir la personne compétente en radioprotection.
- Prévenir le médecin de travail
- Débuter une collecte des urines de 24 heures pour les examens radio toxicologiques.

En cas de contact avec un liquide radioactif :

- Laver la zone avec de l'eau sans brosser (prendre une douche si besoin) ni frotter pour éviter toute irritation de la peau.

- Si un vêtement est contaminé, l'éliminer en tant que déchet solide radioactif (ou bien l'entre poser dans le local à déchets pendant une période suffisamment longue pour faire décroître la radioactivité).

- Mettre des vêtements non contaminés.

- En cas de contamination oculaire, laver avec du sérum physiologique (ou avec le rince visage d'urgence).

En cas de contamination interne par ingestion : NE PAS FAIRE VOMIR car cela ferait remonter la contamination au niveau des voies aéro-digestives supérieures retardant l'élimination du radio-isotope par l'organisme et donc exposant ce dernier à une dose engagée plus importante et à des lésions de l'œsophage.

#### ***III.6.2. Pour les autres membres du personnel :***

- Éviter de pénétrer dans la pièce avant la décontamination.
- Mettre des sur-chaussures pour décontaminer la pièce.
- Vérifier l'activité des chaussures de tous les membres du personnel ayant travaillé dans le local avant la décontamination. (81)

Chapitre II :

ETUDE DES  
MEDICAMENTS  
RADIOPHARMACEU  
TIQUES

## ***I. La radiopharmacie :***

### ***I.1. Définition de la radiopharmacie :***

La radiopharmacie fait partie intégrante de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) (4), elle doit se situer à proximité immédiate ou dans le service de médecine nucléaire afin de respecter les règles de radioprotection.

Le laboratoire de radiopharmacie est le lieu où sont réceptionnées, stockées et préparées les médicaments radio pharmaceutiques, et où on réalise les différents contrôles de qualités de ses préparations de radio marquage sous la responsabilité d'un pharmacien titulaire du diplôme d'études spécialisées complémentaires (DESC) de radiopharmacie-radiobiologie ou d'un diplôme équivalent. (3)

Les PUI fonctionnent conformément aux bonnes pratiques de préparation dont les principes sont pris par décision de l'ANSM selon la décision du 5 novembre 2007.

### ***I.2. Réglementation liée à l'installation d'un service de radiopharmacie :***

L'implantation de la radiopharmacie au sein d'un établissement de santé est très réglementée. Les locaux, l'environnement, le personnel, l'équipement et les systèmes d'informations doivent à la fois être conformes aux bonnes pratiques de préparation (BPP) et répondre aux contraintes liées à la manipulation des produits radioactifs. (82) (83)

Le chapitre 9 de BPP est entièrement consacré à la préparation des MRP. Il donne notamment des recommandations sur le personnel, les locaux et équipements, le matériel, les préparations et leurs contrôles, le stockage et la gestion des déchets. De fait que les MRP appartiennent à la liste (I), ils obéissent donc à la réglementation spéciale des substances vénéneuses. Il y est également noté que ces radiopharmaceutiques doivent suivre les dispositions qui s'appliquent à la « préparation des médicaments stériles » ainsi qu'à la « préparation des médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement ». (84)

***1.2.1. Réglementation liée aux locaux et équipements :******a. Les locaux :***

Selon l'article R. 5126-11 du CSP, Les locaux de la radiopharmacie qui se trouvent dans le service de Médecine Nucléaire, sont des locaux de la pharmacie à usage intérieur (PUI) et répondent à ce titre aux mêmes exigences réglementaires pharmaceutiques. Ces locaux doivent être adaptés à la production des médicaments radioactifs et à la préparation de médicaments stériles(85) (86).

La radiopharmacie doit être composée de plusieurs locaux techniques, permettant la réception, la détention, la préparation, le contrôle des médicaments radiopharmaceutiques et la gestion des déchets radioactifs ainsi qu'un local destiné à la documentation se rapportant à son activité (notamment les registres réglementaires, procédures, modes opératoires) (87) (88). Ces locaux sont des zones contrôlées avec accès réglementé, chaque zone est délimitée et signalée à l'aide d'un trèfle radioactif. L'épaisseur des murs entre chaque zone doit être adaptée pour atténuer l'irradiation et garantir la radioprotection des personnes. Les locaux doivent être ventilés et filtrés pour éviter toute contamination de l'environnement extérieur et garantir une bonne radioprotection du personnel et des patients. (89)

L'accès des travailleurs aux locaux de la radiopharmacie doit se passer par un sas vestiaire composé d'un vestiaire pour les vêtements de ville et d'un vestiaire pour les vêtements de travail susceptibles d'être contaminés. Cependant, le local dédié à la livraison et à la reprise des produits radioactifs, possédant un accès extérieur sécurisé pour les livreurs.

La préparation des médicaments radiopharmaceutiques se fait dans un laboratoire chaud relié majoritairement par un guichet transmural au local de contrôle des MRP et équipé d'une enceinte blindée, équipée d'activimètres, d'un flux d'air laminaire et adaptée aux radionucléides. La ventilation de cette enceinte se fait en dépression. Ces équipements sont eux-mêmes inclus dans des zones d'atmosphère contrôlée (ZAC). L'environnement de travail doit donc être maîtrisé et contrôlé afin de garantir la stérilité des préparations injectées aux patients. (90)

La radiopharmacie comprend aussi un local dédié aux marquages cellulaires (celui-ci n'est pas sous la responsabilité directe de la radiopharmacie), un local de stockage des déchets solides, de taille adaptée à l'activité du service et un ou des locaux pour l'entreposage des effluents radioactifs.

Les BPP définissent la zone à atmosphère contrôlée (ZAC) comme étant une « Zone constituée de locaux et d'équipements dont les qualités microbiologiques et particulières sont maîtrisées et classées selon leur niveau de contamination ». Ces zones sont conçues de manière à atteindre des niveaux définis de propreté de l'air (selon la classification ISO de la norme 14644-1) et classées selon les risques de contamination : (87)

Classe A (ISO 4.8) pour les opérations critiques à risque élevé de contamination (remplissage aseptique, filtration stérilisante),

Classe B (ISO 5) pour l'environnement immédiat d'une zone de travail de classe A,

Classes C (ISO 7 au repos / ISO 8 en activité),

Classe D (ISO 8) pour les zones destinées aux étapes moins critiques de la production. (91)

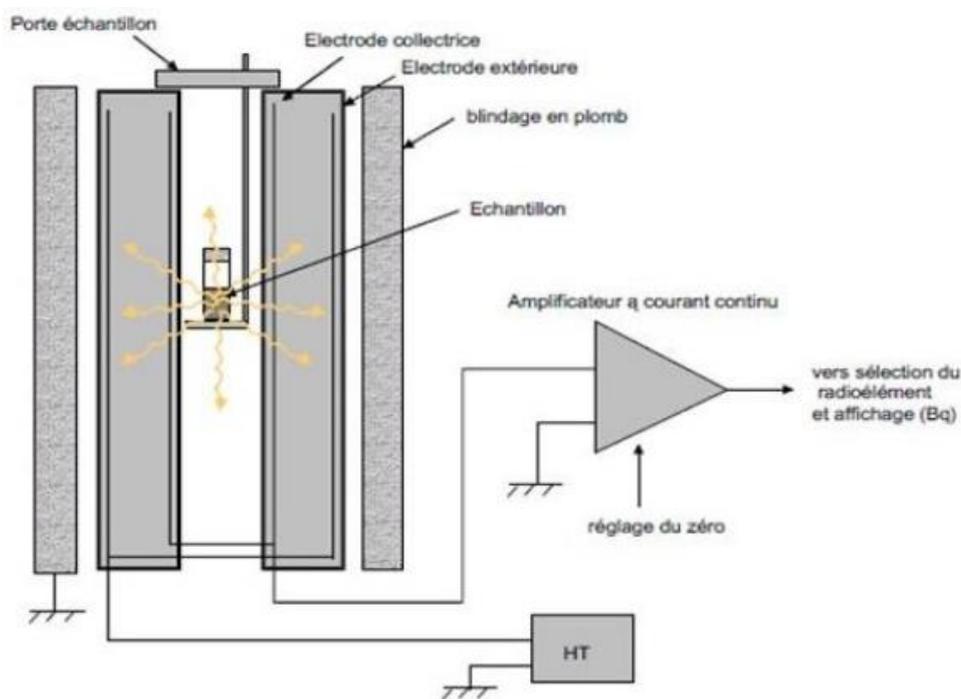
**Tableau 2** : Classification des locaux et équipements en zone d'atmosphère contrôlée en radiopharmacie. (91)

| <i>Locaux et équipements</i>      | <i>Classification BPP</i> | <i>Iso Norme 14644</i> |
|-----------------------------------|---------------------------|------------------------|
| Local de préparation              | Classe D                  | ISO 8                  |
| SAS                               | Classe D                  | ISO 8                  |
| Enceinte Blindée                  | Classe C                  | ISO 7                  |
| Local de marquage cellulaire      | Classe C                  | ISO 7                  |
| Hotte à Flux d'air laminaire      | Classe A                  | ISO 4, 8               |
| Local de décroissance des déchets | Non classé                | /                      |
| Local de réception                | Non classé                | /                      |
| Local de contrôle de qualité      | Non classé                | /                      |

Les médicaments radiopharmaceutiques extemporanés sont réalisés dans les enceintes dotées d'environnement de classe A placées dans une zone contrôlée au minimum de classe D. (92)

**b. Matériel et équipement :**

Les locaux de manipulation des médicaments radiopharmaceutiques doivent être équipés, d'enceintes blindées adaptées à l'énergie des médicaments radiopharmaceutiques manipulés, plombées avec une épaisseur différente suivant le radionucléide utilisé et ventilées en dépression. Elles disposent d'un système de filtration d'air et d'un sas permettant l'entrée et la sortie du matériel et des produits manipulés. Ces enceintes sont équipées d'appareillages de mesure d'activité ou activimètres reliés à des ordinateurs, homologués et faisant objet d'une maintenance régulière et de contrôles de qualité effectués sous la responsabilité de la personne physique en charge de l'activité nucléaire autorisée en liaison avec le radiopharmacien et le radiophysicien (93) ; d'une hotte à flux d'air laminaire pour les préparations aseptiques en milieu ouvert telles que les marquages cellulaires ; d'équipement permettant d'assurer la radioprotection en nombre suffisant : les protège-flacons, les protège seringues et les pinces de manipulation à distance ; des dispositifs de transport tels que les valisettes plombées qui sont utilisés pour le transport des médicaments radiopharmaceutiques. Aussi d'équipements de protection individuelle tels que les tabliers plombés ; le code du travail précise que des équipements de protection individuelle sont mis à disposition des travailleurs par l'employeur, qui s'assure de leur utilisation effective (Art R.4321-4 du CT) et de leur maintien dans un état hygiénique satisfaisant (Art. R.4323-95 du CT) ; le port de ceux-ci implique qu'ils ne sont pas à l'origine de risques supplémentaires (Art R.4323-91 du CT). (94)

**Figure 14** : Schéma d'un activimètre. (95)

Autres matériels nécessaires pour garantir la qualité des MRP et la protection du personnel et de l'environnement contre les rayonnements :

- Les poubelles et les collecteurs de dispositifs coupants et tranchants de type DASRI (Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux) placés dans des protections blindées ;
- Les coffres blindés et un réfrigérateur pour le stockage des préparations, des trousseaux et de certains médicaments prêts à l'emploi ;
- Les appareils de mesure de rayonnement ambiant et de recherche de contamination radioactive mis à disposition ;
- Les radiochromatographes pour le contrôle qualité des préparations radiopharmaceutiques ;
- Les divers matériels stériles et à usage unique (seringues, gants, surchaussures...) ;
- Le matériel de nettoyage et de décontamination, ainsi que le matériel nécessaire pour la préparation et la mise en seringue ;
- Le débit d'équivalent de dose Hp(10) des enceintes et des poubelles blindées qui doit être inférieur à 25  $\mu\text{Sv/h}$  à 5 cm de toutes les parois, pour l'activité maximale du radionucléide utilisé dans ces dispositifs.

Les cahiers de suivi des appareillages, des équipements et des installations doivent être disponibles et conservés pendant toute leur durée de vie.

La qualification des équipements est une opération obligatoire et réglementaire, destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus (selon BPF et ICH Q10). Elle est définie selon quatre étapes : la qualification de conception, la qualification d'installation, la qualification opérationnelle et la qualification de performance. (96)

- La qualification de conception : concerne l'écriture du cahier des charges, qui décrit les exigences que doit satisfaire l'équipement et également la rédaction d'un cahier d'obligation en spécifiant les fonctions techniques que doit satisfaire l'équipement.

- La qualification d'installation : La qualification du matériel doit fournir la preuve que l'équipement est conforme aux exigences du client (BPF). La preuve documentée prouve que le système a été livré et installé conformément aux indications du fabricant.

- La qualification opérationnelle : elle est réalisée directement après la qualification d'installation. Cette qualification fournit la preuve que l'équipement fonctionne bien conformément aux spécifications. Elle s'effectue à vide. Le matériel doit fonctionner comme prévu, et implique de tester tous les témoins du fonctionnement normal, tous les points d'alerte, tous les interrupteurs et écrans, tous les témoins d'interaction et toute autre indication des mécanismes et du fonctionnement. Il faut définir des spécifications et des critères d'acceptation et fournir des informations sur l'étalonnage des appareils.

- La qualification des performances : Cette étape s'effectue dans les conditions habituelles et doit démontrer que le système donne uniformément les résultats requis et répondent aux normes spécifiques. La qualification des performances fournit les documents sur les procédés, le détail des tests à effectuer et les critères d'acceptation.

### ***1.2.2. Réglementation liée au personnel :***

D'après les BPP, toute personne travaillant dans le domaine pharmaceutique doit être qualifiée et doit être formée. L'ensemble du personnel employé dans la zone de fabrication, y compris les personnes affectées au nettoyage et à la maintenance, doit également avoir reçu une formation complémentaire spécifique et adaptée. Toutes les opérations de fabrication sont exécutées

sous la responsabilité d'un personnel justifiant d'une compétence en matière de radioprotection. (85)

L'équipe de radiopharmacie est principalement composée de radiopharmaciens, d'internes ou étudiants en pharmacie, de préparateurs en pharmacie hospitalière et de manipulateurs en électroradiologie.

Le radiopharmacien responsable de l'activité radiopharmaceutique doit être titulaire d'un diplôme de docteur en pharmacie et d'un diplôme des études spécialisées complémentaires (DESC) de radiopharmacie et radiobiologie. Il est secondé par les préparateurs en pharmacie hospitalière (PPH) ayant une double compétence dans le domaine pharmaceutique et nucléaire. Tout le personnel intervenant dans ces opérations de préparation figure dans l'organigramme fonctionnel de la radiopharmacie et ses missions doivent faire l'objet d'une fiche de poste. D'autres catégories de personnels peuvent être affectés à la radiopharmacie en raison de leurs compétences particulières, notamment le personnel chargé de la maintenance d'appareils ou celui chargé d'hygiène. (92) (97) (98)

Ces personnels travaillant en Radiopharmacie doivent avoir suivi une formation particulière et renouvelée périodiquement relative à la nature des produits manipulés et aux risques encourus. Ces personnes doivent suivre les règles d'hygiène : le lavage des mains, port des tenues vestimentaires adéquates en fonction des zones (tableau 3) et également les règles de radioprotection.

**Tableau 3** : Tenue vestimentaire en fonction des classes et du risque. (92)

| <i>Classe</i>        | <i>Risque microbiologique</i>   | <i>Risque radioactif</i>  |
|----------------------|---|---|
| <i>Classe A et B</i> | Port d'une cagoule, cheveux attachés, barbe et moustache couvertes, masque, gants stériles, chaussures désinfectés, vêtement propre et désinfecté | Port de gant, de tablier plombé, travaillé dans une enceinte plombée ou un paravent plombé. |
| <i>Classe C</i>      | Cheveux attachés, barbe et moustache couvertes, sur chaussure. Vêtement serré aux extrémités, et ne relarguant pas de particule                   |   |
| <i>Classe D</i>      | Cheveux attachés, barbe et moustache couvertes, surchaussures.  |   |

## ***II. Le médicament radiopharmaceutique :***

### ***II.1. Définitions et législations :***

Un médicament radiopharmaceutique étant un médicament, il obéit donc à la définition de ce dernier : « on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ». (99)

Un MRP est défini selon le CSP comme « tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides incorporés à des fins médicales ». (100)

L'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA), définit les radiopharmaceutiques comme suit: "Les produits radiopharmaceutiques sont des médicaments destinés à être utilisés pour le diagnostic, la thérapie ou la surveillance d'une maladie ou d'une manifestation d'une maladie chez l'homme et qui présentent une désintégration spontanée de noyaux instables avec l'émission de particules nucléaires ou de photons, ou tout trousse de réactifs non radioactifs ou générateur de radionucléides qui est destiné à être utilisé dans la préparation de ces articles ".(101)

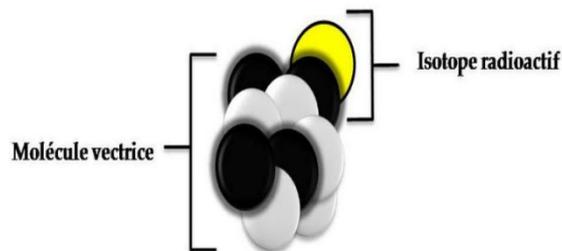
Dans les services de médecine nucléaire, les MRP utilisés sont :

- Soit des spécialités pharmaceutiques livrées prêtes à l'emploi contenant des radioéléments artificiels, qui ne nécessitent qu'une étape de conditionnement unitaire, avant administration au patient.
- Soit des préparations réalisées extemporanément par le service de radiopharmacie en raison de la demi-vie courte de la plupart des radioéléments utilisés. Ces préparations sont soit des préparations magistrales définies à l'article L.511-1 du CSP comme « Tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription

destinée à un malade déterminé » : c'est le cas, en particulier, des préparations effectuées par marquage cellulaire, soit des préparations hospitalières définies à l'article L.511-5 du CSP comme « tous médicament, à l'exception des produits de thérapie génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L.511-2 du CSP, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée dans la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé... ». (102)

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... (103)



**Figure 15 :** Composition d'un médicament radiopharmaceutique. (104)

Les produits radiopharmaceutiques utilisés en médecine nucléaire sont des produits qui ont la particularité d'associer deux exigences réglementaires très contraignantes, dépendant de deux autorités différentes : (83)

- Celle du médicament au sens pharmaceutique : loi 17-04 portant le code du médicament et de la pharmacie.
- Celle d'une source radioactive liée à un régime d'autorisation spécifique : CNRP (Centre national de radioprotection) (la loi n° 005-71 du 12 Octobre 1971 relative à la protection contre les rayonnements ionisants).

**❖ En Algérie :(105)**

Loi n° 08-13 du 17 Radjab 1429 correspondant au 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi n° 85-05 du 16 février 1985 ; définit les produits pharmaceutiques et les médicaments comme suit :

« On entend par produits pharmaceutiques, au sens de la présente loi :

● Les médicaments ; (..)

-**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 ;

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

-Tous autres produits nécessaires à la médecine humaine » (Article. 169).

**❖ En France : (99)**

Loi n° 92/1279 du 8 décembre 1992 : « définit les radiopharmaceutiques comme regroupant quatre entités :

-Le médicament radiopharmaceutique (le traceur) ;

-Le générateur ;

-La trousse (le vecteur) ;

-Le précurseur. ».

Tout médicament doit disposer d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) avant de pouvoir être commercialisé. L'AMM comporte un « résumé des caractéristiques du produit » (RCP) qui précise notamment la dénomination du médicament radiopharmaceutique, sa composition qualitative et quantitative, sa forme pharmaceutique et les indications. La « notice patient » présente l'essentiel des informations du RCP dans un vocabulaire plus accessible. (106)

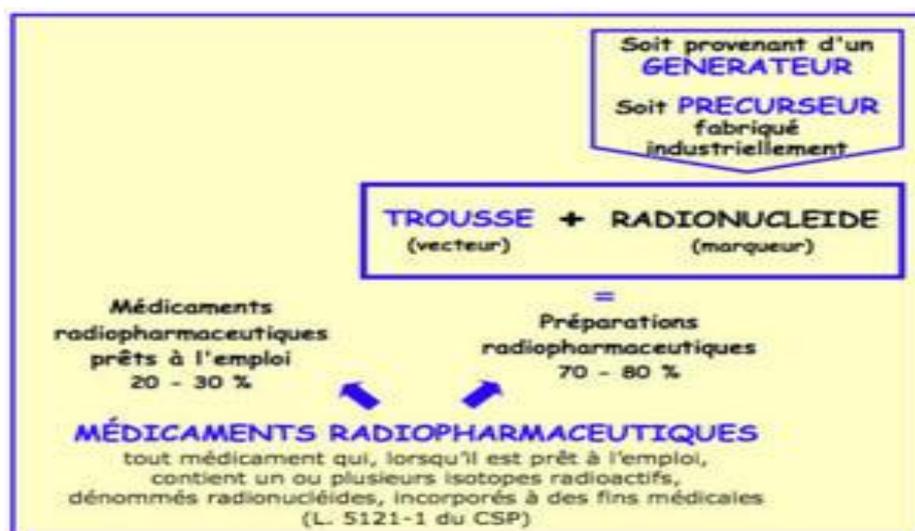
• En Algérie, la gestion de ces produits est assurée par le Centre de Recherche Nucléaire Algérien CRNA.

• Sur le plan européen, l'AMM est délivrée par l'European Medicine Agency (EMA) après avis du Comité for Medicinal Products for Human use (CHMP).

• En France, c'est l'ANSM ancienne AfSSAPS qui délivre ces AMM après avis de la commission d'autorisation de mise sur le marché. (83)

### II.2. Catégories des médicaments radiopharmaceutiques :

Un médicament radiopharmaceutique contient donc des isotopes radioactifs (radionucléides) utilisés seuls ou souvent greffés sur une molécule vectrice. L'ensemble forme un médicament radiopharmaceutique ou un radiotraceur.



**Figure 16 :** Schéma des médicaments radiopharmaceutiques. (107)

On distingue deux grandes classes des MRP : les spécialités pharmaceutiques et les préparations radiopharmaceutiques, qui peuvent se présenter sous différentes formes galéniques, majoritairement sous formes des solutions injectables. On peut citer quelques exemples :

- HMDP-  $^{99m}\text{Tc}$  : solution injectable (la scintigraphie osseuse) ;
- Téchnégas®, krypton : sous forme de gaz (la ventilation pulmonaire) ;
- Phytate de sodium-  $^{99m}\text{Tc}$  : sous forme buvable (la déglutition isotopique) ;
- Iodure de sodium  $^{131}\text{I}$  : sous forme de gélule ou capsule (traitement de la thyroïde).

**II.2.1. Les spécialités radiopharmaceutiques :**

Les spécialités radiopharmaceutiques sont réalisées dans un établissement pharmaceutique industriel et délivrées prêtes à l'emploi, sous conditionnement en dose unitaire pour un patient déterminé. Cette catégorie représente 20 à 30 % des médicaments radiopharmaceutiques.

**Tableau 4 :** Quelques spécialités radiopharmaceutiques.

| <i>Spécialité</i>                                   | <i>Stabilité</i>         | <i>Indication</i>                |
|---|--------------------------|----------------------------------|
| <i>Quadramet</i>                                    | 6h (après décongélation) | Douleurs des métastases osseuses |
| <i><sup>18</sup>FDG (fluoro-2-désoxy-D-glucose)</i> | 8h à t°<25°C             | Cancérologie, infection          |
| <i>Thallium 201</i>                                 | 1 jrs à t°<25°C          | Scintigraphie myocardique        |

Dans ce type de radiopharmaceutiques, le radionucléide est utilisé seul lorsqu'il présente une activité intrinsèque pour la cible biologique. Il est choisi en fonction de son affinité pour un organe ou un tissu particulier (spécificité biologique), sur lequel il va aller se fixer une fois introduit dans l'organisme.

□ **Radionucléide :**

Selon le lexique en ligne de l'ASN, un radionucléide correspond à une « espèce atomique radioactive, définie par son nombre de masse, son numéro atomique et son état énergétique nucléaire ». (108)

Sur le plan physique, on appelle isotopes d'un élément, des nucléides qui possèdent le même nombre de protons, donc la même valeur de **Z** définissant leur appartenance à ce même élément mais un nombre **N** de neutrons différent, leurs nombres de masse **A** sont donc aussi différents, l'exercice des isotopes explique qu'on n'ait catalogué qu'une centaine d'éléments, parmi les quelque trois cents nucléides stables connus.

Les éléments naturels se trouvent à l'état d'espèce simple ou à l'état combiné et sont presque toujours des mélanges d'isotopes, dont les nombres de masse ne diffèrent cependant que de quelques unités.

Certains isotopes naturels sont stables, d'autres sont radioactifs. On a pu, par ailleurs, préparer un grand nombre d'isotopes artificiels, qui n'existe pas dans la nature parce qu'ils sont radioactifs, avec une durée de vie très courte.

On utilise les isotopes radioactifs dans diverses applications notamment médicales. Il est en effet possible de les suivre par le rayonnement qu'ils émettent, et de vérifier comment ils se localisent dans les organes. (109)

Donc l'isotope radioactif appelé radionucléide est un atome dont le noyau est radioactif et qui tend à se désintégrer pour rejoindre un état stable, par émission de rayonnement(s). La nature de ce rayonnement détermine son usage.

- Les rayonnements gamma ( $\gamma$ ) ont une utilisation diagnostique : ils permettent de visualiser la localisation du vecteur.
- Les rayonnements béta moins ( $\beta^-$ ) et alpha ( $\alpha$ ) sont mis à profit pour une utilisation thérapeutique en irradiant les organes ou tissus cibles.

Les radionucléides utilisés en médecine nucléaire se caractérisent par leur période physique qui doit être suffisamment longue pour permettre un temps d'acquisition d'image et assez courte pour entraîner une dosimétrie patient acceptable. Ils sont également distingués par leur énergie et leur pouvoir de pénétration.

**Tableau 5 :** Période de quelques radionucléides. (109)

| Radionucléides | <b>99mTc</b> | <b>18F</b> | <b>201Tl</b> | <b>123I</b> |
|----------------|--------------|------------|--------------|-------------|
| <b>T1/2</b>    | 6 h          | 2 h        | 3,05 j       | 13,2 h      |

Ces radionucléides utilisés en radiopharmacie et en médecine nucléaire sont des radionucléides artificiels et on a quatre possibilités qui permettent de les obtenir. (Voir le détail dans le chapitre III)

### **II.2.2. Les préparations radiopharmaceutiques :** (101)

La Pharmacopée européenne définit les préparations radiopharmaceutiques comme des « préparations contenant un ou plusieurs radionucléides ».

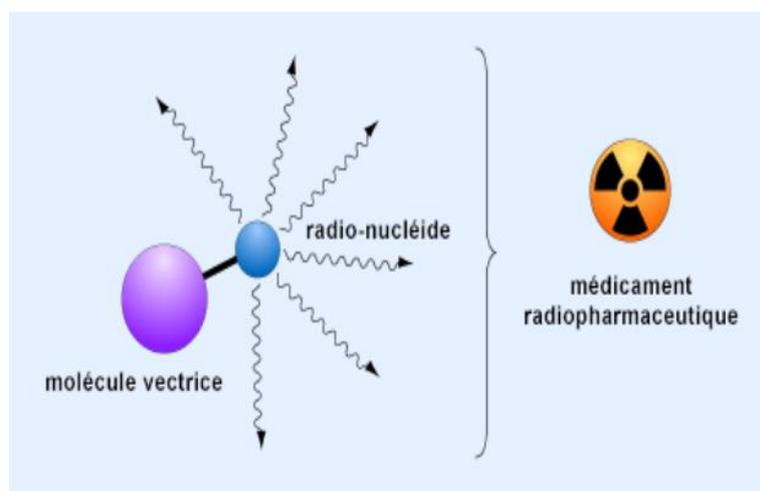
Les préparations radiopharmaceutiques représentent 70 à 80 % des médicaments radiopharmaceutiques, elles doivent être préparées in situ au moment de l'administration selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé, en raison de leur stabilité limitée dans le temps. Leur complexité et leur temps de réalisation sont variables (étape de chauffage, durée d'incubation, introduction de composants dans un ordre bien précis...). (110)

La majorité des préparations radiopharmaceutiques sont des préparations réalisées extemporanément à partir d'une TROUSSE (molécule vectrice), qui va être marquée par un radionucléide. Ce radionucléide sera soit livré prêt à l'emploi et dénommé PRECURSEUR, soit produit *in situ* à partir d'un GENERATEUR. (111)

**Tableau 6** : Quelques préparations radiopharmaceutiques. (111)

| Préparation                            | Stabilité    | Quelques indications              |
|--|--------------|-----------------------------------|
| Sestamibi-99mTc                        | 10h à 2-8°C  | Scintigraphie cardiaque           |
| Macroagréats d'albumine humaine -99mTc | 8 h à 2-8°C  | Scintigraphie pulmonaire          |
| Octreoscan-111In                       | 6h à t°<25°C | Exploration de tumeurs endocrines |

Comme il existe peu de radionucléides dotés d'une spécificité biologique tels que l'iode, on associe les radionucléides à des vecteurs pour leur conférer le tropisme désiré. Ces derniers sont choisis pour leur attraction ou répulsion vis-à-vis de l'organe qu'on veut étudier.



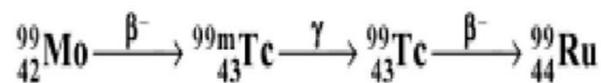
**Figure 17** : Marquage de la molécule vectrice par un radionucléide. (17)

**A. Générateur :**

« Tout système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique ». (100)

- **Générateur de Molybdène 99/Technétium 99 métastable ou 99Mo/99mTc :**  
(112)

La majorité des examens de médecine nucléaire est réalisée par l'injection d'un traceur marqué par du Technétium 99m. Il s'agit d'un radionucléide de filiation dont le « père » est le Molybdène 99. Il est obtenu par élution d'un générateur 99Mo/99mTc dont le schéma de filiation radioactive est le suivant :



**Figure 18 :** Schéma de filiation radioactive. (112)

▪ **Principe :**

Le Molybdène 99 est adsorbé sur une colonne d'Alumine. Il se désintègre avec une période de 66 heures en Technétium 99m, élué sous la forme de pertechnétate de sodium ( ${}_{43}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ ,  $\text{Na}^+$ ), par passage sur la colonne d'une solution aqueuse de chlorure de sodium à 0,9% (Figure 19). En effet, l'affinité du Technétium 99m pour la colonne est inférieure à celle des ions chlorures présents dans le solvant d'élution ; il passe donc en solution.

La solution ainsi obtenue contient du Technétium 99m, dont la période est de 6 heures. Elle sera utilisée pour le marquage des trousse radiopharmaceutiques. (113)



**Figure 19** : Principe de générateur de  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . (113)

### **B. Trousse :**

« Toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique final ». (100)

Une trousse correspond à une préparation de structures organiques plus ou moins complexes qui, reconstituées ou combinées au radionucléide, forme le médicament radiopharmaceutique, qui va être absorbé, distribué, métabolisé puis éliminé par l'organisme.

Chaque trousse contient une molécule vectrice qui peut être une hormone, un anticorps, un peptide ou autre particule, présentant un tropisme pour l'organe que l'on veut visualiser en usage diagnostique ou irradier dans l'usage thérapeutique.

Une trousse est un produit pré-conditionné commercialisé sous forme d'un lyophilisat, stérile et apyrogène, à usage radiopharmaceutique. Elle comprend le vecteur qui est marqué par un radionucléide provenant d'un éluât de générateur ou d'un précurseur radiopharmaceutique et un éventuel réducteur (un sel d'étain) pour les marquages par le Technétium  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .



Figure 20 : Exemple d'une trousse. (114)

**C. Précurseur :**

« Tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration ». (100)

Par exemple, le chlorure d'Indium pour le marquage de l'octréotide.

**II.3. Applications des radiopharmaceutiques :**

L'utilisation de ces médicaments se fait toujours selon le même principe, on utilise, soit un radioisotope seul, soit un radioisotope associé à un vecteur, qui va présenter des propriétés pharmacocinétiques lui permettant de suivre un processus biochimique ou physiologique de l'organisme. Pour permettre cette utilisation, ces médicaments doivent être stable *in vivo* et ne pas présenter d'action pharmacologique. En fonction de leur utilisation en thérapie ou en diagnostique, le radioisotope utilisé devra posséder un rayonnement fortement ionisant et peu pénétrant dans le cas des thérapies, ou faiblement ionisant et fortement pénétrant dans le cas des diagnostics.

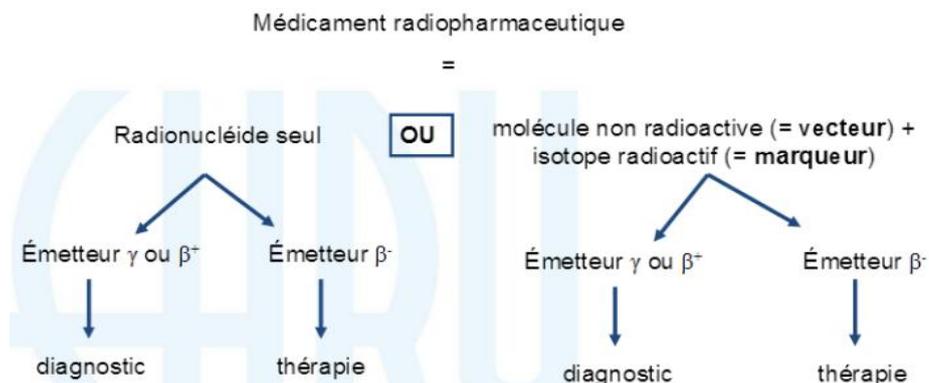


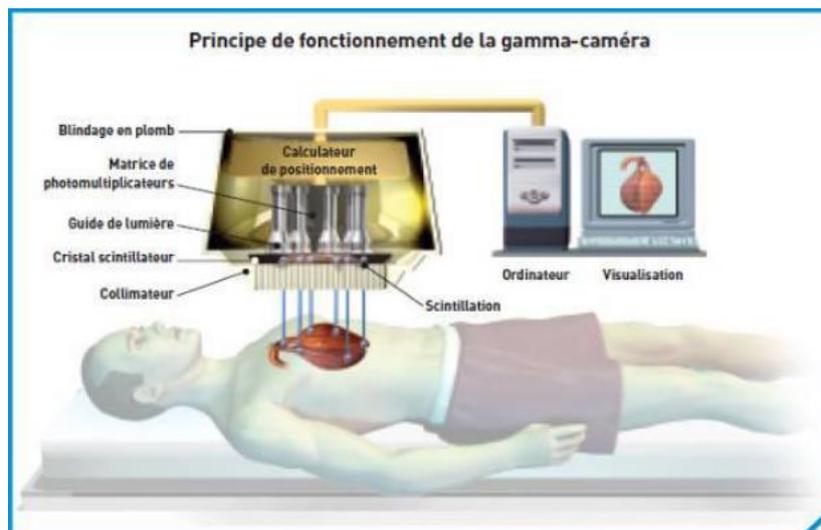
Figure 21 : Utilisation des MRP selon le type des rayonnements émis. (115)

### II.3.1. Applications en diagnostic :

Les examens diagnostiques représentent en général plus de 95% de l'activité d'un service de médecine nucléaire, il s'agit de l'imagerie scintigraphique et La Tomographie par Émission de Positons (TEP). Ces examens permettent de réaliser des études cinétiques, fonctionnelles ou métaboliques, et d'obtenir des images par comptage externe de la fraction de radioactivité administrée et fixée par un organe. Ils nécessitent l'utilisation d'émetteurs de rayonnement ( $\gamma$  ou  $\gamma+\beta$ ) dont le pouvoir de pénétration élevé permet d'explorer l'organisme en profondeur. Pour ces examens, les radiopharmaceutiques doivent être administrés à une dose dépourvue de toxicité chimique et à une activité la plus faible possible, de façon à limiter l'exposition du patient aux radiations. Les isotopes utilisés sont caractérisés par la délivrance d'une très faible dose d'irradiation pour les organes cibles et le corps entier.

#### II.3.1.1. L'imagerie scintigraphique :

La scintigraphie met à profit les caractéristiques du rayonnement gamma qui est très pénétrant dans la matière et interagit faiblement avec l'eau. Au cours de cet examen, le rayonnement gamma émis par le traceur radioactif est détecté par une gamma caméra qui permet de visualiser et quantifier des modifications fonctionnelles engendrées par des processus pathologiques (figure 22).  
(3)



**Figure 22** : Principe de la scintigraphie. (115)

Le principal radionucléide d'intérêt diagnostique est le  $^{99m}\text{Tc}$ . Couplé à différents vecteurs, il forme des traceurs qui ont de nombreuses applications. Nous pouvons par exemple explorer par

scintigraphie de nombreux organes (squelette, cœur, poumons, cerveau, thyroïde, reins, ...) et certaines pathologies (infections, tumeurs...).

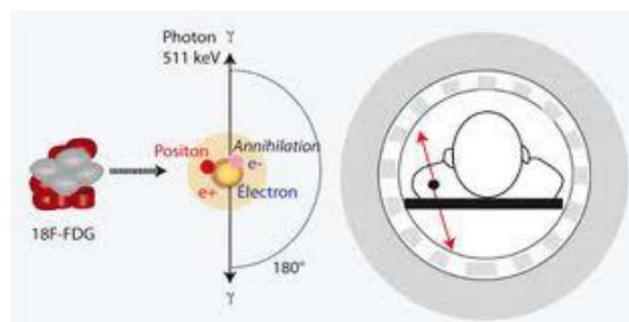
Le  $^{99m}\text{Tc}$  peut également être employé seul, pour exploration thyroïdienne ou scintigraphie des glandes salivaires.

L'iode 123 ( $^{123}\text{I}$ ) est indiqué pour les explorations thyroïdiennes et parathyroïdiennes, ainsi que pour le diagnostic des phéochromocytomes et neuroblastomes à condition de le coupler à un vecteur ayant une affinité pour le tissu adrénergique.

Le gallium 67 ( $^{67}\text{Ga}$ ) est indiqué pour la localisation de lésions inflammatoires ou de lymphomes malins.

### II.3.1.2. La Tomographie par Émission de Positons (TEP) :

La TEP, quant à elle, repose sur le principe suivant : un émetteur  $\beta^+$  (le plus souvent le Fluor 18 ou  $^{18}\text{F}$ ) émet un positon qui, après annihilation avec un électron du milieu, engendre l'émission de deux photons gamma en coïncidence. Ces derniers sont alors détectés par une caméra capable de générer des images tridimensionnelles (Figure 23). (116)



**Figure 23** : Principe de la tomographie par émission de positons. (116)

La TEP au [ $^{18}\text{F}$ ] fluorodesoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ FDG) est un examen de choix pour le diagnostic et le suivi de certains cancers ainsi que pour l'évaluation de la réponse à un traitement spécifique. D'autres traceurs ont été développés plus récemment : la [ $^{18}\text{F}$ ] fluorocholine pour la détection des lésions métastatiques osseuses du cancer de la prostate, la [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodopa pour le diagnostic de tumeurs endocrines.

**II.3.2. Applications en thérapie :**

Ces applications utilisent des radiopharmaceutiques contenant des radioéléments à haute énergie (alpha  $\alpha$  ou bêta moins  $\beta^-$ ) destinés à irradier de façon sélective certains tissus, entraînant le blocage des processus de division cellulaire puis la mort des cellules cibles. Les émetteurs utilisés doivent avoir un tropisme sélectif élevé pour le tissu cible et être d'une grande pureté nucléidique.

L'iode 131 est indiqué pour le traitement des pathologies thyroïdiennes telles que les hyperthyroïdies ou les cancers thyroïdiens. Associé à l'Iobenguane (ou MIBG), il est utilisé pour le traitement des tumeurs neuroendocrines telles que les neuroblastomes ou les phéochromocytomes.

Les synoviorthèses consistent à traiter des atteintes articulaires par injection locale de colloïdes marqués avec un radionucléide (erbium 169, rhénium 186, yttrium 90).

L'yttrium 90 associé à un anticorps monoclonal anti CD20 est utilisé pour le traitement de certains lymphomes non hodgkiniens de l'adulte.

On peut enfin citer le samarium 153 ou le strontium 89 pour le traitement antalgique des métastases osseuses ostéoblastiques, et le Radium 223 pour le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration avec métastases osseuses symptomatiques.

**III. Circuit des médicaments radio-pharmaceutiques :**

Le circuit du médicament nécessite l'intervention de différentes catégories de personnels recevant des formations sur la radio pharmacie et la radio protection, sous l'autorité technique du radio-pharmacien, (98) pour un but d'apporter la sécurité et minimiser au maximum les risques médicamenteux.

Le radio-pharmacien peut se faire aider soit par des préparateurs en pharmacie, par des manipulateurs en électroradiologie ou des techniciens de laboratoire qui, dans tous les cas, seront sous l'autorité du radio-pharmacien. (117)

La grande majorité des médicaments radio pharmaceutiques doivent être préparés extemporanément, par marquage de molécules vectrices (trousses) avec un radionucléide choisi (issu d'un générateur ou un précurseur). La mise en œuvre de cette politique doit se faire en collaboration entre la radio-pharmacie, la pharmacie hospitalière et le service de médecine nucléaire.

**III.1. Déroulement du circuit des MRP :**

Le circuit du médicament doit être organisé sur un modèle de dispensation et non pas d'une simple distribution dont la maîtrise des différentes étapes n'est pas assurée. Il doit respecter un ordre spécial.

**III.1.1. Prescription médicale :**

Les spécialités susceptibles de présenter un risque directement ou indirectement pour la santé ou nécessitant une surveillance particulière, ou contenant des substances classées comme substances vénéneuses, sont soumises à une prescription médicale obligatoire. (118)

Les médicaments radio pharmaceutiques sont considérés comme des substances vénéneuses listées (119), ils doivent donc faire l'objet d'une prescription médicale obligatoire au sein du service de médecine nucléaire pour la prise en charge des patients. (120)

La prescription de médicaments est rédigée sur une ordonnance qui est un document du dossier médical obligatoire en milieu hospitalier. (121)

Pour tout examen de médecine nucléaire, le médecin doit recevoir une demande nominative écrite. Aux vues de celle-ci, il doit rédiger une prescription médicale destinée au radio-pharmacien, comportant les mentions suivantes conformément à l'article 13 du code de la santé :

- Le nom, prénom et date de naissance du patient
- Le sexe, l'âge du malade, sa taille et son poids
- Le nom du médicament radio-pharmaceutique (nom de la trousse et du radionucléide)
- Le mode d'administration, la posologie, la durée de traitement
- La date de rédaction

- la qualité, le nom et la signature du prescripteur telle que définit à l'article R. 5121-91 du code de la santé publique, l'adresse de l'établissement et coordonnées téléphoniques auxquelles il peut être contacté.

Notons que tous les médicaments sont inscrits sur la liste I des substances vénéneuses. Cette prescription ne peut émaner que d'un médecin qualifié spécialiste en médecine nucléaire, et par une personne spécialisée en radiophysique médicale. (122) (123)

**III.1.2. Commande, réception et stockage :****a. Commande :**

Conformément à la réglementation, toute commande de produits radioactifs doit être cosignée par le titulaire de l'autorisation de détenir des radioéléments (ou son délégataire) ainsi que par le pharmacien.

La commande a pour objectifs d'adapter l'activité reçue à l'activité nécessaire et payer juste l'activité nécessaire donc ne pas mettre en déchets et gérer de surplus d'activités.

La commande des trousse (produits non radioactifs) pour scintigraphies osseuses et cardiaques est trimestrielle, Les autres trousse sont commandées de manière ponctuelle en fonction des besoins, seule la signature du pharmacien est nécessaire. (123)

Pour les produits contenant des radionucléides :

- **Médicaments radio pharmaceutiques prêts à l'emploi** : Commande pour un patient de l'activité à administrer ou de l'activité disponible dans le catalogue la plus proche de celle à administrer. Chaque fois que possible, la livraison le jour de l'administration.
- **Précurseurs** : Commande pour un marquage pour un patient avec livraison le jour de l'utilisation, sauf 51Cr-chromate de sodium (multidose) 1 flacon pour plusieurs patients.
- **Générateurs** : commande trimestrielle avec livraison toujours le même jour de la semaine pour installation et utilisation immédiates. (115)

#### ***b. Réception :***

Les MRP sont livrés en dehors des heures d'ouverture de l'unité de médecine nucléaire pour des mesures de radioprotection au niveau d'un local de réception. La réception doit être effectuée par une personne autorisée et habilitée dans un lieu non accessible à toute personne étrangère au service (124). À son arrivée le manipulateur déballe les colis reçus dans le local et les achemine ensuite dans la radiopharmacie, il effectue un contrôle entre la commande, les produits reçus et les bons de livraison ainsi une vérification de l'étiquetage, date de livraison et les dates de péremption.

Après avoir contrôlé la réception, le radiopharmacien enregistre et valide les données comptables et financières relatives à l'activité radiopharmaceutique considérée.

#### ***c. Stockage :***

Les produits sont stockés selon leurs recommandations de conservation et de radioprotection dans des équipements spéciales, dont la durée et les conditions de conservation après marquage sont conformes aux recommandations existantes du fabricant et validées par le radiopharmacien.

- **Trousse :**

Les conditions de conservation entre +2°C et +8°C, t°<25°C dans un réfrigérateur muni d'un enregistreur de température.

- **Produits contenant des radionucléides :**

L'enceinte de stockage est adaptée aux types et énergie des rayonnements émis. (123)



**Figure 24 :** stockeur blindé pour produits radio actifs. (125)

### ***III.1.3. Préparation et dispensation des MRP :***

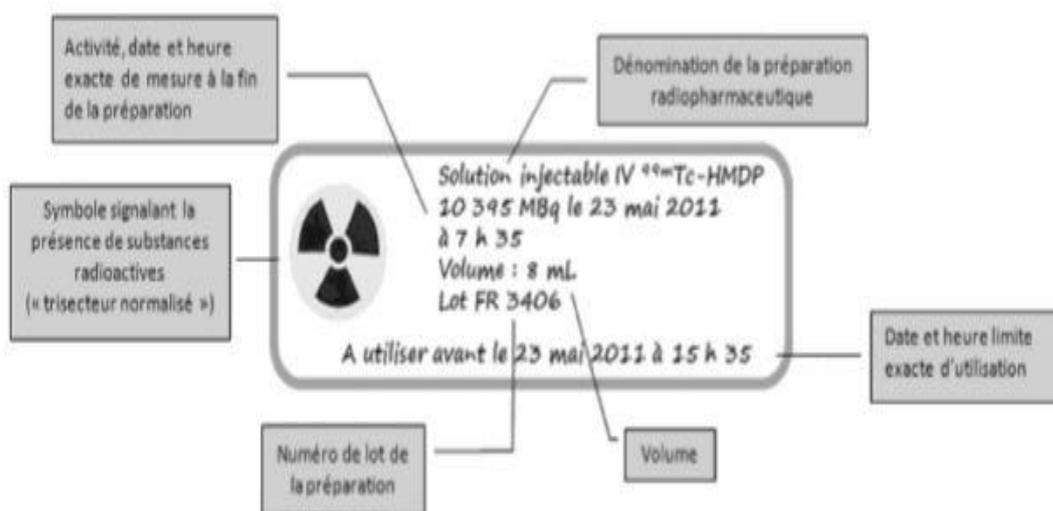
La préparation des MRP est effectuée conformément aux recommandations existantes du fabricant, seuls les radiopharmaciens, exerçant au sein d'une pharmacie à usage intérieur et ayant reçu une délégation écrite du pharmacien gérant la PUI, peuvent avoir la responsabilité de la préparation des médicaments radiopharmaceutiques et d'écrire et de valider les procédures de fabrication, les autres catégories de personnels spécialisés sont placées sous l'autorité technique du radiopharmacien. (126)

Dans le cas des MRP prêts à l'emploi , seul une étape de conditionnement en dose individuelle nominative, les autres nécessitent une étape de préparation dans un système clos à l'intérieur d'une enceinte blindée, ventilée en dépression, et placée dans un environnement contrôlé au minimum de classe D et équipée de SAS pour l'entrée du matériel et des produits et permettant au personnel de revêtir la tenue de travail adéquate et de respecter les mesures d'hygiène en vigueur pour ce type de préparation .

A chaque préparation doit correspondre un dossier de lot comprenant une fiche de préparation, une fiche d'étiquetage et une fiche de contrôle. Ce dossier de lot doit permettre d'assurer la traçabilité de tous produits utilisés et il doit être conservé au moins 1an après la date de péremption.

L'étiquette doit comporter certaines mentions obligatoires :

- La dénomination de la préparation radiopharmaceutique
- Le numéro de lot
- L'activité
- Le volume
- La date et l'heure exacte de mesure à la fin de la préparation
- La date et l'heure limite exacte de l'utilisation
- Le symbole signalant la présence de substances radioactifs.



**Figure 25 :** Etiquette d'une préparation radiopharmaceutique. (3)

La libération de la préparation radiopharmaceutique est effectuée par le radiopharmacien ou par les personnes qu'il aura nommément habilitées à l'effectuer, au vu des données enregistrées dans le dossier de lot de la préparation après certification qu'elle répond aux spécifications, toute préparation non conforme est considérée comme un déchet. (115)

Toute réalisation ou délivrance par un pharmacien d'une préparation magistrale ou officinale fait immédiatement l'objet d'une transcription sur un livre-registre ou d'un enregistrement par tout système approprié. (127)

Le pharmacien doit assurer dans l'acte de dispensation du médicament l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale, la préparation éventuelle des doses à administrer et la mise à disposition des conseils de bon usage du médicament. (128)

### III.1.4. Transport et Administration :

Après leur préparation et leur étiquetage, les MRP sont transportés au lieu d'administration selon les règles de radioprotection et les conditions de sécurité (protège-seringues, valisettes plombées...), des conditions d'hygiène, avec rapidité d'acheminement. Un guichet transmurale entre le local de préparation et la salle d'injection est souhaitable pour faciliter la dispensation des médicaments. (129)



**Figure 26 :** Guichet transmurale de transfert des doses radiopharmaceutiques (face intérieur et extérieur). (130)

Une vérification est obligatoire avant l'administration des médicaments radiopharmaceutiques :

- Vérifier l'identité du patient (nom, prénom, date de naissance), Puis vérifier la concordance avec l'étiquette du médicament dispensé (le bon médicament au bon patient). (131)
- Vérification qu'il s'agit du bon protocole, de la bonne activité et de la bonne voie d'administration. (132)
  - Vérifier le risque de grossesse : date des dernières règles, moyens de contraception.

L'Administration du MRP selon les indications de la prescription médicale + éventuellement les informations pour le bon usage du MRP, est réalisée sous la responsabilité et la surveillance d'un médecin, par le personnel Infirmier ou par les manipulateurs en imagerie médicale (133) (134), elle se fait par plusieurs voies :

- Voie intraveineuse : pénétration et distribution rapide et complète du radiopharmaceutique avec biodisponibilité proche de 100 % et possibilité d'administration en bolus ou perfusion lente, pas d'effet de premier passage hépatique.

- Voie orale : (gélules, aliment radioactif, comprimé, suspension), cette voie est non invasive pour le patient mais avec inconvénient d'interactions alimentaires et médicamenteuses et d'inactivation par le pH ou les enzymes digestives.

En cas de nausées ou de vomissements, la voie rectale est la voie de choix.

- Voie par inhalation : (gaz radioactifs, aérosols), les risques de contamination radioactive de l'air sont élevés. (123) (135)

Pour les voies avec effraction : administrer en respectant les règles d'hygiène (désinfection de la peau, utilisation de gants pour injecter, nettoyage des protège-seringues blindés après injection).

### **III.1.5. Gestion des déchets :**

Toute activité humaine produit des déchets. L'utilisation des propriétés de la radioactivité dans de nombreux secteurs engendre chaque année des déchets radioactifs. Ces déchets émettent de la radioactivité et présentent des risques pour l'homme et l'environnement. A ce titre, ils doivent être gérés de manière spécifique en fonction de leur nature (solide, liquide ...), des risques ( infectieux, chimiques ...), des radioéléments contenus et de leur période.(136)

Les déchets solides sont conditionnés dans des poubelles plombées identifiées. La gestion consiste à entreposer les déchets et effluents sur local adapté jusqu'à réduction significative de leurs activités. Trier et conditionner le plus en amont possible en tenant compte de la période radioactive des radionucléides présents ( $T_{1/2} < \text{ou } \geq a$  100 jours). (137)

Un traitement local par décroissance pour les effluents et déchets provenant de l'utilisation de radionucléides de période  $T_{1/2} < 100$  jours,

Une prise en charge par l'agence nationale pour la gestion des déchets radioactifs (ANDRA) pour les radionucléides de période  $T_{1/2} \geq 100$  jours. (138)

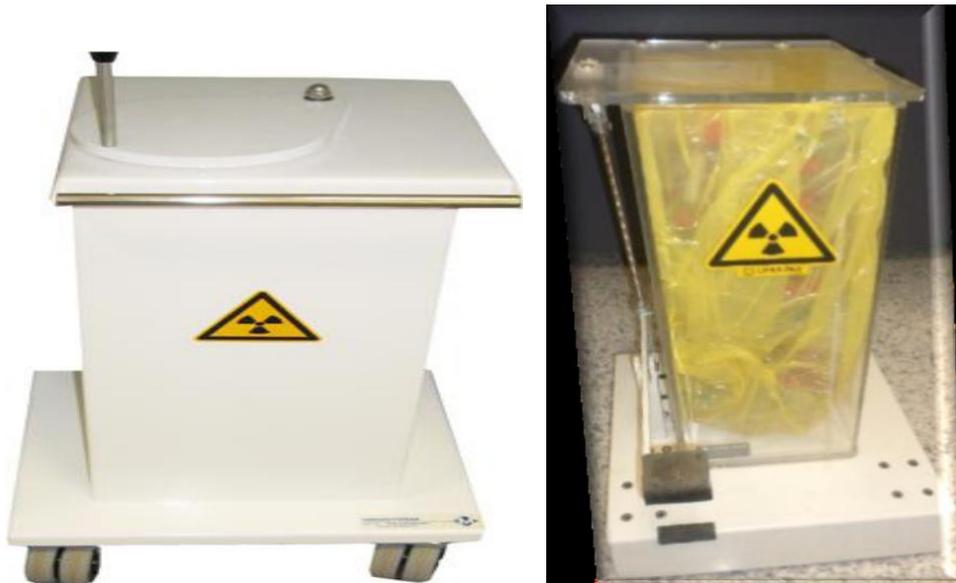
Après décroissance, les déchets sont évacués vers des filières identifiées :

Déchets ménagers en l'absence de risques infectieux et chimiques, ou filière des déchets a risque infectieux (DASRI) ou à risques chimiques. (139)

Un contrôle avant évacuation par mesure de l'activité avec un détecteur.

Les déchets liquides sont jetés dans des cuves de décroissance, leur activité volumique avant rejet doit être inférieure à la valeur « seuil » de 10Bq/l : l'estimation du délai de décroissance doit donc en tenir compte. Un contrôle permettant de vérifier la réduction de leur activité ou à défaut un calcul de leur activité résiduelle doit être effectué avant rejet. Ils seront éliminés vers le réseau de collecte des eaux usées. (140)

Les effluents gazeux sont jetés dans des enceintes blindées de manipulation, avec système de ventilation séparé et équipé de filtres, ces derniers doivent faire l'objet de contrôles et, lors de leur élimination, doivent être gérés comme des déchets radioactifs. (115)



**Figure 27 :** Poubelles pour les déchets radioactifs en plomb et en plexiglass. (125)

#### ***IV. Rôle du pharmacien dans la radiopharmacie :***

Depuis la loi de 1992, les radiopharmaceutiques appartiennent au monopole pharmaceutique (7). Cette appartenance conduit les services de médecine nucléaire à accorder une place importante au pharmacien. Il s'agit de la gérance d'une PUI, il est le responsable du respect des dispositions du présent code ayant trait à l'activité pharmaceutique. Les pharmaciens exercent personnellement leur profession. (141)

Le rôle du pharmacien doit s'inscrire dans les attributions classiques du pharmacien hospitalier en ce qui concerne la réalisation des préparations radiopharmaceutique, (en toutes circonstance, les médicaments doivent être préparés par un pharmacien ou sous la responsabilité d'un pharmacien)(142), il veille au bon déroulement de tout le processus de gestion, l'organisation et la surveillance du système de distribution et l'organisation de la pharmacovigilance en collaboration avec le corps médical. (143)

Pour la préparation et la délivrance des MRP, la manipulation d'isotopes radioactifs nécessite que le pharmacien soit titulaire d'une compétence radio isotopique, il doit bénéficier d'une formation spécifique relative à la protection des personnes exposées à des fins médicales (144). Pour les pharmaciens exerçant en radiopharmacie, ils doivent être titulaire du diplôme d'études spécialisées complémentaires (DESC) de radiopharmacie et de radiobiologie ou équivalent. (98)

Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :

- L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe, en cas d'anomalie dans la prescription, le pharmacien émet un avis thérapeutique au prescripteur et une trace de cet échange est conservée.
- La préparation éventuelle des doses à administrer
- La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament. (145)

Le pharmacien se porte comme l'unique garant de la qualité, l'efficacité et de l'innocuité des produits radiopharmaceutiques (PRP), il a le pouvoir de décision de réalisation des préparations par vérification qu'il dispose :

- Des moyens humains (personnel formé et habilité à réaliser la préparation)
- Un matériel nécessaire à la réalisation de la préparation radiopharmaceutique aseptique

Aussi une responsabilité sur l'exécution de la préparation par vérification de sa conformité, il refuse une préparation s'il estime que celle-ci n'est pas conforme à l'état des connaissances scientifiques, médicales et techniques ou que celle-ci est dangereuse. (146)

Il veille à la formation et l'actualisation des connaissances du personnel, et élabore des règles d'hygiène. Il assure l'archivage des documents relatifs aux opérations de fabrication. (147)

Chapitre III :

FABRICATION  
INDUSTRIELLE DES  
MEDICAMENT  
RADIOPHARMACEU-  
TIQUES

***I. La production industrielle des radiopharmaceutiques :******I.1. Contexte réglementaire :***

La réglementation pharmaceutique est un processus qui comprend diverses activités ayant pour objectif de garantir l'innocuité, l'efficacité et la qualité des médicaments radiopharmaceutiques produits, ainsi que la conformité aussi bien éthique que technique.

La fabrication des médicaments radiopharmaceutiques est incluse dans les activités réservées aux établissements radiopharmaceutiques. Ces établissements, sont soumis à deux autorisations

\*Tout d'abord, à une autorisation d'ouverture délivrée par le ministère de la santé publique.

\*De plus, ils sont soumis à l'autorisation d'activité nucléaire délivrée par le centre national de radioprotection (CNRP).

***I.2. Les bonnes pratiques de fabrication des radiopharmaceutiques :***

Les établissements pharmaceutiques, doivent respecter et fonctionner conformément aux principes généraux des bonnes pratiques de fabrication (BPF). (À titre d'exemple : directive 91/356/CEE du 13 juin 1991). (83) (82)

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 les établissements : (91)

\* 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.

***1.2.1. Le personnel :***

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.

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

***1.2.2. Locaux et matériel :***

Les établissements radiopharmaceutiques, doivent disposer de locaux aménagés, entretenus et dédiés aux produits radiopharmaceutiques.

Dans les zones de fabrication, il est nécessaire :

- \* 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 (filtre HEPA).

Le matériel utilisé doit être réservé seulement aux radiopharmaceutiques.

***1.2.3. La production :***

Les radiopharmaceutiques sont fabriqués dans des enceintes ou des cellules blindées.

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".

***1.3. La production industrielle des radionucléides :***

Les radionucléides (ou les radioisotopes), couramment utilisés en médecine nucléaire sont des produits artificiellement fabriqués sur des sites industriels : (148)

\*Soit par bombardement d'une cible stable par des particules d'énergie élevée dans des cyclotrons (à coût élevé) ou dans des réacteurs nucléaires (à coût faible et en grande quantité) ;

\*Soit par transformation radioactive de radionucléides parents eux-mêmes dans des générateurs d'isotopes à vie courte ;

\*Soit par fission nucléaire.

***1.3.1. Production d'un radionucléide à l'aide d'un réacteur nucléaire :***

Le réacteur nucléaire est un dispositif dans lequel se produisent des réactions de fission nucléaire en chaîne, génératrices de neutrons. Ces réactions se déroulent au cœur du réacteur, qui est constitué par des noyaux lourds fissiles, l'uranium 235 en général, et permettant d'obtenir des flux de neutrons de l'ordre de  $10^{13}$  à  $10^{14}$  de particules par seconde. (149)

Les neutrons générés sont de grande vitesse (20 000 Km/s), donc sont ralentis par un modérateur (contient de nombreux noyaux atomiques très légers), afin d'éviter leur perte et faciliter les réactions de fission. Ces neutrons sont appelés "neutrons thermiques".

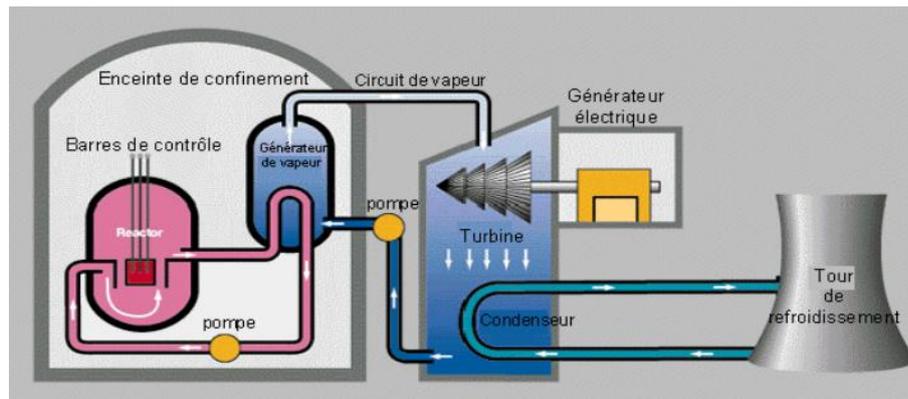
La méthode consiste à bombarder un élément stable et pur (pour éviter la formation des radionucléides parasites), par le flux de neutrons. (150)

Des réactions nucléaires se produisent entre un neutron incident et le noyau de l'un des atomes de la cible et conduisent à la création d'un radioisotope instable utilisé comme cible. (151)

Ces radionucléides, présentent un excès de neutrons et sont en général émetteurs  $\beta^-$ .

Exemples:

- 1-L'iode-131 peut être produit par bombardement neutronique de tellure (Te) stable dans un réacteur nucléaire.
- 2-Molybdène-99 peut être produit par bombardement neutronique de molybdène-98 dans un réacteur nucléaire.

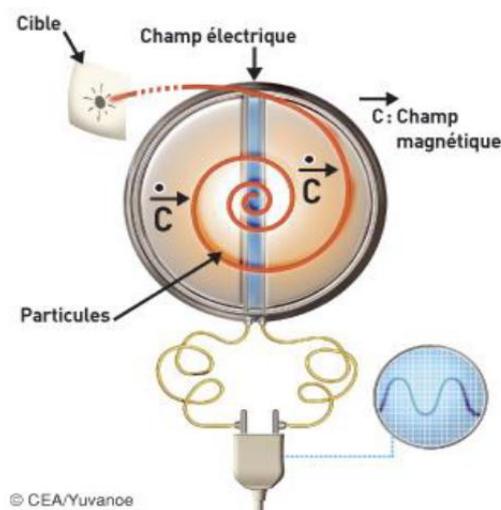


**Figure 28** : Principe du fonctionnement d'un réacteur nucléaire. (152)

### 1.3.2. Produits de cyclotron :

Un cyclotron est un accélérateur de particules chargées (proton, deuton, alpha...). Permet de produire des atomes radioactifs de courte durée de vie. Il utilise l'action combinée d'un champ magnétique et d'un champ électrique pour délivrer un faisceau de particules accélérées. (148)

Les particules, électriquement chargées, sont introduites au centre d'une enceinte où règne un vide poussé. Elles décrivent une trajectoire en spirale depuis le centre du cyclotron jusqu'aux bords tandis que leur vitesse s'accroît. Elles parcourent plusieurs tours avant d'être extraites de l'accélérateur puis projetées à très grande vitesse sur une cible. Il se produit alors des transmutations avec production d'isotopes radioactifs et des désintégrations d'atomes, lesquels retrouvent un état stable en émettant un rayonnement. (149) (153)



**Figure 29** : Schéma de principe du fonctionnement d'un cyclotron. (154)

**I.3.3. L'obtention d'un radionucléide par fission nucléaire :**

La fission est l'éclatement d'un atome lourd en atomes plus légers lors de la collision entre un atome et un neutron.

Exemple :

Les résultats de la fission de l'uranium-235 sous l'action de neutrons, dans un réacteur nucléaire sont : (Iode-131, Molybdène-99, Xénon-133, ainsi que 2 ou 3 neutrons qui vont déclencher d'autres fissions par réaction nucléaire en chaîne).

**I.3.4. Générateurs d'isotopes à vie courte :**

Ce sont des dispositifs qui permettent d'obtenir sur les lieux d'utilisation (laboratoire, hôpital...), à partir d'un radionucléide père de longue période, un radionucléide fils d'intérêt médical de courte période, obtenu par élution du générateur au moment du besoin. (150)

**Exemple :**

- **Radionucléide père = Molybdène-99**
- **Radionucléide fils : le Technétium 99m**

**I.4. La production des molécules vectrices :**

Les vecteurs, sont des molécules non radioactives dites "froides", commercialisées sous forme de trousse, correspondant à un ensemble de substances stériles, apyrogènes et pré-conditionnées. (150)

Ils sont produits classiquement par voie chimique ou biologique et après marquage par un radionucléide choisi, donnant naissance à un médicament radiopharmaceutique.

Les vecteurs, se présentent le plus souvent sous forme de flacons fermés sous azote, contenant un lyophilisat. (155)

En fonction de la molécule vectrice utilisée (molécule organique, peptide de synthèse, anticorps monoclonaux, cellules sanguines...), le médicament radiopharmaceutique aura un certain tropisme pour un organe ou une fonction à visualiser (diagnostic) ou à irradier (thérapie).

***1.5. Modalités de fabrication des radiopharmaceutiques :******1.5.1. 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. (156)

***1.5.2. Les modes de fabrication :***

Selon la nature des produits, deux modes de fabrication sont possibles.

***a. Pour les radiopharmaceutiques prêts à l'emploi :***

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.

***b. 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 (diamètre de filtre  $<0,22\mu$ ).

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. (157)

**II. Les contrôles de qualité mis en œuvre pour les MRP :**

Afin de vérifier que le MRP pourra être utilisé (majoritairement injecté) à l'homme sans innocuité et avec une bonne efficacité, des différents contrôles de qualité avant, pendant et après la production sont effectués. Ces contrôles sont décrits en détails dans des monographies officielles (telle que la Pharmacopées Européennes), intitulées "préparations radiopharmaceutiques". Aussi, il existe des monographies particulières qui décrivent les divers contrôles à mettre en œuvre, les résultats à obtenir et les limites fixées.

Les contrôles qualité ne requièrent pas les mêmes exigences lorsqu'il s'agit d'un médicament prêt à l'emploi ou d'une préparation réalisée extemporanément. Les contrôles des spécialités prêtes à l'emploi sont du ressort des établissements industriels pharmaceutiques, qui doivent garantir leur conformité et les contrôles des préparations radiopharmaceutiques sont réalisés sous la responsabilité du radiopharmacien du service, suivant les méthodes décrites dans les résumés des caractéristiques du produit RCP et/ou les recommandations du fabricant. Les BPP rappellent que « ces contrôles doivent s'intégrer dans une démarche globale d'assurance qualité qui définira strictement la nature et le rythme de ces contrôles ». La périodicité des contrôles est définie selon la particularité de la préparation par le radiopharmacien. (87) (158)

Alors, ces contrôles de qualité s'effectuent aussi bien sur :

- Les médicaments radiopharmaceutiques prêts à l'emploi.
- Les éluats des générateurs.
- Les préparations radiopharmaceutiques.

Certains de ces contrôles sont libérateurs permettant de valider la conformité d'une préparation radiopharmaceutique à priori, qui sont :

- \*La vérification du caractère organoleptique ;
- \*La détermination du pH ;
- \*La détermination de l'activité par unité de conditionnement ;
- \*L'identification du radionucléide.

Cependant, d'autres sont non libératoires, faite à postériori à cause de leur complexité à mettre en œuvre avant l'administration du médicament, qui sont :

- \*La détermination de la pureté radio nucléidique ;
- \*La détermination de la pureté radiochimique ;

\*Le contrôle de la stérilité ;

\*Le contrôle de l'apyrogénicité.

Les produits qui ne répondent pas aux critères d'acceptation doivent être rejetés et considérés comme étant déchets radioactifs.

Toutes les données de contrôle sont enregistrées, évaluées, et faisant partie intégrante du processus de libération. (91)

### **II.1. Contrôles galéniques :**

Ils sont représentés par les caractères organoleptiques et la forme galénique.

Ces contrôles rapides doivent, comme tous les autres, se faire dans des conditions optimales de radioprotection. (159)

#### **a. Les caractères organoleptiques :**

C'est un examen visuel systématique, qui comprend à vérifier : (Figure 30)

- La couleur (un changement de couleur peut être le témoin d'une radiolyse), la plupart des MRP sont incolores, sauf Nanocis Tc99m (marron), CerestabTc99m (jaune)...
- L'aspect, ex limpide, opalescent, homogène. C'est un moyen de s'assurer qu'il n'y a pas eu une inversion de préparation,
- La présence anormale de particules (carottage lors de l'introduction d'une aiguille, morceaux de verre ...).



**Figure 30 :** Contrôle du caractère organoleptique. (159)

**b. La forme galénique :**

La qualité de certaines explorations ou de certains traitements dépend de la forme galénique du produit radiopharmaceutique. (160)

**c. Taille des particules :**

Ce contrôle concerne les macroagrégats tels que les MacroAgréats de sérum Albumine humaine téchnétiées « 99mTC M.A.A » utilisés en scintigraphie pulmonaire de perfusion.

La taille des particules conditionne leur biodistribution et donc la qualité de l'image :

-**Taille < 10  $\mu\text{m}$** : passage au travers des capillaires sanguins et phagocytés par le système réticulo-endothélial (rate et foie).

-**Taille > 100  $\mu\text{m}$**  : logeant dans les artères pulmonaires et visualisation de points chauds.

Le contrôle se fait soit à l'aide d'un microscope soit par une technique de filtration sur des membranes de polycarbonate de pores de taille définie (figure 31). Elle se déroule comme suit :

- Dépôt d'un échantillon de la suspension sur la membrane d'un filtre dont le diamètre des pores est égal à 3 $\mu\text{m}$  ;
- Mesure de la radioactivité déposée à l'aide de l'activimètre ;
- Filtration avec 20 ml de NaCl 0,9% ;
- Détermination de la radioactivité particulaire non filtrable qui doit être  $\geq 90\%$ .



**Figure 31** : Contrôle par filtration sur membrane. (160)

**d. Volume d'éluat pour l'éluât du  $^{99m}\text{Tc}$  :**

Le volume d'éluât en  $^{99m}\text{Tc}$  obtenu lors d'une élution d'un générateur  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  est fonction du volume de vide du flacon d'élution : 5, 10, 15 ml, indication sur le flacon / code couleur. (Figure 32)



**Figure 32 :** Contrôle du volume de l'éluât d  $^{99m}\text{Tc}$ . (160)

**II.2. Contrôles physiques :****a. Identification de l'isotope :**

- L'identification de l'isotope peut se réaliser 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 ou pic d'énergie pour les rayonnements  $\beta^-$ , par la spectrométrie pour les émetteurs de rayonnements  $\gamma$ ). (161)

**b. Détermination de la période physique  $T_{1/2}$  :**

La période est déterminée par mesure de la radioactivité ( $A_1, A_2, A_3, \dots$ ) d'une même source à différents temps ( $t_1, t_2, t_3$ ), à des intervalles de temps correspondant en général à la moitié d'une période puis en appliquant la formule suivante :

$$T_p = \frac{0,693 \times \Delta t}{\ln\left(\frac{A_0}{A_1}\right)} \text{ avec: } \Delta t = t_1 - t_0$$

A0 : activité mesurée à t0

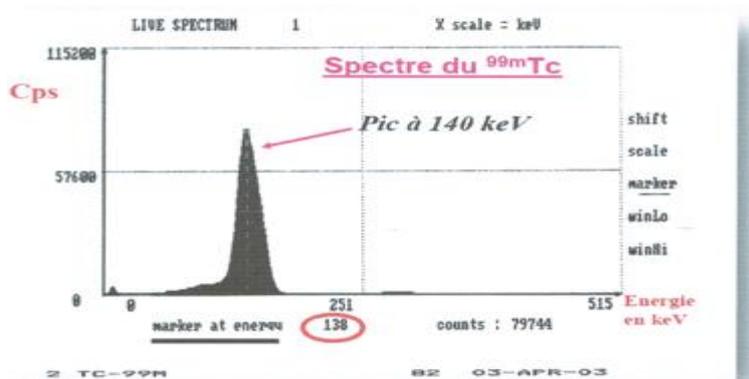
A1: activité mesurée à t1

La période ne doit pas différer de plus de 5% de la valeur référencée à la Pharmacopée.

**c. Détermination de la nature et de l'énergie des rayonnements émis :**

Il s'agit d'une spectrométrie gamma : émetteur  $\gamma$  et X, à l'aide d'un système de détection étalonné en énergie soit un spectromètre, un compteur gamma ou un gamma caméra.

Le spectre de rayonnement d'un radionucléide est caractérisé par l'énergie et le nombre de photons produits lors de transitions d'un niveau d'énergie vers un autre niveau d'énergie du noyau. Le spectre obtenu est comparé à un spectre de référence. (Figure 33)



**Figure 33 :** Identification du spectre de 99mTc. (160)

**d. Pureté radionucléidique (PRN) :**

La pureté radionucléidique est définie par le rapport, exprimé en pourcentage (%), de la radioactivité du radionucléide considéré à la radioactivité totale de la source.

$$PRN(\%) = \frac{Ar}{At}$$

Avec :

- PRN: pureté radionucléidique en %,
- Ar: radioactivité du radionucléide en Bq
- At : radioactivité totale en Bq

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

La contamination par les impuretés doit être aussi faible que possible (par exemple seulement 0,1 % de la radioactivité  $^{99}\text{Mo}$  doit se trouver dans une solution de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )

Trois méthodes sont décrites à la pharmacopée, elles sont basées sur la mise en évidence de la présence de Molybdène.

On peut en effet le détecter par :

- Son énergie avec un spectre énergétique (pic caractéristique à 740keV par exemple) ;
- L'interposition d'un écran : autant les rayons de 140KeV du Tc sont arrêtés à 99,9% par 6 mm de plomb, autant les  $\gamma$  du Mo ne le sont pas.

▪ Mode opératoire :

- Mesure de l'activité du Vial contenant 0,1ml d'éluât sans écran de Plomb de 6mm. (En MBq).
- Mesure de l'activité d'une seringue contenant 0,1ml d'éluât avec écran de Plomb de 6mm (en MBq).

Le rapport :  $\frac{\text{Activité avec Pb}}{\text{Activité sans Pb}}$  doit être < à 0,1% de l'Activité.

- Par décroissance : ce contrôle se fait à posteriori, il est moins irradiant mais repose sur les demi-vies différentes entre le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ = 6h et le  $^{99}\text{Mo}$ = 66h.

- On cherche à déterminer la pureté radionucléidique de notre éluât c'est-à-dire le pourcentage de Technétium par rapport à la totalité des radionucléides présents, l'autre radionucléide ici présent ne peut être que le Molybdène.

- En pratique, une semaine après l'élution, on mesure la radioactivité résiduelle d'un tube de contrôle.

- Puisque la demi-vie du Tc est de 6h, une semaine après celle-ci a totalement décru et n'émet donc plus, toute activité à 140KeV ne correspond alors à la présence de Technétium mais plutôt au  $^{99}\text{Mo}$  élué 7 jours plus tôt. (158)

▪ Mode opératoire :

Lors de l'élution de générateur Mo/Tc pour la préparation des médicaments radiopharmaceutiques journalières, on dilue le volume mort de la seringue ayant servi au prélèvement de cet éluât dans un sérum physiologique.

On le transfère dans un tube plastique à hémolyse de 5mL fermé, on l'identifie et il est stocké dans la tour plombée.

Après une semaine de décroissance : on utilise un compteur  $\gamma$  COBRA®, on programme le comptage et on le lance.

On renseigne ensuite informatiquement le N° du générateur, l'heure du prélèvement, l'activité initiale à J-7 puis l'heure et l'activité retrouvée après comptage.

Le pourcentage de Molybdène qu'on calcule ne doit pas excéder 0,1%.

- Simultanément à tous ces contrôles, on note manuellement et informatiquement de manière progressive et immédiate chaque résultat de CQ.
- Parallèlement, on tient aussi à jour un cahier d'élution permettant de garantir la traçabilité des générateurs Mo/Tc, on s'en sert notamment pour vérifier le bon fonctionnement des générateurs et pour avoir un référentiel opposable vis-à-vis du fabricant.

**e. 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.

Elle s'exprime en Bq ou Ci.

**f. Concentration radioactive :**

La concentration radioactive ou aussi appelée activité volumique est définie par l'activité d'un nucléide rapportée à l'unité de volume de la solution dans laquelle il se trouve.

L'activité volumique a pour intérêt d'estimer le volume à prélever pour la réalisation d'une préparation (volume de précurseur à prélever) et de choisir la seringue à dispenser.

$$\text{La concentration radioactive} = \frac{\text{Activité de la préparation}}{\text{Volume final de la préparation}}$$

Elle s'exprime en Bq/L ou en MBq/L.

**g. 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. Cette dernière intervient dans la qualité du marquage, du fait de la réaction de compétition entre le  $^{99m}\text{Tc}/^{99}\text{Tc}$  et le vecteur.

Elle s'exprime en Bq/Kg ou Bq/mol.

L'activité spécifique de l'éluât  $^{99m}\text{Tc}$  est non mesurable mais calculable.

$$As\ ^{99m}\text{Tc} = \frac{\text{Activité du Tc } ^{99m}}{\text{masse totale de Tc } (^{99m}\text{Tc} + ^{99}\text{Tc})}$$

**II.3. Contrôle chimique :****a. Détermination du pH :**

Pour chaque médicament radiopharmaceutique, il existe un intervalle de pH dans lequel la stabilité et l'intégrité du produit sont optimales.

Un pH inadéquat peut entraîner la formation d'espèces chimiques indésirables et altérer les qualités du marquage. (161) (162)

La plupart des radiopharmaceutiques ont un pH variant de 4 à 8. Dans le cas de l'examétazine <sup>99m</sup>Tc, lorsqu'il s'agit de la forme stable Cerestab® son pH est de 6,5-7, alors que la forme instable Ceretec® le pH est de 9 à 9,8. (33)

Le pH idéal pour une préparation injectable correspond au pH sanguin qui est de 7,4 ; il est acceptable d'avoir des valeurs allant de 2 à 9, de par son pouvoir tampon. (163)

Aussi le cas de la solution d'iode qui est maintenu à un pH alcalin afin d'éviter sa volatilité.

Les produits radiopharmaceutiques doivent aussi avoir une force ionique, isotonique, et une osmolalité adéquate de manière à être adapté à l'administration humaine.

La détermination du pH se fait à l'aide du papier pH qui doit être validée par un tampon standard. La précision du papier pH a été signalé comme étant  $\pm 0,25$  unités. (164)

**b. Pureté chimique : (161) (162)**

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, exception faite des excipients et solvants éventuels.

Il s'agit de la recherche de :

- Aluminium dans les éluât de générateur  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,
- Précurseurs de synthèse,
- Catalyseurs de synthèse (aminopolyéther dans la synthèse du  $^{18}\text{F}$ -FDG),
- Solvants résiduels.

Pour éviter les risques de :

- Toxicité des impuretés chimiques,
- Altération du radiomarquage (interaction non souhaitée),
- Modification de la biodistribution des MRP.

□ **Recherche de l'aluminium dans les éluât de générateur de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  :**

La recherche et la détermination est semi-quantitative, se fait par une réaction colorimétrique (*réaction au chromazurol*) avec comparaison à un témoin. (Figure 34)

Le taux d'aluminium doit être inférieur à 5 mg/L. Sa présence témoigne d'une altération de la colonne, qui se traduit par :

- une formation de colloïdes d'aluminium.
- une formation d'impuretés radiochimiques.
- une accumulation dans le Système Réticulo-endothéliale SRE



**Figure 34** : Contrôle de la pureté. (161)

**c. Pureté radiochimique (PRC) :**

La pureté radiochimique (PRC) est définie par le rapport, exprimé en pourcentage, de la radioactivité du radionucléide considéré, qui se trouve présent dans la source sous la forme chimique indiquée, à la radioactivité totale de ce même radionucléide présent dans la source. (3) (161) (162)

$$PRC = \frac{99mTc - \text{Vecteur}}{(99mTc - \text{Vecteur} + 99mTc - \text{Impuretés})} \times 100$$

Ce contrôle nécessite la connaissance des impuretés radiochimiques susceptibles d'être présentes ou d'apparaître dans une préparation. (164)

Ces impuretés peuvent résulter de réactions de décomposition dues à l'action du solvant, du changement de température ou de pH, de la lumière, de la présence d'oxydants ou de réducteurs en excès dans le milieu réactionnel. (164)

A cause du comportement biologique différent de ces impuretés, Ils peuvent entraîner une irradiation supplémentaire du patient et des images de mauvaise qualité gênant l'interprétation des examens. (33)

Selon la préparation radiopharmaceutique, la liste des impuretés radiochimiques à considérer donnée dans chaque monographie spécifique avec les limites correspondantes : la limite habituelle est > à 95%. (3) (165)

La mesure de la pureté radiochimique n'est pas basée sur la propriété radioactive de la préparation par la présence d'un seul radioélément, mais des propriétés chimiques des différents ligands.

Les impuretés radiochimiques, souvent mal identifiées, sont difficiles à mettre en évidence. De plus, il n'y a pas de méthode universelle de contrôle de la pureté radiochimique, chaque préparation est un cas particulier qui nécessite une ou des méthodes spécifiques (CCM, HPLC, extraction sur phase solide, électrophorèse, ultrafiltration, ultracentrifugation...) pour mettre en évidence une impureté particulière.

Les techniques de référence, peuvent être dans certains cas, des techniques lourdes, sophistiquées et complexes à mettre en œuvre. Elles peuvent être alors complétées par des techniques, plus faciles à mettre en évidence tout en répondant aux critères suivants :

- Donner des résultats comparables aux résultats des techniques de références,
- Être reproductibles,
- Être rapides.

Au niveau de l'hôpital, il s'agit le plus souvent des techniques chromatographiques qui ne nécessitent que peu de matériel (cuves à chromatographie, supports, solvants...). Cependant, la lecture et la quantification de la radioactivité sur les plaques chromatographiques ne peuvent se faire qu'avec un appareillage validé, soit un système de comptage. (151)

*i. La chromatographie sur couche mince (CCM) :*

La chromatographie sur couche mince (CCM) ou encore appelée chromatographie planaire, est une technique rapide, simple, facile à mettre en œuvre et peu onéreuse. Mais elle peut présenter des erreurs lors de son exécution pouvant être dues à diverses causes : problèmes liés au dépôt, au solvant ou à l'appareillage. Néanmoins, cette méthode présente une bonne résolution et une sensibilité remarquable. Par sa rapidité, elle permet de libérer la préparation dans les délais les plus courts. En plus, elle a une bonne reproductibilité avec une possibilité de traiter simultanément plusieurs échantillons dans des conditions identiques. (158) (164)

La CCM est une chromatographie liquide-solide, faisant appel aux phénomènes d'adsorption, éventuellement de partage et d'échanges d'ions, voire des combinaisons de ces mécanismes. Elle comprend :

- ❖ **Phase stationnaire** : silicagel ou un support imprégné de cellulose (papiers de Whatman).

- ❖ **Phase mobile** : système de solvant qui se diffère en fonction de la solubilité.

Elle est basée sur les différences d'affinité des substances à l'égard des deux phases. Lorsque la plaque chromatographique sur laquelle on a déposé l'échantillon est placée dans la cuve, la phase mobile migre de bas en haut (En médecine nucléaire la chromatographie ascendante est la méthode de choix (166)), par capillarité, le long de la plaque en entraînant les constituants du dépôt. Chaque constituant migre d'une certaine hauteur, caractéristique de la substance, que l'on appelle rapport frontal ou rétention frontale (Rf) :

$$Rf = \frac{\text{distance parcourue par le soluté}}{\text{distance parcourue par le solvant}} = \frac{d}{D} \text{ (toujours } < 1)$$

Avec :

-D : distance de migration de la phase mobile du dépôt jusqu'au fond.

-d : distance de migration du produit depuis le point de dépôt.

La vitesse de migration et la qualité de l'échange entre les phases dépendent de la polarité de la phase mobile.

Actuellement, les chromatogrammes peuvent être coupés en segments adéquats, après connaissance du rapport frontal ou rétention frontale (Rf) et comptés dans un compteur de radioactivité gamma : on parle de spectrométrie gamma.

Les résultats fournis par le chromatogramme sont sous forme d'histogrammes qui peuvent être traités (soustraction de bruits de fond, intégration des pics...) et enregistrés.

En Radiopharmacie, la CCM représente la méthode la plus couramment utilisée dans le contrôle radiochimique des produits radiopharmaceutiques que ce soit sous sa forme traditionnelle CCM standards TLC (Thin Layer Chromatography) ou plus récente ITLC et HPTLC. (33)

## ii. Chromatographie liquide à haute performance (HPLC) :

L'HPLC est une technique rapide, donne des résultats plus performants et surtout permet de séparer tous les composants du radiopharmaceutique sauf les formes insolubles.

Pour déterminer la PRC à l'aide de l'HPLC, on fait appel à un équipement standard complété d'une détection radioactive.

La chromatographie liquide utilise des colonnes en acier de petite dimension (10-50 cm de longueur sur quelques mm de diamètre). Ils sont remplis sous haute pression (600 bars) avec une phase stationnaire constituée d'un adsorbant greffé sur des petites particules de silice.

Elle est équipée d'un réservoir de phase mobile qui est pompée et envoyée sous pression dans la colonne chromatographique.

L'échantillon à analyser est injecté en amont (l'ordre de 1 à 20  $\mu\text{l}$ ).

La sortie de la colonne est directement branchée au(x) détecteur(s). Selon le type d'analyse, on utilise soit un détecteur UV, soit un détecteur de radioactivité ou les deux en série.

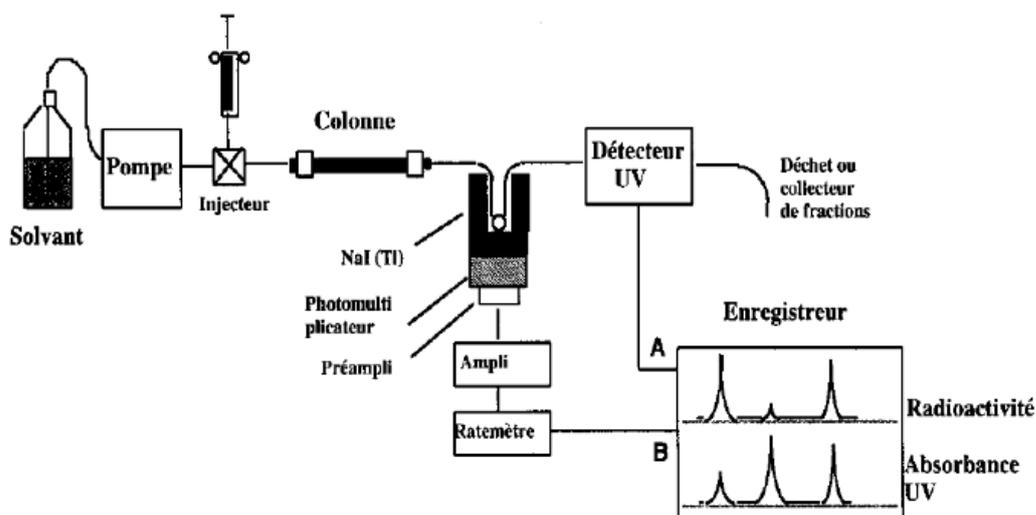


Figure 35 : Schéma d'une HPLC. (164)

**d. Isotonicité :**

Les préparations radiopharmaceutiques injectables doivent répondre aux critères d'Isotonicité.  
(161) (162)

**II.4. Contrôles biologiques :**

Il s'agit plus de contrôles de qualité de la production, que de contrôles de routine en radiopharmacie.

**a. Stérilité : (168)**

Les MRP étant, le plus souvent, destinés à être injectés par voie intraveineuse, il est nécessaire de s'assurer de leur stérilité. Ce contrôle de stérilité doit être effectué comme décrit dans la monographie de la pharmacopée "Stérilité". (168)

En plus des conditions de préparations, une importance particulière doit être accordée à l'environnement (enceinte de préparation, qualité de l'air, hygiène du personnel...).

Bien que les radiations créent un milieu peu favorable aux développements fongiques ou microbiens, les doses y sont trop faibles pour garantir une stérilité. Alors, 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. Du fait que ces préparations sont dépourvues de substance antimicrobiennes et que pour une facilité de pratique on réalise des préparations généralement multidoses, on comprend l'intérêt de ce contrôle. (3) (169) (170)

Même si les résultats de ces essais de stérilité ne sont obtenus qu'a posteriori, leur mise en œuvre est nécessaire, permettant de s'assurer du respect des bonnes pratiques de préparation (BPP) et de l'absence de toute contamination microbiologique. Le contrôle de stérilité le plus souvent réalisé est le test de remplissage aseptique, encore appelé media fill test par les anglosaxons. La recherche d'endotoxines bactériennes doit aussi être recherchée.

En pratique :

Il s'agit d'un ensemencement direct de différents milieux de culture comme décrit dans la Pharmacopée européenne Ve édition (monographie 2.6.1 Méthode générale de l'essai de stérilité). Il consiste en un ensemencement de trois milieux de culture liquides, deux Trycase Soja (TS) et un Thioglycolate (TG), par un volume d'une préparation sélectionnée de façon aléatoire compris entre 1 et 3 mL, ce volume ne devant pas dépasser 10 % du volume du milieu ensemencé. Puis, ces milieux sont mis à incuber soit à température ambiante pour un TS soit dans une étuve à 37°C pour un TS et un TG, pendant 14 jours. (3)

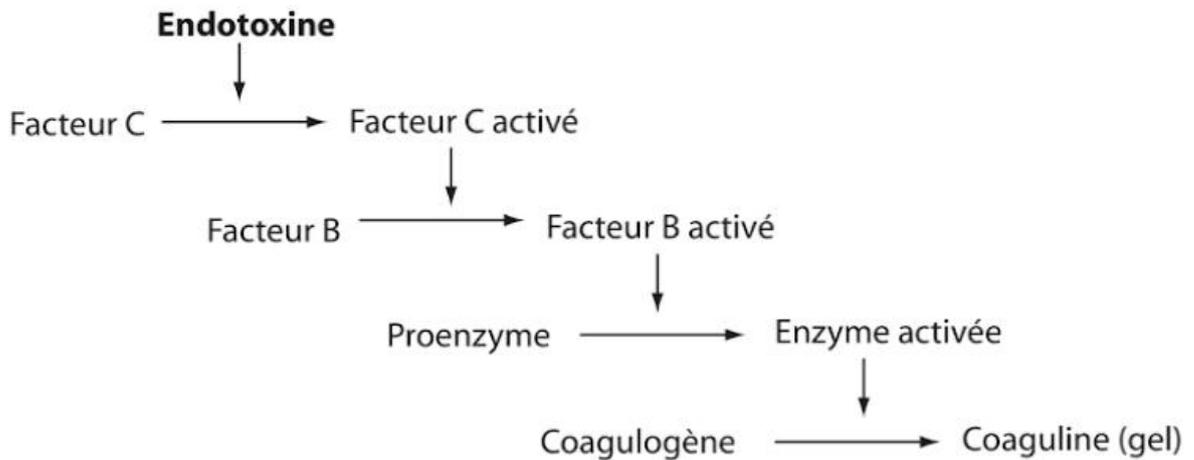
**b. Apyrogénicité :**

La majorité des MRP étant injectés, ils doivent satisfaire aux exigences de tout médicament injecté, notamment la stérilité et l'apyrogénicité.

L'essai d'apyrogénicité est également un essai a posteriori, sert à la recherche des endotoxines qui sont des lipopolysaccharides issus des membranes externes des bactéries gram négatives, ils sont libérés lors de la lyse de ces bactéries (171) (172). Ces endotoxines sont des composés connus pour avoir une très importante activité pyrogène et sont responsables de choc toxique ou choc septique lors d'un relargage massif ; c'est pour cette raison qu'elles sont recherchées dans les préparations injectables (173) (174). Ces composés sont très résistants aux procédés de stérilisation à la chaleur humide ou par filtration stérilisante.

Il existe un risque supplémentaire de contamination par ces endotoxines lors des étapes de purification du MRP (utilisation de filtre de purification (175)). Il est donc nécessaire de s'assurer que la préparation ne contienne pas d'endotoxine.

L'essai des endotoxines permet la détection ou la quantification des endotoxines libérées au moyen d'un lysat d'amœbocytes. Le principe consiste à mettre en contact un lysat d'amœbocytes de limule qui au contact d'endotoxine va se gélifier suivant la réaction enzymatique mentionnée dans la figure N°36 : (176) (177)



**Figure 36 :** Réaction enzymatique de la coagulation en présence d'endotoxine. (176)

Cet essai peut être réalisé par 3 techniques : gélification, turbidimétrie, colorimétrie. (158)

*i. La technique de gélification :*

C'est une méthode qualitative ou semi qualitative, basée sur la capacité de lysat de coaguler en présence d'endotoxine, ce qui entraîne la formation d'un gel. Cette propriété de coagulation permet de détecter visuellement la présence ou non d'endotoxine par simple retournement des tubes. Si le gel reste dans le tube après retournement, il y a eu une réaction avec le lysat. Si ce n'est pas le cas, il n'y a pas d'endotoxine. En comparant avec une référence, il est possible de déterminer un seuil d'endotoxine. (178)

*ii. Technique turbidimétrique :*

En fonction de l'accroissement du trouble mesuré dans la solution qui est comparé à une gamme étalon, on peut en déduire la présence ou l'absence et la quantification du taux d'endotoxines en fonction de l'absorbance.

▪ *Turbidimétrie en point final :*

Après un temps d'incubation, il est mesuré grâce à une relation quantitative entre la concentration en endotoxines et la turbidité du milieu.

**▪ Turbidimétrie cinétique :**

Mesure du temps qu'il faut pour atteindre une absorbance ou une transmittance prédéfinie dans le milieu réactionnel.

**iii. Technique colorimétrique :**

La méthode au lysat de limule (LAL) est une méthode dite chromogénie cinétique. Cette technique est basée sur le principe de la formation d'un caillot gélatineux lorsque les endotoxines entrent en contact avec le réactif préparé à partir des améobocytes de Limule. Le LAL au contact des endotoxines va entraîner plusieurs réactions enzymatiques conduisant à la formation de coaguline. Cette dernière étape va être remplacée par une réaction enzymatique qui permet la transformation d'un composé incolore en un composé de couleur jaune. Ce composé est détecté par spectrométrie à 405nm. Le dosage repose sur des mesures successives de la densité optique à 405nm dans le milieu réactionnel et sur le calcul du temps de réaction comparé à une gamme étalon. (179) (180)

**III. Conduite à tenir en cas de non-conformité :**

Avant la dispensation, chaque préparation doit se conformer aux spécialisations établies.

Une procédure doit néanmoins préciser les mesures à prendre si les résultats des contrôles de qualité ne sont pas satisfaisants.

En cas de non-conformité, on identifie la préparation, on l'isole et la conserve dans une protection adéquate jusqu'à la détermination de la cause de la non-conformité.

Avant de prendre la décision de rejeter la préparation, le contrôle qualité sera refait, si possible par un autre opérateur, et en vérifiant les réactifs et la méthodologie.

Si le contrôle de qualité est encore non conforme, il faudra refaire la préparation et la préparation non conforme devra être détruite selon une procédure validée et écrite.

On examine et enregistre l'erreur, tout en cherchant à mettre en œuvre une action corrective le plus rapidement possible.

# CONCLUSION

## **Conclusion**

Les radiopharmaceutiques utilisés en médecine nucléaire sont des médicaments dont l'utilisation s'élargit de plus en plus 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 contrôlée afin d'assurer une protection optimale contre les radiations ionisantes.

En Algérie, le cadre juridique concernant les radiopharmaceutiques est insuffisant, nous retrouvons seulement quelques lois sur la radioprotection et la gestion ses déchets.

Au cours de ces dernières années, la Médecine Nucléaire a connu un développement remarquable au niveau national. De même, plusieurs centres de Médecine Nucléaire ont été créés. Cinq services sont implantés dans des structures hospitalières et quatre unités privées sont dénombrées. Cependant, aucun centre ne dispose de pharmacien ou de préparateur possédant une double compétence pharmaceutique et radioisotopique.

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.

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. Ceci nous invite à projeter dans l'avenir immédiat la formation des radiopharmaciens pour sécuriser le circuit de ces MRP et garantir leur bon usage au sein du service de Médecine Nucléaire.

## ***CONCLUSION***

---

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.

La prise en charge médicamenteuse du patient est un processus nécessitant une amélioration continue de la qualité et de la sécurité du circuit du médicament.

# ***RESUME***

---

**Mots-clés :** Radiopharmacie, Médicament radiopharmaceutique, Contrôle qualité, Circuit du médicament.

**Résumé de la thèse :**

Les médicaments radiopharmaceutiques sont des médicaments qui, lorsqu'ils sont prêts à l'emploi, contiennent un ou plusieurs radionucléides incorporés à des fins médicales diagnostiques ou thérapeutiques. Ces médicaments sont soit des spécialités pharmaceutiques livrées prêtes à l'emploi contenant des radioéléments artificiels seuls, soit des préparations radiopharmaceutiques réalisées extemporanément à partir d'une molécule vectrice marquées par un radionucléide désigné par le médecin prescripteur.

Le circuit du médicament est un macroprocessus complexe mobilisant de nombreuses catégories de professionnels de santé devant se coordonner dans l'espace et dans le temps. Le radiopharmacien a la responsabilité du circuit des MRP. Il doit à la fois s'assurer de leur sécurité et veiller aux compétences du personnel travaillant sous son autorité.

Pour maîtriser les risques des MRP et assurer leurs qualités, de nombreuses réglementations, telle que le CSP, les BPF et BPPH doivent être mises en œuvre.

---

# ***ABSTRACT***

---

Keywords : Radiopharmacy, Radiopharmaceutical, Quality control, Drug circuit.

Summary of the thesis:

Radiopharmaceuticals are drugs that, when ready for use, contain one or more radionuclides incorporated for medical diagnostic or therapeutic purposes. These medicinal products are either pharmaceutical specialties delivered ready for use containing artificial radioelements alone, or radiopharmaceutical preparations made extemporaneously from a carrier molecule marked with a radionuclide designated by the prescribing physician.

The drug circuit is a complex macro-process mobilizing many categories of health professionals who must coordinate in space and time. The radiopharmacist is responsible for the PRM circuit. He must both ensure their safety and ensure the skills of the personnel working under his authority.

In order to control the risks of RPMs and ensure their quality, numerous regulations, such as the CSP, BPP and BPPH must be implemented.

---

# **BIBLIOGRAPHIE**

---

1. Blanc de la médecine nucléaire – SFMN 2012
  2. Légifrance : article L 6122\_2 code de santé publique
  3. Galy Gérard, FRAYSSE Marc \_ Radiopharmacie et médicaments radiopharmaceutiques lavoisier 2012\_ Editions TEC & DOC.
  4. Légifrance : le service public de la diffusion du droit. Article R.5126-8 du code de la santé publique. En ligne : <<http://www.legifrance.gouv.fr>>.
  5. Jean-Louis BARAT, Dominique DUCASSOU, Nathalie VALLI (NUCLEAIRE MEDECINE), encyclopaedia universalis .
  6. Légifrance : Arrêté du 26 mars 1974 - Article 1. Disponible en ligne sur <<http://www.legifrance.gouv.fr>>.
  7. Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament. <<http://www.legifrance.gouv.fr>>.
  8. Joël Guillemain -Académie nationale de Pharmacie –Radiopharmaceutiques 17 Mai 2017)
  9. A. MARNISSI, étude de la radioactivité des matériaux de construction d'une chambre construite avec des briques contenant du phosphogyps, Tunis El manar 2007
  10. J. FOOS : Manuel de radioactivité ; HERMANN (2012)
  11. CAUDRELIER, Cours de la radioactivité, Centre de Préparation aux Concours Paramédicaux 31 P., 2013.)
  12. Z. F. AKEL, Mesure Par Spectromètre Gamma A Bas Bruit De Fond De l'Activité Spécifique Des Eléments Radioactifs Présents Dans l'Environnement. Application Aux Matériaux De Construction., Mémoire de Magister en physique .Option : Application et rayonnement .Université Mentouri Constantine.123p, 2008
  13. DAVID CALVET, les atomes – voyage au cœur de la matière- FUTURA SCIENCES, publié le 12/02/2003 ([www.futura-sciences.com](http://www.futura-sciences.com))
  14. ([www.superprof.fr](http://www.superprof.fr)), physique-chimie, structure de la matière, le noyau des atomes.
-

## **BIBLIOGRAPHIE**

---

15. A. BRAMKI, mesure Par Spectrométrie Gamma De La Radioactivité Naturelle Présente Dans Des Echantillons De L'environnement, Memoire De Magister En Physique Option: Rayonnement Et Applications Université Mentouri Constantine. 121p, 2011.)
  16. IRSN - nucléaire et société – Et un isotope, c'est quoi ?- page 3 ([www.irsn.fr](http://www.irsn.fr))
  17. LA RADIOACTIVITE.COM, LE PHENOMENE – Le noyau atomique – Etats d'énergie du noyau-IN2P3)
  18. H. HRICHI, détermination de la radioactivité dans les coupes pétrolières et les déchets, carthage 2009
  19. PHY113 : Cours de Radioactivité 2009-2010 Ingo SCHIENBEIN page 3 )
  20. Noyaux et particules, science et histoire -activation neutronique- ( [www.wordpress.com](http://www.wordpress.com))
  21. Y. ARNOUD, «PHY113 : Cours de radioactivité», 6, 12, 13p, (2007).
  22. <http://biochimej.univ-angers.fr/page2/COURS/6CoursDEUST/1RADIOACTIVITE/1Radioactivite.htm>
  23. B. Laurence, Etude de la radioactivité des eaux potables de Bretagne et perspective d'évaluation du risque sanitaire éventuel lié au radon, BOHM Laurence Etude de la radioactivité des eaux potables de Bretagne et perspective d'évaluation du Mémoire d'ingénieur. Option : génie sanitaire. Ecole Nationale de la santé publique DRASS de Bretagne. 57p , 2007.)
  24. LARADIOACTIVITE.COM, LE PHENOMENE\_ Rayons alpha beta gamma\_ conversion interne-IN2P3-
  25. Encyclopédie-environnement, physique, radioactivité et réactions nucléaires\_ 27/06/2018
  26. CEA(commisariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives) , l'essentiel sur les grandeurs et unités de la radioactivité, publié le 21/11/2016
-

## **BIBLIOGRAPHIE**

---

27. Olivier CAUDRELIER, Interactions des rayonnements ionisants avec la matière, POLY\_PREPAS –centre de préparation aux concours paramédicaux- section : L1 santé
  28. Nucléaire radioprotection, unités de mesure et ordres de grandeur, 28/08/2010
  29. LA RADIOACTIVITE.COM\_doses radioactifs\_ les doses absorbées
  30. Connaissance des énergies, Energie nucléaire, mesure de la radioactivité\_ 04/05/2016\_
  31. Encyclopédie de Larousse en ligne ([www.larousse.fr](http://www.larousse.fr)).
  32. Y. CHELET, La radioactivité: manuel d'initiation, Nucléon Paris 557 p., 2006.)
  33. Zolle : Technitium-99m Pharmaceuticals, Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine; Edition Springer Berlin Heidelberg (2007).
  34. C. Tremblay, Service de sécurité et de prévention Université LAVAL.67p, 2013
  35. IRSN , La radioactivité et l'environnement, origine de la radioactivité
  36. La radioactivité naturelle en 10 épisodes, livret de la SFRP, 1998
  37. Guide risques radioactifs et radioprotection –Les cahiers de prévention – 2ème édition \_janvier 2018\_page 16
  38. Nathalie Mayer\_ futura science\_ L'énergie nucléaire de A à Z- Publié le 15/09/2002 - Modifié le 01/01/2020)
  39. PHY113 : Cours de Radioactivité 2009-2010 Ingo SCHIENBEIN page 1
  40. Cédric Lémery, professeur de physique de l'académie lyonnaise \_ posté le 1/2/2012, <http://lewebpedagogique.com>
  41. Jerrold T. Bushberg PhD, DABMP, School of Medicine, University of California, Davis (Dernière révision totale sept. 2017 le manuel MSD)
  42. Coralie Schaub — 16 mars 2011\_( <https://www-liberation-fr.cdn.ampproject.org> )
  43. JP Vuillez : Biophysique ; Faculté de Médecine de Grenoble (2003) PCEM2
  44. M. COMET et M. VIDAL : Radiopharmaceutiques ; presses universitaires de GRENOBLE (2013)\_ docplayer.fr
  45. Nova radioprotection Le 23 avril 2014
-

## ***BIBLIOGRAPHIE***

---

46. Christine Jimonet et Henri Métivier : Principes de radioprotection – réglementation ; EDPSciences (2007).
  47. ASN \_ autorité de sureté nucléaire\_ en ligne (www.asn.fr)
  48. Monographie de radioprotection française, 2012
  49. IRSN institut de radioprotection et de sureté nucléaire \_ www.irsn.fr
  50. <https://www.infocrise.lu/fr/faq-exposition-contamination-radioactive>
  51. Jerrold T. Bushberg, PhD, DABMP, School of Medicine, University of California, Davis  
Dernière révision totale sept. 2017 \_ Le manuel MSD
  52. ARCEA/GASN \_ Fiche N°41 Association des retraités du groupe CEA groupe argumentaire sur le nucléaire \_ LA CONTAMINATION RADIOACTIVE INTERNE \_ ind :1 du 25 Février 2010 page 1
  53. ACCIDENTS D'EXPOSITION A LA RADIOACTIVITE \_ Dr.Yves JOUCHOUX\_ Dr. Christophe Boyer SAMU80- centre hospitalier universitaire place victor pauchet 80054 AMIENS cedex1 PAGE 8
  54. Professeur MICHEL BOURGUIGNON, la dosimétrie et la radioprotection ( [www.slideplayer.fr](http://www.slideplayer.fr))
  55. Marc Ammerich, Approche généraliste d'une notice d'information pour les personnes exposées entrant en zone contrôlée \_ radioprotection cirкус\_ DOC-NT\_ 11\_2
  56. Les cahiers de prévention • Guide Risques radioactifs et Radioprotection, 2018
  57. [www.laradioactivite.com](http://www.laradioactivite.com)
  58. cancer environnement – département cancer et environnement – Dr Christian Carrie , radiothérapeute , centre Léon Bérard , Lyon
  59. Emmanuel Jaspard \_ biochimie\_ Les effets biologiques des rayonnements ionisants\_ université ANGERS,
-

## **BIBLIOGRAPHIE**

---

60. DANIELS, M., and WIOO, E. (1966). Oxygen as a primary species in radiolysis of water. *Science* 153, 1533-1534
  61. ADAMS, G.E., and JAMESON, D.G. (1980). Time effects in molecular radiation biology. *Radiat Environ Biophys* 17,95-113
  62. master prepa santé marseille – radiobiologie \_ Version 2.0 - 25/10/2018 - page 2
  63. BREEN, A.P., and MURPHY, J.A. (1995). Reactions of oxyl radicals with DNA. *Free Radic Biol Med* 18,1033-1077
  64. Revue : DUTRILLAUX, B. (1998). [Radiation-induced cancers]. *Cancer Radiother* 2,541-548.
  65. Article universitaire: COX, R. (2001). Resolving the molecular mechanisms of radiation tumorigenesis: past problems and future prospects. *Health Phys* 80, 344-348
  66. Lallemand J. Effets biologiques de l'irradiation et conséquences pathologiques. *Concours Méd* 1991.
  67. Gambini DJ, Granier R. Manuel pratique de radioprotection. Éditions Tec et Doc Lavoisier, Paris, 1992
  68. Effets biologiques d'une exposition © Francis Metzger\_ rayonnements ionisants \_ INRS ([www.inrs.fr](http://www.inrs.fr))
  69. Guide risques radioactifs et radioprotection – Les cahiers de prévention – 2ème édition \_janvier 2018\_ page 15
  70. M.Tubiana, risques sanitaires entraînées par l'utilisation de l'énergie nucléaire pour la production d'électricité, AIEA BULLETIN – VOL.22, no 5/6
  71. ASN fiche d'information n°2 , les principes de la radioprotection\_ ([www.asn.gouv.fr](http://www.asn.gouv.fr) )
  72. Y.-S Cordoliani, H. Foehrenbach. Radioprotection en milieu médical. 2008\_ Elsevier Masson 2ème édition page 6
  73. Dr. Yves JOUCHOUX – Dr. Christophe BOYER SAMU 80 – Centre hospitalier Universitaire Place Victor Pauchet 80054 AMIENS Cedex 1 \_ Accidents d'exposition à la radioactivité\_
-

## ***BIBLIOGRAPHIE***

---

74. Guide risques radioactifs et radioprotection –Les cahiers de prévention – 2ème édition  
\_janvier 2018\_page 17 et 18
  75. INRS, rayonnements ionisants \_ 7/03/2019
  76. Marc AMMERICH \_ Initiation à la radioprotection\_doc-F0-10-1\_ version 2018
  77. Exposition externe- interne \_ Slideplayer sur ( [www.slideplayer.fr](http://www.slideplayer.fr))
  78. Christine Jimonet et Henri Métivier . principes de radioprotection-réglementation.EDP sciences. France 2007)
  79. Principes de radioprotection – réglementation pour les personnes compétentes en radioprotection (H. Métivier, C. Jimonet et al) – 2ème édition 2009
  80. INRS – LES RAYONNEMENTS IONISANTS – prévention et maitrise du risque\_ J-P Servent, Christine Gauron , M-H Boulay\_ ED 958 Février 2005
  81. Anonyme : Contamination d'une technicienne avec du technétium-99 en médecine nucléaire circonstances ; Fiche issue d'un incident français, Relir (2014).
  82. P. Payoux, M. Alanso, J-P. Esquerré, M. Tafanies. Les nouveaux radiopharmaceutiques. Médecine nucléaire, volume 32 ; 2008, pages 456-461.
  83. P. Payoux, A. Prigent. Radiopharmaceutiques et réglementations. Médecine nucléaire, volume 33 ; 2009, pages 122-127.
  84. Code de la santé publique - Article L1333-16. Code de la santé publique.  
<<http://www.legifrance.gouv.fr>>.
  85. Préparations radiopharmaceutiques-Pharmacopée Européenne 9.0.
  86. Arrêté du 30 octobre 1981 relatif aux conditions d'emploi des radioéléments artificiels utilisés en sources non scellées à des fins médicales (JORE du 29/11/1981).en France
  87. Bonnes Pratiques de Préparations-2007 [Internet]. [Cité 2 août 2020]. Disponible sur:  
[https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/a5d6ae4b3d5fdee013ca463462b7b296.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a5d6ae4b3d5fdee013ca463462b7b296.pdf)
  88. Chapitre 03 - La réglementation-ASB.pdf. [Cité le 4 août] Disponible sur :  
<https://www.asn.fr/Informer/Publications/Rapports-de-l-ASN/La-surete-nucleaire-et-laradioprotection-en-France-en-2017>
-

## **BIBLIOGRAPHIE**

---

89. Guide de l'ASN n°32.pdf. [Cité le 4 août] Disponible sur : <https://www.asn.fr/Informer/Actualites/Guide-n-32-installations-de-medecine-nucleaire-in-vivo>
  90. D. Bruel, C. Duez, S.Ebel-Lao, H. Garrigue, C. Le Meur. Guide de surveillance de l'environnement des unités de préparation des médicaments radiopharmaceutiques de la Société française de radiopharmacie.2011 .Elsevier Masson SAS.
  91. Les bonnes pratiques de fabrication (bulletin officiel N° 2011/8Bis).
  92. 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>> (page consultée le 21/07/2020)
  93. Légifrance : le service public de la diffusion du droit. Arrêté du 6 décembre 2011 relatif à la formation et aux missions de la personne spécialisée en radiophysique médicale et à la reconnaissance des qualifications professionnelles des ressortissants étrangers pour l'exercice de ces missions en France [en ligne]. Version consolidée au 19/12/2011.  
Disponible sur : <<http://www.legifrance.gouv.fr>> (Page consultée le 02/06/2020)
  94. Légifrance : le service public de la diffusion du droit. Articles R.4321-4, R.4323-91, R.4323-95 du code du travail [en ligne].  
Disponible sur : <<http://www.legifrance.gouv.fr>> (Page consultée le 22/06/2020)
  95. Schéma d'un activimètre [Source : [https://www.google.fr/search?q=image+activim%C3%A8tre&safe=active&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjlpZapoqTeAhVOxYUKHQ3kBLMQ\\_AUIDigB&biw=1920&bih=957#imgsrc=HcgSjEYmHKtUyM:&spf=1540562446412](https://www.google.fr/search?q=image+activim%C3%A8tre&safe=active&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjlpZapoqTeAhVOxYUKHQ3kBLMQ_AUIDigB&biw=1920&bih=957#imgsrc=HcgSjEYmHKtUyM:&spf=1540562446412), consulté le 14/07/2020]
  96. Validation and Qualification in the regulated environment-Patrick Katz, formateur chez BINDER GmbH. [cité 30 /7/ 2020]. Disponible sur: <https://www.binder-world.com/us/Tips-Tricks/Validation-and-qualification>
  97. Technetium-99m production issues in the UK. Journal of Medical Physics. 212 ; 37(2) : 66-71
  98. 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]. Version consolidée au 31/12/2005.  
Disponible sur : <<http://www.legifrance.gouv.fr>> (Page consultée le 21/07/2020) 115 147
  99. Code de la santé publique - Article L5111-1. Code de la santé publique.
-

## **BIBLIOGRAPHIE**

---

100. Code de la santé publique - Article L5121-1. Code de la santé publique.
  101. US FDA, 21CFR315.2, May 17, 1999.
  102. Code de la santé publique - Article L.511-1 du CSP
  103. S. Bonnot-Lours and all. Référentiel de Radiopharmacie, Société Française de Pharmacie Clinique 2000.p 15.
  104. <http://fr.academic.ru/dic.nsf>
  105. Journal officiel de la république algérienne démocratique et populaire.
  106. ANSM. (2013). Consulté le 16/03/2020, sur [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).
  107. <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Le-metier-du-pharmacien/Les-fiches-professionnelles/Les-medicaments-radiopharmaceutiques>
  108. CISbio international. Résumé des caractéristiques du produit – Elumatic III®, générateur de Molybdène (99Mo) / Technétium (99mTc) [en ligne, pdf]. In : site de IBA molecular, juin 2006, 19 p. Disponible sur : <<http://www.ibamolecular.eu/>> (Page consultée le 06/04/2020).
  109. Paul Arnaud .Chimie physique.6ème Edition ,Dunod,Paris,2007 . p20.
  110. Dumont A, Rizzo-Padoin N, J.-R.-M. (2000). Exercice de la radiopharmacie: spécificités et particularités. Journal de Pharmacie Clinique., 19(2).
  111. Bruel D, &Rizzo-PadoinN (2012, Mai 02). La radiopharmacie. Formation destinée aux PharmaciensInspecteurs de Santé Publique. Paris, France.
  112. Y. Jacquot, Br. Zoubir, A. Xicluna, A. Cl. Bidet. Analyse radiopharmaceutique : recherche de  $99\text{mTcO}_4^-$  et de  $99\text{mTcO}_2^-$  dans les solutions injectables de  $99\text{mTc-HMPD}$  par HPLC en phase inverse. Edition Masson, Paris, 2006.
  113. [www.docplayer.fr](http://www.docplayer.fr)
  114. <https://monde.ccdmd.qc.ca/ressource/?id=55759&demande=desc>
  115. F BLANC-BÉGUIN - V GUILLOUX - A FIEDLER , circuit du médicaments radio pharmaceutiques \_ 7/10/2013 \_ CHRU Brest.
  116. Lonneux M, Sibomana M, Pauwels S, Grégoire V. Données actuelles et perspectives de la tomographie par émission de positrons en oncologie-radiothérapie. Cancer/Radiothérapie. 1999 Jul;3(4):275–88.
-

## **BIBLIOGRAPHIE**

---

117. Légifrance : Art. L. 5126-5 du Code de la Santé Publique. <<http://www.legifrance.gouv.fr>>.
  118. VIDAL juin 2017
  119. Légifrance: code de la santé publique : L.5132-1 , L.5132-6 ([www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr))
  120. M-L.Biechlin-Chassel,, Groupe de Radio-pharmacie de l'Acomen . La prescription médicale des radio-pharmaceutiques au sein d'un service de médecine nucléaire .2010 Elsevier Masson SAS.
  121. Légifrance: Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé Article 13
  122. Légifrance Article R6124-131csp decret n° 2007-389 du 21 mars 2007
  123. Karine Félice – radio-pharmacien - Centre hospitalier René Dubos – PONTOISE (95) (produits radio-pharmaceutiques )
  124. Légifrance : R 5234 CSP, article R 5191 CSP <<http://www.legifrance.gouv.fr>>.
  125. [www.medisystem.fr](http://www.medisystem.fr) - 2009
  126. Bonnes pratiques de préparation N° 2007/7 bis – Catherine Baude – janvier 2008 .
  127. Légifrance article R5125-45 code de santé publique
  128. Légifrance : article R4235\_48 du code de santé publique
  129. Décret n° 2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques [en ligne]. JORF du 31/10/2012, n° 254, texte 16. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr>.
  130. STCF Equipements- Médecine nucléaire- guichet transmurale ([www.stcfequipements.com](http://www.stcfequipements.com))
  131. ASN - la sécurité du patient – Mars 2020- sécuriser le circuit du médicament en médecine nucléaire
  132. Haute Autorité de Santé (HAS). Guide méthodologique HAS - Démarche qualité en médecine nucléaire in vivo [en ligne, pdf]. In : site de la HAS, janvier 2013, 34 pages Disponible sur : <[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/guide\\_medecine\\_nucleaire.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/guide_medecine_nucleaire.pdf)>. (Page consultée le 23/07/2013)
-

## **BIBLIOGRAPHIE**

---

133. Légifrance : le service public de la diffusion du droit. Décret n° 97-1057 du 19 novembre 1997 modifié par le décret n° 2000-509 du 6 juin 2000.[en ligne]. Disponible sur : (<http://www.legifrance.gouv.fr>).
  134. CIRCULAIRE DGS/PS N° 97/412 DU 30 MAI 1997 relative à l'application du décret n° 93-345 du 15 mars 1993 relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'infirmier.
  135. Luc Cloutier ( Radiopharmacologie pour technologues en médecine nucléaire , page 10.
  136. Les déchets radioactifs ( [www.ANDRA.fr](http://www.ANDRA.fr))
  137. IRSN – La gestion et le stockage des déchets radioactifs - Avril 2019
  138. ANDRA gestion des déchets radioactifs ([www.andra.fr](http://www.andra.fr))
  139. Déchets d'activité de soins à risques \_ 3 ème édition, décembre 2009
  140. Guide risques radioactifs et radioprotection –Les cahiers de prévention – 2ème édition janvier 2018
  141. Légifrance : article L 5126-3 CSP . <<http://www.legifrance.gouv.fr>>.
  142. Légifrance: article L579 abrogé par ordonnance 2000-548 2000-06-15 art 4 IJORF 22 juin 2000
  143. Dominique DESUZINGES, Les radiopharmaceutiques et la radiopharmacie : ASPECTS REGLEMENTAIRES ET TECHNIQUES \_ ENSP\_ pharmacien inspecteur de santé publique promotion 2000
  144. légifrance: L1333-11 CSP, arrêté du 22 septembre 2006 . <<http://www.legifrance.gouv.fr>>.
  145. Légifrance : l'article R4235-48 CSP. <<http://www.legifrance.gouv.fr>>.
  146. Martine Deletraz, les médicaments radiopharmaceutiques, monopole pharmaceutique, 22/09/2017
  147. Les préparations à l'officine- ordre national des pharmaciens- mise à jour le 21 janvier 2016
  148. Informations sur la radioactivité : <http://www.laradioactivité.com/>- septembre 2010.
  149. D. Le Bars. Production du FDG. Revue de l'ACOMEN, n°1, vol.4 ; 1998, pages 27-33.
-

## **BIBLIOGRAPHIE**

---

150. I. Quelven, J. Monteil, J-A-M. Tafani. Les médicaments radiopharmaceutiques. Actualités pharmaceutiques hospitalières, volume 1 ; Mars 2005, pages 45-56.
  151. C. Wastiel, M. Kosinski. Contrôle de qualité des produits radiopharmaceutiques par HPLC. Analisis Magazine n°2, volume 26, 1998.
  152. <http://ressources.univlemans.fr/AccesLibre/UM/Pedago/chimie/06/deug/CHMDISCRI/images/reacteur.gif>
  153. André Aurengo, Thierry Petitclerc. Biophysique. 3ème édition 2006 Médecine science – Flammarion-.
  154. <http://www.cea.fr/>- juin 2020.
  155. Les médicaments radiopharmaceutiques. Dossier CNHIM ; 2005, XXVI, p 4-5.
  156. Richard Zimmermann. La médecine nucléaire : radioactivité au service du diagnostic et de la thérapie. EDP sciences, 2006.
  157. Richard Zimmermann. Développement des radiopharmaceutiques et les contraintes industrielles. Médecine nucléaire-imagerie fonctionnelle et métabolique-, volume 29, n°4, 2005.
  158. Barbier Y, M.-L.B.-C. (2009).Les radiopharmaceutiques. Guide pratique du contrôle de qualité en Radiopharmacie. France: EDP sciences.
  159. <http://www.prevention.ch/ima29108.gif> p342
  160. Marie Caroline Husson. Dossier du centre national d'information et du médicament(CNHIM). Médicaments radiopharmaceutiques utilisation pratique, 1 ère édition, 1998, XIX, 5-6, p 5-11-13-14.
  161. Préparations radiopharmaceutiques. Pharmacopée française, Maisonneuve Ed., Sainte Ruffine, janvier 1989, Xème Ed.
  162. Yves BARBIER and ail. Guide pratique du contrôle de qualité en Radiopharmacie, édition EDP sciences, 2009 .p 66,68,199, 206, 211, 240, 243, 255, 259,262.
-

## **BIBLIOGRAPHIE**

---

163. Gopal, B. (2004). Fundamentals of Nuclear Pharmacy (éd. fifth). (Springer, Éd.)
164. Vivian S. Loveless, P. B. (2009). Quality Control of Compounded Radiopharmaceuticals (Vol. 15 (XV), LESSON 3). (M. P. Jeffrey P. Norenberg, Éd.) University of New Mexico Health Sciences Center, Pharmacy Continuing Education: UNM College of Pharmacy.
165. Monographie Technetium 99mTc- Etain colloïdal et de solution injectable- Pharmacopée européenne 9.0.pdf.
166. Robbins, P. (1983). Chromatography of technetium-99m radiopharmaceuticals. A practical guide, The Society of Nuclear Medicine, New York.
167. Boucheloukh Hadjira. Cours-méthodes d'analyses chromatographiques, Faculté des sciences exactes et de l'informatique, département de chimie- Université de Jijel. [cité 30/06/2020]. Disponible sur: [http://elearning.univjijel.dz/elearning/pluginfile.php/8209/mod\\_resource/content/1/cours%20boucheloukh.pdf](http://elearning.univjijel.dz/elearning/pluginfile.php/8209/mod_resource/content/1/cours%20boucheloukh.pdf)
168. 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.
169. Stérilité. Pharmacopée française, Maisonneuve Ed., Sainte Ruffine, janvier 1992, Xème Ed.
170. Galle P., Aubert B. Médecine nucléaire et irradiation. Concours Médi 1991.
171. 2.6.14. Essai des endotoxines bactériennes--Pharmacopée Européenne 9.0.
172. 5.1.10. Recommandations pour la réalisation de l'essai des endotoxines bactériennes- Pharmacopée Européenne 9.0.pdf.
173. Amoureux M-C. Rôle pathophysiologique des endotoxines, un dénominateur commun dans différentes maladies. Pathol Biol. sept 2004;52(7):415.22.
174. Sepsis sévère et choc septique : données actuelles Place de la protéine C activée- CNHIM Juillet 2004, XXV, 3 [Internet]. [Cité 30 août 2018]. Disponible sur:
-

## ***BIBLIOGRAPHIE***

---

<http://www.cnhim.org/Dossier%20du%20CNHIM%20%20PDF/dossiers/DOSSIER%202004%20n%B03.pdf>

175. Elsinga P, Todde S, Penuelas I, Meyer G, Farstad B, Faivre-Chauvet A, et al. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mai 2010;37(5):1049-62.
  
  176. Fabrication de médicaments prêt à l'emploi: du choix des agents thérapeutiques à l'étude de leur stabilité- Berthouzoz et Pannatier. [Cité 30 août 2018]. Disponible sur: [https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/pha/documents/pha\\_td\\_2012\\_sber.pdf](https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/pha/documents/pha_td_2012_sber.pdf)
  
  177. Greff-Mirguet G. Echantillonnage et analyse des endotoxines dans l'air. Etude bibliographie. HAL Archives-ouvertes.fr. 3 nov 2017;
  
  178. 5.19. Préparation extemporanée de produits radiopharmaceutiques-Pharmacopée Européenne 9.0.
  
  179. Lonza\_ManualsProductInstructions\_Limulus\_Amebocyte\_Lysate\_LAL\_Kinetic-QCL\_French\_29482.pdf. [cité 30 août 2018]. Disponible sur: [https://bioscience.lonza.com/lonza\\_bs/US/en/document/download/30733](https://bioscience.lonza.com/lonza_bs/US/en/document/download/30733)
  
  180. Tsuji K, Steindler KA, Harrison SJ. Limulus amoebocyte lysate assay for detection and quantitation of endotoxin in a small-volume parenteral product. *Appl Environ Microbiol*. Sept 1980;40(3):533-8.
-

# Annexes

## ELEMENTS DE RADIOPROTECTION

### Grandeurs utilisées en radioprotection

(Source : Dossier du C N H I M – Médicaments radiopharmaceutiques : utilisation pratique)

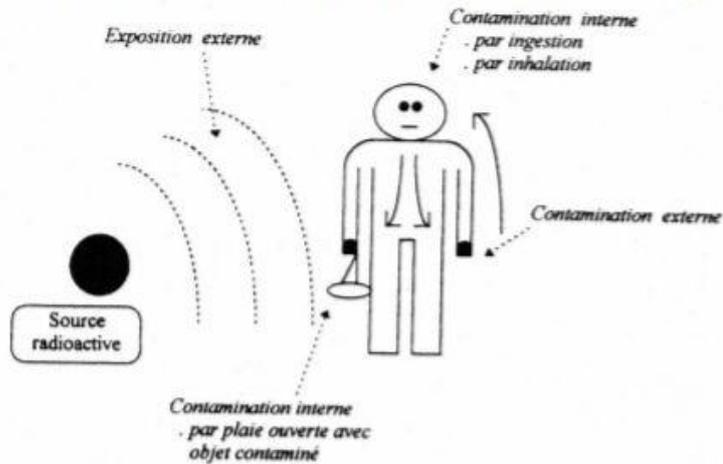


Schéma A : Nature des risques liés à l'utilisation des radioéléments en sources non scellées

| Grandeurs          | Unités S.I.    | Définition   | Symbole |
|--------------------|----------------|--|---------|
| Activité           | Becquerel (Bq) | Nombre de désintégrations par seconde d'une source radioactive | .....→  |
| Dose absorbée      | Gray (Gy)      | Energie reçue par 1 kg de matière irradiée                     | ————→   |
| Equivalent de dose | Sievert (Sv)   | Dégât biologique sur 1 kg de matière irradiée                  | ★       |

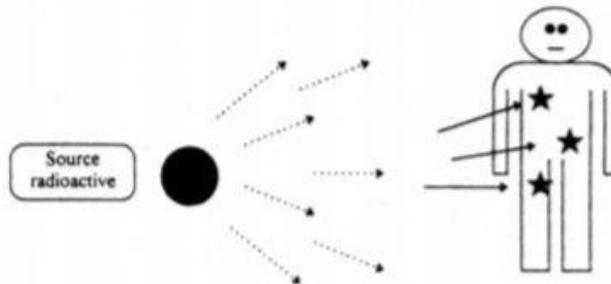
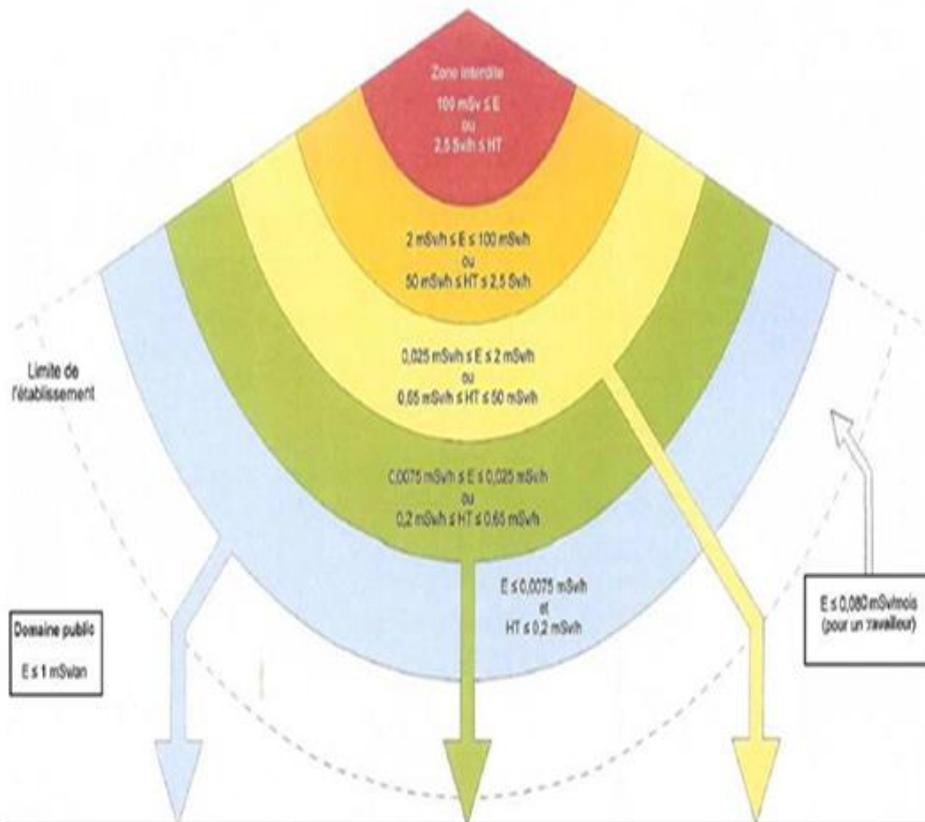


Schéma B : Grandeurs utilisées en Radioprotection

# ANNEXES

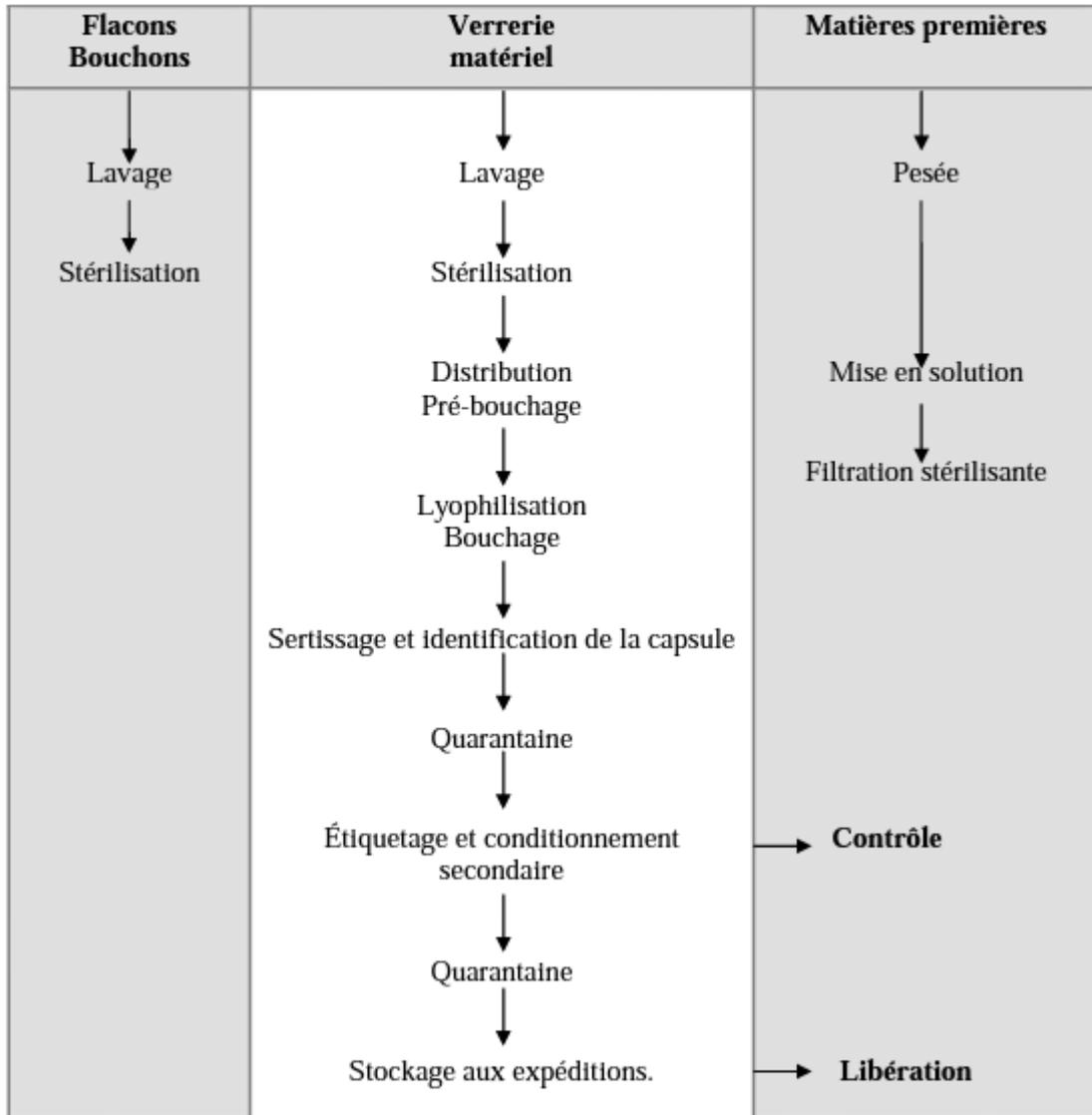


| <b><u>Limite de la zone surveillée</u></b>  | <b><u>Limite de la zone contrôlée</u></b>  | <b><u>Limite de la zone spécialement réglementée.</u></b>  |
|---|--|--|
| Crée dès que les travailleurs sont susceptibles de recevoir dans les conditions normales de travail une dose annuelle efficace dépassant 1 mSv ou une dose équivalente dépassant 1/10 <sup>ème</sup> des limites fixées.<br>$1 \text{ mSv/an} \leq E \leq 6 \text{ mSv/an}$<br>Ou<br>$50 \text{ mSv/an} \leq \text{HT} \leq 150 \text{ mSv/an}$ | Crée dès que les travailleurs sont susceptibles de recevoir dans les conditions normales de travail une dose annuelle efficace dépassant 6 mSv ou une dose équivalente dépassant 3/10 <sup>ème</sup> des limites fixées.<br>$6 \text{ mSv/an} \leq E$<br>Ou<br>$150 \text{ mSv/an} \leq \text{HT}$ | Domaine de la zone dans lequel l'exposition est susceptible de dépasser certains niveaux fixés. Compte tenu notamment des débits de dose et de la contamination radioactive. |

## ANNEXE 2

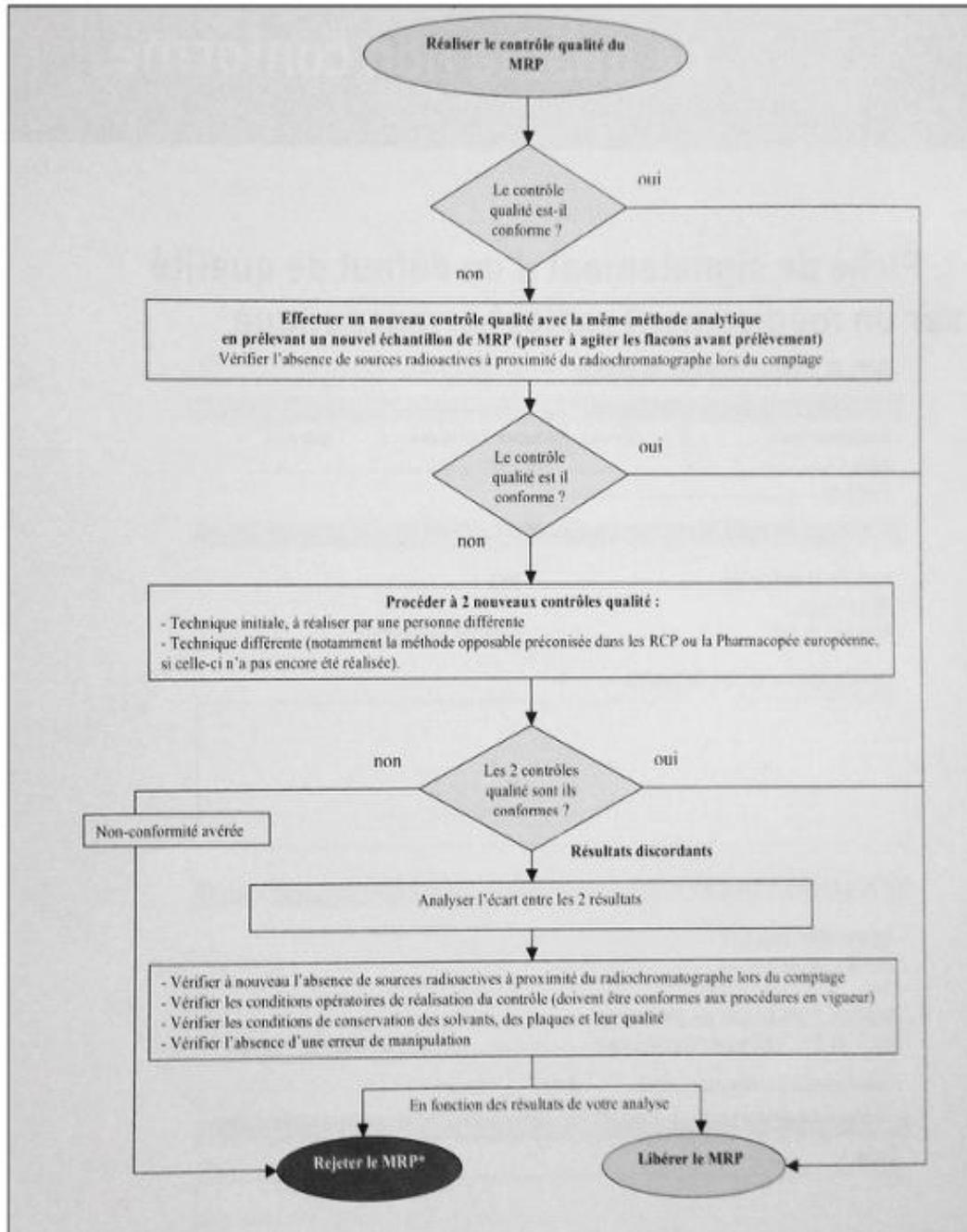


# ANNEXES



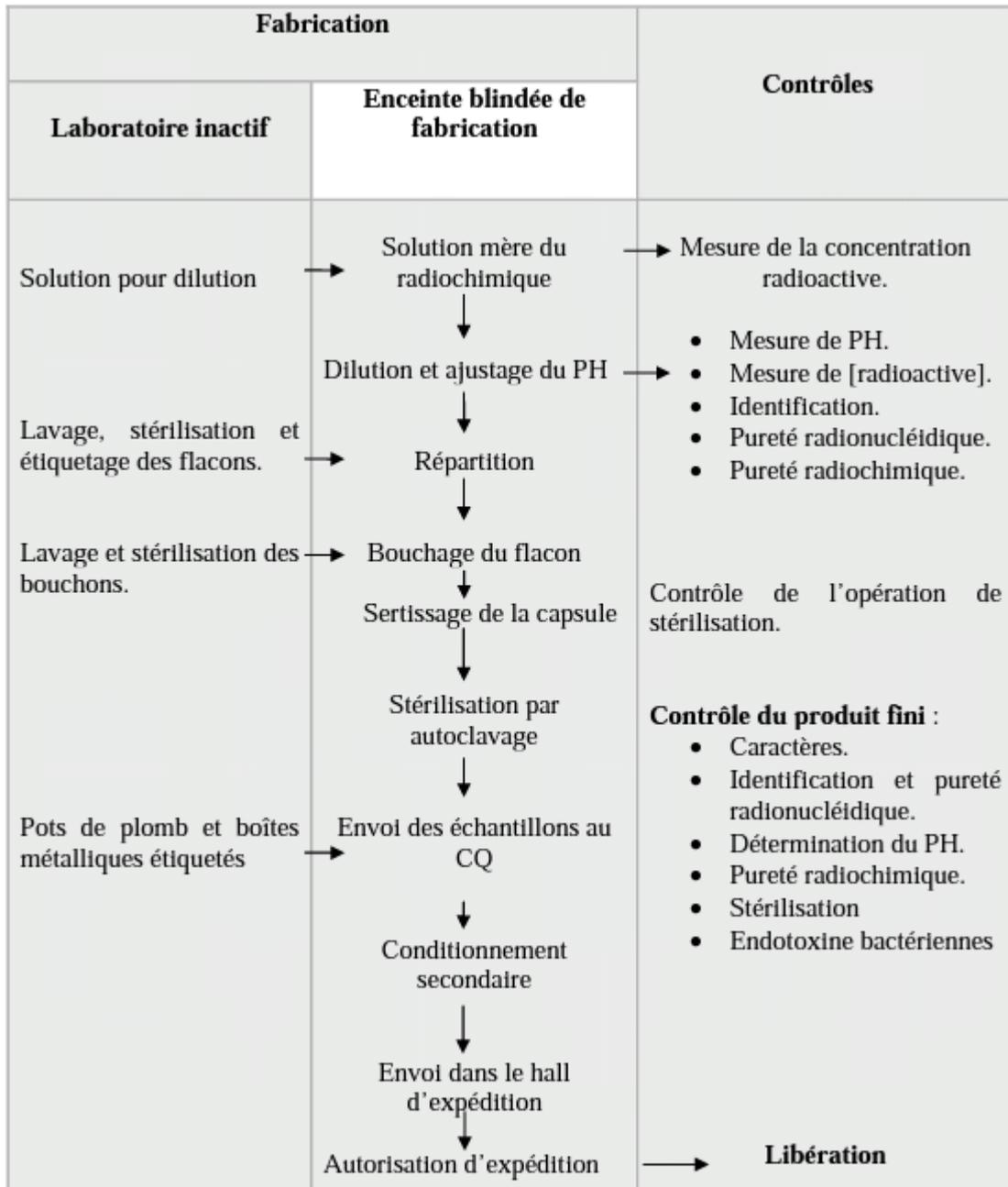
ANNEXE 4

# ANNEXES



## ANNEXE 5

## ANNEXES



### ANNEXE 6