

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.



**LA MISE EN PLACE D'UN SYSTEME D'ASSURANCE
QUALITE EN RADIOPHARMACIE**

Thèse d'exercice de fin d'études

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

Session : Septembre 2017.

Présentée par :

- AZZOUZI Fatma Zohra
- MEZHOUD Soumia

Devant le jury :

- Président : **BENGHEZAL.I** – Maitre-assistant en Biophysique Pharmaceutique
- Examinatrice : **KHADER LOUHI.N** – Maitre assistante en Biophysique Pharmaceutique
- Examineur : **MAHFOUD.M** – Maitre-assistant en Microbiologie.
- Promotrice : **REGGABI.F** – Maitre assistante en Biophysique Pharmaceutique.

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.



**LA MISE EN PLACE D'UN SYSTEME D'ASSURANCE
QUALITE EN RADIOPHARMACIE**

Thèse d'exercice de fin d'études

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

Session : Septembre 2017.

Présentée par :

- AZZOUZI Fatma Zohra
- MEZHOUD Soumia

Devant le jury :

- Président : **BENGHEZAL.I** – Maitre-assistant en Biophysique Pharmaceutique
- Examinatrice : **KHADER LOUHI.N** – Maitre assistante en Biophysique Pharmaceutique
- Examineur : **MAHFOUD.M** – Maitre-assistant en Microbiologie.
- Promotrice : **REGGABI.F** – Maitre assistante en Biophysique Pharmaceutique.

Remerciements

On dit souvent que le trajet est aussi important que la destination.

Les six années d'études nous ont permis de bien comprendre la signification de cette phrase toute simple.

Ce parcours, en effet, ne s'est pas réalisé sans défis et sans soulever de nombreuses questions pour lesquelles les réponses nécessitent de longues heures de travail.

A priori, on commence par rendre grâce à DIEU qui nous a donné la santé, la force et les moyens nécessaires pour mener à terme ce travail et pour les heures de courage, de patience, et de sagesse qu'il nous a inspiré.

Que sa bénédiction et sa protection accompagnent tous nos actes dans ce monde ici bas.

Nos remerciements vont droit à Dr REGGABI.F, vous nous avez fait confiance en acceptant de nous guider dans la réalisation de ce mémoire . Vos remarques et suggestions ont sans doute contribué à l'amélioration de la qualité de ce travail.

Permettez- nous chère Maitresse, de vous exprimer à travers ce travail tout notre respect et notre profonde gratitude.

*A Monsieur BENGHEZAL.I, qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.
Hommages respectueux*

*A Dr KHADER.N et Dr MAHFOUD.M, on vous remercie pour l'honneur que vous nous faites acceptant de siéger dans ce jury malgré vos multiples occupations.
Trouvez ici un accomplissement satisfaisant.*

Un spécial remerciement au Chef du Département de Pharmacie Professeur BELOUNI.R, ainsi à son Adjoint Dr MAHFOUD.M pour leurs qualités pédagogiques et scientifiques, leur dévouement pour l'amélioration de la qualité du travail au niveau du département.

Veillez accepter nos sentiments de plus grand respect et de notre profonde reconnaissance.

Nous souhaitons également remercier tous les enseignants du département de Pharmacie, et tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à notre formation et à la réussite de cette étude.

DEDICACE

Ce travail est le fruit d'une « aventure », qui n'aurait pas pu avoir vu le jour sans le soutien de nombreuses personnes que je tiens à leur dédier ce travail.

Mes premiers mots vont à mes chers parents , sensibles au devenir de leurs enfants , pour leur sens élevé du devoir et leur souci de travail bien fait , pour leur soutien et appui moral, matériel et financier qui ne m'ont jamais fait défaut.

Puisse ALLAH m'aider à vous satisfaire d'avantage par ce modeste travail que je souhaite qu'il couronne vos sacrifices.

A ma chère sœur , la princesse « AFFAF »

A mes chers frères TAKIEDDINE et ZAKARIA

Que DIEU nous garde toujours unis par cette image de fraternité accomplie dans sa totalité.

A l'ensemble de la famille MEZHOUD et BOURRICH.

Je suis reconnaissante à ma chère RYMA, pour les merveilleux moments de découverte, de compréhension mutuelle et pour sa sincère amitié. Merci d'avoir décidé de faire la route avec moi, je te remercie également pour la sympathie dont tu m'as témoigné.

A mon cher binôme et ma sœur : Fatma Zohra qui m'a soutenu et sans elle ce travail ne sera jamais réalisé, ainsi qu'à toute sa famille.

Mes années d'études n'auraient pas été si mémorables sans la compagnie de mes amies

*AICHA, AMIRA, HANANE, HOUDA, IBTISSEM, KAISSA,
MELHA, MERIEM, NEDJWA, NESRINE, SIHEM et YASMINE*

J'espère que les liens tissés par ces années seront solides et que le temps ne viendra pas à bout de cette si forte et belle amitié qui nous unit.

J'aimerais inventer un mot assez fort pour chères personnes qui ne pourront pas être là : DJIHED, HADJER, INES, KENZA, NARDJESSE, ROUFAIDA et SAFWA.

Merci d'avoir donné un goût à ma vie mes chères amies, Que Dieu nous réunisse un jour Incha'ALLAH

A mon chère Ami RAFI

A toute ma promotion 2016/2017

En fin, à tous ceux qui de près ou de loin, ont collaboré la réalisation de ce Travail.

SOUMIA

Dédicaces

Je tiens tout d'abord à remercier **ALLAH** le tout puissant de m'avoir donnée la santé le courage la patience de terminer ce travail.

C'est avec grand plaisir je dédie ce mémoire a :

Mes chers et respectueux parents qui ont toujours été présent pendant les moments difficile de mes études ; ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation.

Mes sœurs **AMINA** *et* **MARIEM**, mes frères **LARBI ABDEELRAHIM** *et* **MUSTAPHA**, mes belles sœurs **HALIMA** *et* **KHADIDJA** et mon beau frère **MOHAMMEDMESSAIF** pour leurs encouragements.

Mon binôme **SOUMIA**, mes amies et spécialement à **NEDJWA MELHA** **HASNA DJIHAD NESRINE** *et* **AMIRA**.

Et tous ceux qui sont chers, proches de mon cœurs, et ceux qui m'aiment et qu'aurait voulu partager ma joie.

Fatma Zohra

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX.....
LISTE DES FIGURES.....
LISTE DES ABREVIATIONS.....
GLOSSAIRE.....
INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE I : RADIOPHARMACIE ET PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES.....	2
Rappel sur la radioactivité et les rayonnements ionisants.....	2
I.1. De l'atome au noyau	2
1.1.1. Structure de l'atome.....	2
1.1.2. Stabilité du noyau.....	2
I.2. Radioactivité.....	3
I.2.1. Définition.....	3
I.2.2. Transformations radioactives.....	3
I.2.2.1. Radioactivité Alpha	3
I.2.2.2. Radioactivité Béta	4
I.2.2.3. Radioactivité Gamma.....	4
I.3. Rayonnements Ionisants.....	4
I.3.1. Définition.....	4
I.3.2. Classification.....	5
I.3.2.1. Rayonnement directement ionisant.....	5
I.3.2.2. Rayonnement indirectement ionisant.....	5
I.3.3. Les effets biologiques des rayonnements ionisants sur la matière vivante.....	5
I.3.3.1. Effets Cellulaires.....	5
I.3.3.2. Effets Moléculaires.....	6
I.4. Quelques Définitions utiles.....	7
II. La Radiopharmacie	8
II.1. Rôle du Pharmacien dans la Radiopharmacie	8
III. Les Produits Radiopharmaceutiques	8
III.1. Définition d'un médicament radiopharmaceutique.....	8
III.2. Classification des produits radiopharmaceutiques.....	10
III.2.1. Traceur.....	10
III.2.2. Générateur.....	10
III.2.3. Trousse.....	10

III.2.4. Précurseur.....	10
III.3.Critères de choix d'un médicament radiopharmaceutique.....	11
III.3.1.Critères de choix liés aux radioéléments.....	11
III.3.2.Critères de choix liés à la molécule vectrice et au médicament radiopharmaceutique.....	11
III.4. Statut Règlementaire des produits radiopharmaceutiques.....	12
III.4.1. Le médicament radiopharmaceutique en tant que spécialité pharmaceutique.....	12
III.4.2.le médicament radiopharmaceutique en tant que source radioactif.....	13
III.5.Applications des radiopharmaceutiques.....	14
III.5.1.Les actes diagnostiques.....	14
III.5.2.Les actes thérapeutiques.....	15
III.5.3.Les dosages radio-immunologiques.....	15
CHAPITRE 2 : SYSTEME QUALITE DANS LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES :.....	16
I. Notion de la qualité.....	16
I.1. Définition de la Qualité.....	16
I.2. Système Qualité selon BPF.....	18
I.3. Qualité selon ISO, ICH, Pharmacopées.....	19
II. Préparation des Radiopharmaceutiques.....	23
II.1.Modalités de préparation des radiopharmaceutiques.....	24
II.1.1. Les radiopharmaceutiques prêts à l'emploi.....	26
II.1.2. Les Préparations magistrales extemporanées.....	27
II.1.2.1.Marquage d'une trousse par un précurseur radioactif.....	27
II.1.2.2.Radiomarquage cellulaire.....	27
II.2. Contrôle qualité des préparations radiopharmaceutiques.....	27
II.3. Modalités de Dispensation	28
II.3.1. Formes pharmaceutiques.....	28
II.3.2. Dispensation.....	28
CHAPITRE 3 : ASSURANCE QUALITE EN RADIOPHARMACIE.....	30
I.Maitrise de l'environnement.....	30
I.1.Aménagement des locaux.....	30
I.1.1.Organisation générale des locaux.....	30
I.1.1.1.Localisation.....	30
I.1.1.2.Pièces de la radiopharmacie.....	30
I.1.1.3.Communication entre les pièces.....	31

1.1.3.1. Zone surveillée.....	31
1.1.3.2. Zone Contrôlée.....	32
I.1.2.Caractéristiques des locaux de la zone contrôlée.....	33
I.1.3.Aménagement des pièces de la zone contrôlée.....	34
I.1.3.1.Le sas vestiaire de la zone contrôlée.....	34
I.1.3.2.Le local de préparation et son sas d'accès	34
I.1.3.3.Le local de contrôle.....	37
I.1.3.4.Le local de livraison.....	37
I.1.3.5.Le local de stockage des déchets radioactifs.....	38
I.2.Equipement et Matériel.....	39
I.3.Personnel.....	41
I.4.Hygiène.....	42
I.5.Formation.....	43
II. Optimisation du système d'assurance qualité.....	44
II.1.Révision des procédures et modes opératoires.....	44
II.2.Mise en place du Contrôle Qualité Systématique des Préparations RP :.....	46
II.2.1.Préparation et contrôle de processus.....	46
II.2.2.Controle de la qualité.....	47
II.2.3.Controles radiopharmaceutiques et critères d'acceptation.....	49
III.Gestion des produits radiopharmaceutiques.....	49
III.1.L'approvisionnement.....	49
III.1.1.La Commande.....	49
III.1.2.L'acquisition.....	50
III.1.3.Le stockage.....	51
VI.Gestion des Déchets radioactifs.....	52
VI.1.Definition.....	52
VI.2.Classification des Déchets radioactifs.....	52
VI.3.Gestion des Déchets radioactifs.....	53
VI.3.1.Tri et Conditionnement des déchets.....	54
VI.3.2.Stockage des déchets radioactifs.....	55
VI.3.3.Controle systématique avant évacuation.....	55
VI.3.4.Elimination selon les filières classiques.....	56
VI.3.5.Elimination des effluents gazeux.....	56
V.Radioprotection.....	56
V.1.Definition.....	56

V.2.Principes de la radioprotection.....	56
V.3.Radioprotection professionnelle.....	57
V.3.1.Classification des travailleurs.....	57
V.3.2.Limites de doses.....	58
V.3.3.Mode d'exposition.....	58
V.3.4.Moyens de protection.....	59
V.3.5.Organisation de la radioprotection professionnelle.....	61
V.3.5.1.Controle des expositions par dosimétrie.....	61
V.3.5.2.L'aménagement des locaux.....	62
V.3.5.3.Les contrôles radiologiques.....	64
V.3.5.4.La surveillance médicale des travailleurs exposés aux RI.....	65
V.3.5.5.Formation et Information des travailleurs.....	66
V.4.Radioprotection des patients et de leur entourage.....	66
V.4.1.Principes de la radioprotection des patients.....	66
V.4.2.Mesures pratiques de la radioprotection	67
V.4.3.Information des patients.....	67
V.5.Radioprotection de l'environnement.....	67
CONCLUSION GENERALE.....	69
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	70
RESUME ET MOTS CLES.....	76

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Récapitulatif des différentes zones.....	31
Tableau 2 : Tableau de correspondance de classification.....	35
Tableau 3 : Classification des déchets radioactifs en fonction de leur mode de gestion (ANDRA).....	53

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Graphe de stabilité du noyau.....	3
Figure 2: Les effets biologiques des rayonnements ionisants	6
Figure 3: Effet direct et indirect des rayonnements ionisants	7
Figure 4: Scintigraphie.....	14
Figure 5: Règles de base de l'assurance qualité.....	17
Figure 6: Diagramme d'Ishikawa basé sur les 5M.....	18
Figure 7: Préparation des radiopharmaceutiques	24
Figure 8 : Enceinte blindée.....	24
Figure 9: Détecteur de radioactivité	25
Figure 10: Protège flacon.....	25
Figure 11: Protège seringue.....	25
Figure 12: Etiquette indiquant le début d'une zone contrôlée	32
Figure 13 : Exemple d'un Plan de radiopharmacie (Hôpital Civil de Lyon).....	39
Figure 14 : Dosimétrie personnel	42
Figure 15 : Dosimétrie opérationnel.....	42
Figure 16 : La commande des préparations radiopharmaceutiques.....	50
Figure 17 : Colis radioactif.....	50
Figure 18 : Petit stockeur blindé.....	51
Figure 19 : Poubelle blindée.....	55
Figure 20 : Cuve de décroissance radioactive.....	55
Figure 21 : Ecran en verre	60
Figure 22: Boite à gants.....	61
Figure 23 : Trèfle indiquant la présence des RI	63
Figure 24 : Laboratoire de Contrôle radiologique	65

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AEN :	Agence pour l'Energie Nucléaire
AFNOR :	Association Française de Normalisation
AIEA:	Agence Internationale pour l'Energie Atomique
ANDRA :	Agence Nationale pour la gestion des Déchets Radioactifs
BPF :	Bonnes Pratiques de Fabrication.
BPP :	Bonne Pratiques de Préparation.
CCM :	Chromatographie sur Couche Mince
CIPR :	Commission Internationale de Protection Radiologique
CIREA:	Commission Interministérielle des Radioéléments Artificiels
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
CRNA :	Centre de Recherche Nucléaire d'Alger
CSP:	Code de la Santé Publique
CTD:	Commun Technical Document
DE :	Décision d'enregistrement
DGSNR :	Direction Générale de la Sureté Nucléaire et de la Radioprotection
HPLC :	Chromatographie liquide de haute performance.
ICH:	International Conference of Harmonization.
ISO :	Organisation Internationale de Normalisation.
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique
MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory activities
MRP:	Médicament RadioPharmaceutique
PCH :	Pharmacie Centrale Hospitalière.
PRC :	Pureté RadioChimique
PSM :	Poste de Sécurité Microbiologique
RP :	RadioPharmaceutique.
VTC :	Vie très courte
ZAC :	Zone à Atmosphère Contrôlée

GLOSSAIRE

Activité radioactive : quotient du nombre de transformations nucléaires spontanées qui se produisent dans une quantité d'un radionucléide pendant un certain temps, par ce temps.

Assurance de la qualité : ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité.

Autorisation de mise sur le marché (AMM) : Autorisation nécessaire pour qu'un laboratoire puisse mettre un médicament à la disposition du public. Elle est accordée par l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) (ex. AFSSAPS) Après l'étude d'un dossier devant montrer l'intérêt et l'absence de toxicité du produit.

Effluent : substance liquide ou gazeuse, produite par l'installation, qui est destinée à l'abandon et qui a vocation à être éliminée par dépression dans l'environnement à partir du site de production ou à proximité immédiate

Effluent radioactif : effluent dont la nature, l'origine ou le niveau de radioactivité justifie un contrôle de radioprotection

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.

Management de la qualité: ensemble des activités de la fonction générale de management qui déterminent la politique qualité, les objectifs et les responsabilités, et les moyens tels que la planification de la qualité, l'assurance de la qualité, l'amélioration de la qualité, dans le cadre du système qualité.

Médicament radiopharmaceutique : tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales.

Précurseur: tout radionucléide (autre que ceux contenu dans les médicaments radiopharmaceutiques et les générateurs) produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration.

Qualité : Ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites.

Radioactivité : Phénomène physique au cours duquel des noyaux atomiques instables se désintègrent en dégageant de l'énergie sous forme de rayonnements divers, pour se transformer en des noyaux atomiques plus stables. Les rayonnements ainsi émis sont appelés, selon le cas, des rayons alpha, bêta ou gamma..

Système qualité : ensemble de l'organisation des procédures, des processus et des moyens nécessaires pour mettre en œuvre le management de la qualité.

Zone d'atmosphère contrôlée (BPF) : zone dont le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est défini et qui est construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminantes.

INTRODUCTION GENERALE

La radioactivité correspond à des rayonnements issus de noyaux atomiques instables. Ceux-ci sont utilisées en médecine dans la spécialité appelée médecine nucléaire où on les exploite dans des buts diagnostics ou thérapeutiques et dans des pathologies spécifiques selon leur nature physique.

Bien que les médicaments radiopharmaceutiques présentent un bénéfice certain sur la santé humaine, leurs rayonnements présentent un risque biologique selon leur énergie, le type et le temps d'exposition.

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

L'assurance qualité est un concept large couvrant toutes les questions qui influent individuellement ou collectivement sur la qualité d'un produit. C'est la somme totale des arrangements organisés dans le but d'assurer que les médicaments ont la qualité requise pour leur usage prévu.

Parfois, en raison de leurs demi-vies courtes, de nombreux produits radiopharmaceutiques sont libérés et administrés aux patients peu de temps après leur production, de sorte que le contrôle de la qualité peut parfois être rétrospectif. La mise en œuvre et la conformité au programme d'assurance qualité est donc essentiel.

Dans ce contexte, nous avons réalisé ce travail dans le but de maintenir une qualité requise pour la réalisation des préparations radiopharmaceutiques dans des conditions d'hygiène et de radioprotection optimale des patients, des opérateurs ainsi que de l'entourage en suivant les lignes directrices de base de l'assurance qualité (BPF, ISO,...).

Notre démarche s'articulera autour des axes suivants :

♣ **La première partie** : présentera un descriptif succinct de la radioactivité et des rayonnements ionisants ainsi que des éventuels effets néfastes qu'ils produisent avec définition des radiopharmaceutiques et leur cadre juridique et on cède la lumière sur la radiopharmacie et le rôle du radiopharmacien au sein de cette unité.

♣ **La deuxième partie** : abordera au début la notion de la Qualité et ses principes importants et requise dans les différentes étapes de préparation d'un médicament dans le but de l'amélioration de la santé du patient, par la suite nous parlerons des différents modes de préparations des radiopharmaceutiques en milieu hospitalier ainsi que les différents contrôles de qualité qu'il subissent et aussi leur mode de dispensation

♣ **La troisième partie** : est dédiée aux différentes règles à adapter au sein d'une radiopharmacie nécessaire pour le bon déroulement des tâches en suivant les Bonnes Pratiques de fabrication pour assurer une qualité optimale de préparation et de service pour le patient

Chapitre 1 :

**RADIOPHARMACIE
ET PRODUITS
RADIOPHARMACEUTIQUE**

I. Rappel sur la radioactivité et les rayonnements ionisants :

1. De l'atome au noyau :

1. a. Structure de l'atome :[41]

L'atome est constitué d'un noyau et d'un cortège électronique. Le noyau est constitué de nucléons ; ce sont les protons chargés positivement et les neutrons de charge nulle. Le cortège électronique est constitué d'électrons chargés négativement.

La représentation symbolique du noyau d'un atome de l'élément X est : A_ZX

Z = nombre de proton = nombre d'électrons.

A = nombre de masse = le nombre de neutrons N + le nombre de proton A = Z + N.

1. b. Stabilité du noyau :[48, 15]

L'instabilité du noyau résulte de la compétition entre les forces attractives et répulsives présentes en son sein.

On connaît plus de 1500 types de noyaux ou nucléons dont 325 existent à l'état naturel, ces 325 noyaux se répartissent en 274 noyaux stables exemple(et 51 noyaux instables ou radioactifs.

La représentation des noyaux connues dans un graphe (Z,N) permet de mettre en évidence la vallée de stabilité, les noyaux stables pour $Z < 20$ (élément léger), les noyaux instables vont, par une suite de désintégration radioactive, se transformer jusqu'à devenir stables.

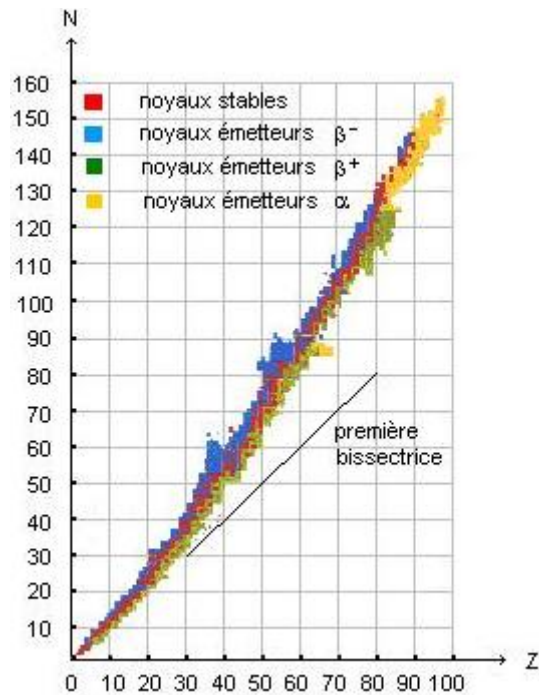


Figure 1 : Graphe de stabilité du noyau [10]

2. La radioactivité :

2.1. Définition : [4,5]

la radioactivité définie comme étant l'émission spontanée de particules (alpha, béta,), ou de rayonnement gamma, ayant pour origine l'instabilité de la structure d'un noyau (radionucléides). On trouve les noyaux trop riches en neutrons, ou en protons ou les deux.

La radioactivité peut être naturelle ou artificielle induite par irradiation.

2.2. Transformation radioactives :[54,40,20,62]

2.2.1. Radioactivité alpha :

La radioactivité alpha concerne les très gros noyaux ; elle se traduit par l'émission d'un noyau d'hélium (rayon alpha), particulièrement stable, constitue de protons et de neutrons appelé particule.

La transformation s'écrit : ${}^A_Z X \rightarrow {}^{A-4}_{Z-2} Y + {}^4_2 \text{H}$

Exemple: ${}^{222}_{86} \text{Rn} \rightarrow {}^{218}_{84} \text{Po} + {}^4_2 \text{He}$

2.2.2 : Radioactivité bêta :

- Radioactivité bêta (-) :

Elle affecte les atomes qui présentent un excès de neutrons ; les neutrons se transforment en protons en émettant un électron et un antineutrino (particule de masse nulle), le noyau fils émet un rayonnement gamma lorsqu'il revient à l'état stable.

La transformation s'écrit : ${}^A_Z X \rightarrow {}^A_{Z+1} Y + {}^0_{-1} e + {}^0_0 \bar{\nu}$

Exemple : ${}^{60}_{27} \text{Co} \rightarrow {}^{60}_{28} \text{Ni} + {}^0_{-1} e$

- Radioactivité bêta (+) :

C'est l'émission d'un neutrino, dont l'antiparticule est l'antineutrino et d'une particule appelée positon (rayonnement bêta+), c'est l'antiparticule de l'électron accompagnant la transformation du proton en neutron

La transformation s'écrit : ${}^A_Z X \rightarrow {}^A_{Z-1} Y + {}^0_{+1} e + {}^0_0 \nu$

Exemple : ${}^{30}_{15} \text{P} \rightarrow {}^{30}_{14} \text{Si} + {}^0_{+1} e$

2.2.3 : Radioactivité gamma :

Le noyau fils issue de la désintégration du noyau père est dans un état momentanément instable appelé état excité. Il possède un excédent d'énergie, il devient alors stable en libérant cet excédent sous forme de rayonnement gamma, on dit qu'il est désexcité

L'équation générale s'écrit : $Y^* \rightarrow Y + \gamma$

3. les rayonnements ionisants :

3.1. Définition : [63 ,56]

Les rayonnements ionisants sont des rayonnements dotés d'une énergie suffisante pour éjecter un électron de l'orbite électronique d'un atome (ionisation) par le biais d'ondes électromagnétiques (rayon γ ou x) ou de particules (α , β).

3.2. Classification :[55]

3-2-1-un rayonnement est dit directement ionisant : lorsqu'il est constitué de particules électriquement chargées (α ou β) d'énergie suffisante pour produire des ions par interaction avec la matière.

3-2-2-un rayonnement est dit indirectement ionisant : lorsqu'il est constitué de particules non chargées électriquement (γ ou x), dont l'énergie est suffisante pour produire une ionisation de la matière.

Il y'a deux types de rayonnement X :

Rayonnement X de fluorescence : il naît d'un réarrangement électronique après éjection d'un électron d'une couche orbitale profonde d'un atome.

Rayonnement X de freinage : il naît de la dissipation énergétique de l'interaction entre un flux d'électrons et les noyaux des atomes d'une cible.

3.3. Les effets biologiques des rayonnements ionisants sur la matière vivante :[63,33,55]

Les rayonnements ionisants interagissent avec les atomes constituant la matière vivante, les effets biologiques sont d'origine biochimique, conséquence des ionisations produites au sein du milieu irradié, sans participation d'une composante physique. Ces effets dépendent de divers facteurs liés :

-à la dose et au débit de dose.

-aux caractéristiques du rayonnement (type, énergie)

-au type cellulaire, au tissu et au sujet (susceptibilité individuelle) qui sont irradiés.

1. Les effets cellulaires :

Ils dépendent du tissu considéré et le type des cellules : radiosensible (cellule qui se divise souvent), radiorésistance (cellule qui se différencie moins souvent et moins longtemps)

- Les effets déterministes : immédiats (précoces), survenant toujours au-dessus d'un seuil de dose dont la gravité est proportionnelle à la dose, conduits à la mort cellulaire.

- Les effets stochastiques ou aléatoires : tardifs conduisant à des lésions des cellules par modification chromosomique selon deux types en fonction de la nature de la cellule concernée :
 - Cancérogène : pour les cellules somatiques
 - Effets héréditaire transmissible : pour les cellules de nature germinales.

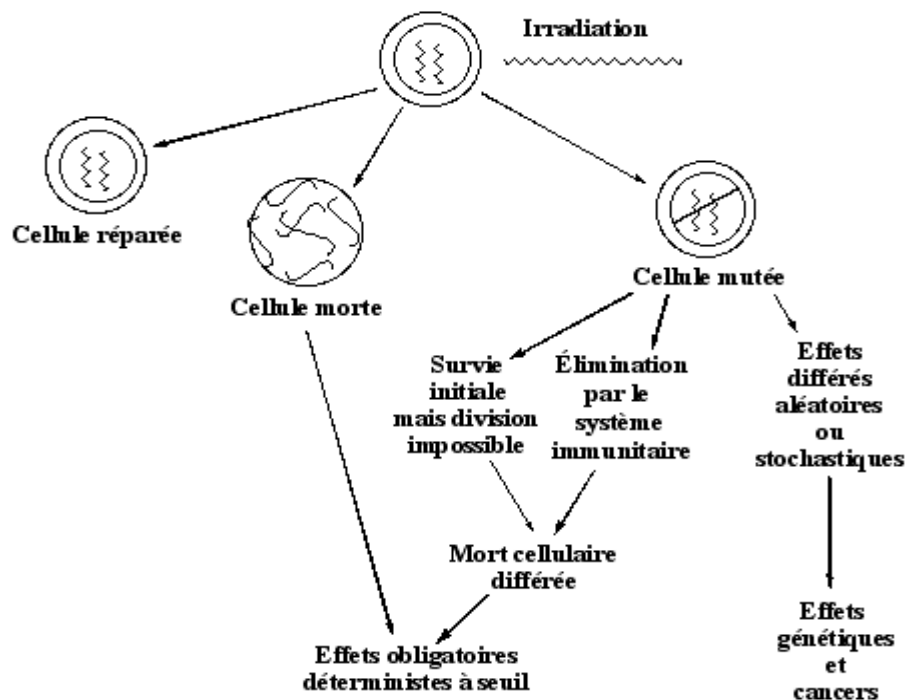


Figure 2 :les effets biologiques des rayonnements ionisants [25]

2. Les effets moléculaires :

-Par lésion de l'ADN : Ionisations (et excitations) :

Directes des molécules d'intérêt biologique (protéines)

Indirectes par radiolyse de l'eau : radicaux libres fugaces

mais très réactifs

- soit oxydants : HO•

- soit réducteur : H•

-Effet abscopal : cet effet concerne les cellules voisines de la cible, induit par un échange de transmetteurs entre les cellules irradiées et les cellules voisines ; par modulation de l'expression de certains gènes, ou des mutations et des lésions de l'ADN.

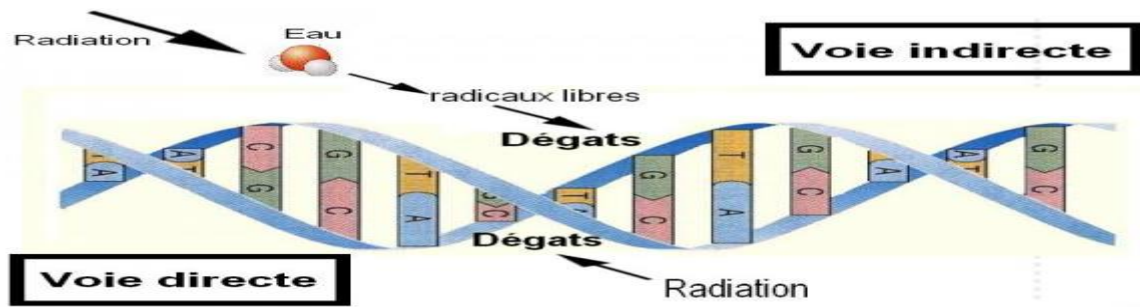


Figure 3 : effet direct et indirect des rayonnements ionisants [14]

4. quelques définitions utiles : [44]

Dose absorbée : désigne la dose moyenne reçue par un tissu ou un organe. Elle correspond à la quantité d'énergie délivrée par un rayonnement ionisant, à l'unité de masse de substance irradiée, en un point considéré, quelle que soit la nature du rayonnement ionisant.

Symbole : **D**

Dose efficace : somme des doses équivalentes pondérées délivrées par exposition interne et externe aux différents tissus et organes du corps.

Symbole : **E**

Dose équivalente : dose absorbée par le tissu ou l'organe T pondérée suivant le type et l'énergie du rayonnement.

Symbole : **HT**

Exposition : fait d'être exposé à des rayonnements ionisants.

Gray : unité de dose absorbée

Symbole : **Gy**. Equivalence : $1 \text{ Gy} = 1 \text{ joule} / \text{Kg}$

Sievert : unité de dose équivalente ou de dose efficace.

Symbole : **Sv**.

Kerma: la quantité dénommée Kerma (*Kinetic Energy Released per unit Mass in the medium*). Elle présente la somme des énergies cinétiques initiales de toutes les particules chargées mises en mouvement par les rayonnements dans le volume de masse.

Unité : Gray (Gy)

II. La radiopharmacie :[39,49,50]

Les médicaments radiopharmaceutiques sont aujourd'hui gérés dans les établissements de santé par la radiopharmacie qui fait partie intégrante de la pharmacie à usage intérieur. La radiopharmacie est une nouvelle mission de la pharmacie hospitalière, dont l'existence est la conséquence de la loi du 8 décembre 1992 en France, donnant le statut de médicament aux préparations radiopharmaceutiques.

La radiopharmacie étant souvent intégrée dans les locaux des services de médecine nucléaire, le pharmacien travaille en collaboration avec le personnel de ce service.

Rôle du pharmacien dans la radiopharmacie :[46]

- la gestion et l'approvisionnement des préparations radiopharmaceutiques.
- L'analyse pharmaceutique de la prescription des médicaments radiopharmaceutique.
- Préparation et contrôle et la dispensation des médicaments radiopharmaceutiques.
- La mise à disposition des informations et conseils nécessaires au bon usage du médicament radiopharmaceutique auprès des médecins nucléaires, du personnel infirmier, des manipulations en électroradiologie, il contribue aussi à la radioprotection des patients.
- Sécurité des équipements utilisés et contrôle.

III. Les produits radiopharmaceutiques :

1-Définition d'un médicament radiopharmaceutique :[34]

selon la loi n° 08-13 du 17 Rajab 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:

« art.169.-On entend par produits pharmaceutiques, au sens de la présente loi:

- les médicaments;
- les réactifs biologiques ;
- les produits chimiques officinaux ;
- les produits galéniques ;
- les objets de pansements ;
- 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»

«art170.-On entend par médicament, au sens de la présente loi:

- toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger et modifier ses fonctions organiques ;

-toute préparation magistrale de médicament préparé extemporanément en officine en exécution d'une prescription médicale ;

- toute préparation hospitalière préparée sur prescription médicale et selon les indications d'une pharmacopée en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique ou médicament générique disponible ou adapté, dans la pharmacie d'un établissement de santé et destiné à y être dispensé à un ou plusieurs patients ;

-toute préparation officinale de médicament préparé en officine selon les indications de la pharmacopée ou du formulaire national des médicaments et destinée à être dispensé directement au patient ;

-tout produit officinal divisé définit comme étant toute drogue simple, tout produit chimique ou toute préparation stable indiquée dans la pharmacopée, préparée à l'avance par un établissement pharmaceutique qui assure sa division au même titre que l'officine ou la pharmacie hospitalière ;

-toute spécialité pharmaceutique préparée à l'avance, présentée selon un conditionnement particulier et caractérisée par une dénomination spéciale ;

-tout générique qui a la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), la même forme pharmaceutique sans indications nouvelles et qui est interchangeable avec le produit de référence du fait de sa bioéquivalence démontrée par des études appropriées de biodisponibilité ;

-tout allergène qui est tout produit destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunitaire à un agent allergisant ;

-tout vaccin, toxine ou sérum qui sont tout agent destiné à être administré à l'homme dans le but de provoquer une immunité active ou passive ou en vue de diagnostiquer l'état d'immunité ;

-tout produit radiopharmaceutique prêt à être administré à l'homme et qui contient un ou plusieurs radionucléides ;

-tout produit stable dérivé de sang ;

-tout concentré d'hémodialyse ou solutés de dialyse péritonéale ;

-les gaz médicaux>>

2. Classification des produits radiopharmaceutiques :

2.1. Médicament radiopharmaceutique : traceur [39]

Un médicament radiopharmaceutique correspond à tout médicament qui lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales.

Les médicaments radiopharmaceutiques utilisés à des fins diagnostiques ou thérapeutiques au sein des services de médecine nucléaire sont :

- Soit des spécialités pharmaceutiques contenant des radioéléments artificiels.
Exp : iode 123(^{123}I) ;phosphore32 (^{32}P).
- Soit des préparations radiopharmaceutiques réalisées extemporanément à partir de trousse, générateur.....

2.2. Générateur :[39]

Un générateur correspond à tout système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par tout autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique.

2.3. Trousse :[39]

Une trousse correspond à toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique final.

2.4. Précurseur :[65]

Il correspond à tout autre radionucléide produit par un autre système que le générateur : cyclotron, réacteur. C'est un élément radioactif utilisé pour marquer la molécule vectrice et permettre sa détection ou l'irradiation de l'organe ou tissu considéré.

3. Critères de choix d'un médicament radiopharmaceutique : [39]

3.1. Critères de choix liés aux radioéléments :

Nature du rayonnement :

En fonction de l'utilisation (diagnostique ou thérapeutique) du médicament radiopharmaceutique, le choix se fait entre :

- Des radioéléments émettant principalement des rayonnements gamma (détection externe permettant des explorations fonctionnelles). Exp : technétium99 (^{99m}Tc).
- Ou des radioéléments émettant principalement des rayonnements bêta- (irradiation localisée pour la thérapeutique). exp : iode131 (^{131}I)

Energie du rayonnement :

Le radioélément doit posséder une énergie :

-suffisamment importante ($>20\text{keV}$) pour ne pas être absorbée par les tissus et permettre la détection des lésions ou organes profonds.

-pas trop grande ($<600\text{keV}$) pour permettre une détection optimale.

Période physique :

Pour être utilisable en médecine nucléaire, les radioéléments doivent avoir une période physique suffisamment longue pour permettre une exploration correcte d'un organe ou l'étude d'un métabolisme mais aussi suffisamment courte pour ne pas entraîner une irradiation excessive du patient inutile et nuisible.

3.2. critères de choix liés à la molécule vectrice et au médicament radiopharmaceutique :

Notion de l'organe cible :

Ce sont les propriétés biologiques de la substance vectrice (trousse) qui conditionnent les propriétés pharmacocinétiques du médicament radiopharmaceutique et sa spécificité, en effet en fonction de la molécule vectrice utilisée, le médicament radiopharmaceutique aura un certain tropisme pour visualiser un organe (diagnostique) ou à atteindre (thérapeutique)

La distribution de radioactivité dans l'organisme conditionnée par la répartition de la molécule vectrice, permet de réaliser des zones de concentration radioactive et de créer de véritables organes cibles.

Période biologique et période effective :

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

-la période biologique T_b est définie comme le temps nécessaire pour que l'organisme élimine la moitié des atomes ou molécules radioactifs administrés.

-la période effective T_e est définie comme le temps nécessaire pour que la radioactivité dans l'organisme diminue de moitié, elle prend en compte la décroissance physique du radioélément et son élimination biologique, elle intègre donc la période physique (T_p) et la période biologique.

$$1/T_e = 1/T_p + 1/T_b$$

Ainsi la période physique longue d'un radioélément peut être compensée par la période biologique courte du médicament radiopharmaceutique.

Pour réaliser une exploration fonctionnelle, il est souhaitable que le médicament radiopharmaceutique administré ne soit pas éliminé avant la fin de l'examen mais ne stagne pas trop longtemps dans l'organisme en raison de l'irradiation qu'il provoque.

4. statuts réglementaire des produits radiopharmaceutiques : [34.38]

Les produits radiopharmaceutiques ont pour particularité d'associer deux exigences réglementaires très contraignantes dépendantes de deux autorités différentes : celle du médicament au sens pharmaceutique et celle d'une source radioactive liée à un régime d'autorisation spécifique.

1. Le médicament radiopharmaceutique en tant que spécialité pharmaceutique :

Tout médicament à usage de la médecine humaine prêt à l'emploi, fabriqué industriellement, importé ou exporté doit faire l'objet avant sa mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, d'une décision d'enregistrement accordée par l'agence nationale des produits

pharmaceutiques à usage de la médecine humaine prévue à l'article 173-1⁹³ ci-dessus après avis de la commission d'enregistrement des médicaments, créée auprès de cette agence. Art 175 de la loi 08/13 modifiant et complétant la loi n° 85-05 relative à la protection et à la promotion de santé

L'importation et l'exportation des sources et matières radioactives sont soumises à la vision préalable des services du commissariat à l'énergie atomique. Les appareils émettant des rayonnements ionisants sont soumis à la procédure de déclaration conformément à la réglementation en vigueur. Art 5 du décret n° 05-117 (2005)

La gestion de ces produits est assurée par le centre de recherche nucléaire Algérien CRNA. Ce n'est que récemment en 2012 que les radiopharmaceutiques passent par la pharmacie centrale hospitalière d'Alger PCH, pour des raisons législatives du médicament.

2. Le médicament radiopharmaceutique en tant que source radioactif :

Le commissariat à l'énergie atomique est chargé du contrôle permanent de la radioactivité sur le territoire national. Il doit s'assurer le concours des organismes compétents pour l'établissement du réseau national de surveillance radiologique. Dans les conditions normales, le contrôle prévu, ci-dessus, comporte :

- 1) la détermination régulière de la radioactivité de l'air, des eaux, du sol et de la chaîne alimentaire ;
- 2) l'évaluation des doses éventuellement reçues par la population.

Le commissariat à l'énergie atomique transmet les résultats et les conclusions aux autorités compétentes. Art 90 du décret n° 05-117 (2005)

Toute personne physique ou morale détenant ou devant utiliser une source de rayonnements ionisants dont l'activité est supérieure aux limites d'exemption prévues à l'article 3 ci-dessus, doit solliciter une autorisation auprès du commissariat à l'énergie atomique. Art 6 du décret n° 05-117 (2005)

Le centre de recherche nucléaire d'Alger est chargé de mener des activités nécessaires à la mise en place d'un dispositif national de radioprotection performant, notamment en matière de radioprotection opérationnelle et de participer à la formation spécifique dans le domaine de radioprotection.

5. Applications des radiopharmaceutiques : [24]

L'utilisation des radiopharmaceutiques est limitée à une spécialité médicale : la médecine nucléaire ; les radiopharmaceutiques utilisés sont destinés à des actes diagnostiques et à des actes thérapeutiques et au dosage des hormones.

5.1. Les actes diagnostiques :[54,13]

La scintigraphie est une technique d'imagerie permettant l'exploration morphologique et fonctionnelle d'un organe ou d'un tissu dans lequel le médicament radiopharmaceutique s'est concentré. Cet examen consiste en l'administration au patient, en général en intraveineuse, d'un médicament radiopharmaceutique émetteur de rayonnement à fort pouvoir pénétrant (radionucléide émetteur gamma ou beta+). Le médicament radiopharmaceutique va se distribuer au niveau de l'organe ou du tissu souhaiter. La répartition du traceur radioactif va être détecté grâce à une gamma-caméras. Les images dynamiques obtenues permettront d'aider les médecins dans leurs diagnostics.

En médecine nucléaire, on peut ainsi réaliser des scintigraphies cardiaques, thyroïdiennes, pulmonaires, rénales....

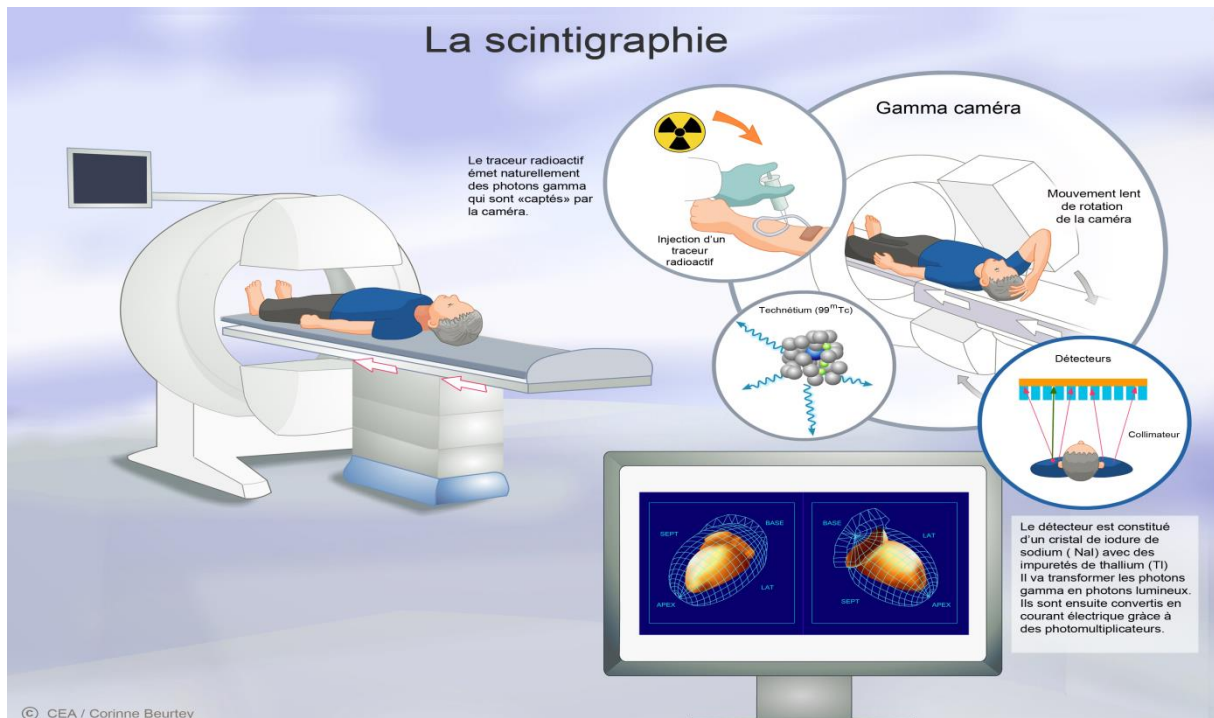


Figure 4 : scintigraphie [67]

5.2. Les actes thérapeutiques :[66]

L'utilisation des médicaments radiopharmaceutiques au niveau thérapeutique consiste en l'irradiation spécifique de certains organes ou tissus. On administre au patient un médicament radiopharmaceutique émetteur de rayonnements (bêta-). Il va se fixer sur l'organe ou le tissu à traiter et l'irradier dans un but thérapeutique comme l'ira thérapie (traitement par l'iode 131)

Le traitement par l'iode¹³¹ est une radiographie interne administrée, en général, par voie orale ; pour irradier la région du parenchyme thyroïdien ; elle est indiquée dans le cas du carcinome de la thyroïde ; ce traitement est contre indiqué chez la femme enceinte et à éviter chez les femmes moins de 50 ans ; pour le but d'éliminer les reliquats thyroïdiens que le chirurgien a pu laisser en place car l'iode radioactif est capté spécifiquement par les cellules thyroïdiennes et peut ainsi les détruire sans dommage pour les tissus voisins.

5.3. Les dosages radio-immunologiques :[11]

Les dosages radio-immunologique furent initialement développés comme des méthodes sensibles et spécifiques de dosage des hormones circulantes. Leur technique est fondée sur la liaison entre l'hormone radio marquée et un antisérum spécifique de cette hormone et d'avidité élevée. Le mélange de ces 2 réactifs entraîne la formation de complexes immuns solubles, dissociables par l'hormone froide, le test consiste à déplacer l'hormone marquée par plusieurs concentrations d'hormone froide, une courbe standard est établie en portant le rapport hormone liée-hormone libre en fonction des concentrations d'hormone froide ajoutée.

Les dosages radio-immunologiques représentent des méthodes rapides, hautement reproductible, très précises et sensibles (jusqu'au pg/ml). Leurs seules limitations sont liées à la difficulté d'obtenir certains réactifs et surtout au risque de réaction croisée entre certains antigènes du sérum et hormone dosée ; ce risque est diminué mais non annulé par l'utilisation d'anticorps et d'hormone très pures

CHAPITRE 2 :

**SYSTEME QUALITE DANS LA
PREPARATION DES
RADIOPHARMACEUTIQUES**

I. NOTION DE LA QUALITE :

I.1.Définition de la qualité : [1]

Selon le dictionnaire Larousse 2014, la Qualité est la « Manière d'être plus ou moins caractéristique. Ce qui fait qu'une chose est plus ou moins recommandable ».

Plus précisément, selon la norme AFNOR ISO 8402 c'est « l'ensemble des caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites », suivant les attentes des clients. (FROMAN, 2014)

Globalement, la qualité s'organise autour d'un ensemble cohérent d'actions qu'une entreprise (hôpital) va mettre en place pour atteindre ses objectifs de satisfaction du client (patient).

- **L'Assurance Qualité :**

Selon le guide des BPF, l'assurance qualité est définie comme « un large concept qui couvre tout ce qui, individuellement et collectivement, peut influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués aient la qualité voulue selon les fins auxquelles ils sont destinés ». [28]

Le but de l'assurance de la qualité des produits pharmaceutiques est :

- La garantie directe de la qualité des médicaments.
- La garantie de la qualité de toutes les activités et prestations pharmaceutiques professionnelles qui influent sur la qualité des médicaments et pour y parvenir, il faut :
- Ecrire ce qu'on doit faire : Il faut planifier chaque étape de la vie du médicament.
- Faire ce qui est écrit : il est nécessaire de respecter les exigences établies.
- Ecrire ce que l'on fait : afin de garder des traces écrites de tout ce qui a été effectué.

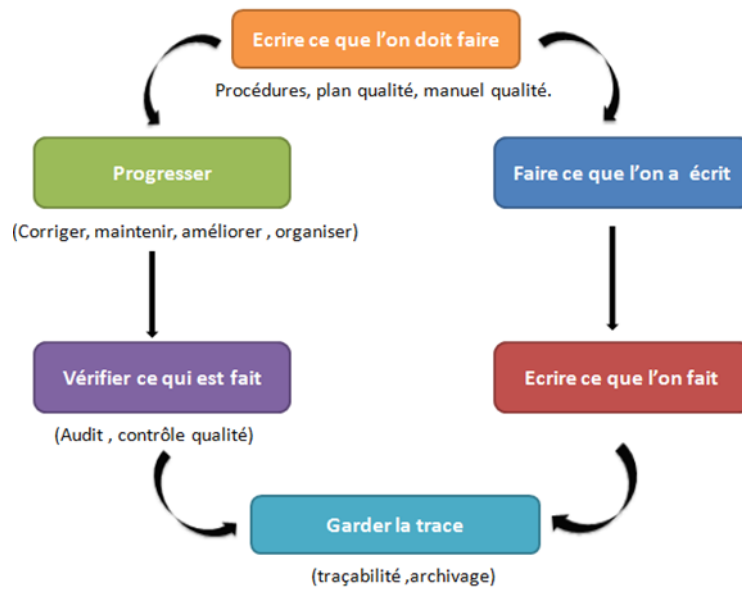


Figure 5: Règles de base de l'assurance qualité [74]

L'assurance de la qualité englobe toutes les dispositions prises pour faire en sorte que les produits pharmaceutiques aient la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés

- **Maitrise de la qualité : [45]**

La maitrise de la qualité est l'ensemble des techniques et activités à caractères opérationnel utilisées pour satisfaire les exigences de la qualité. Maitriser la qualité, ce n'est qu'autre chose que de définir et mettre en œuvre les dispositions nécessaires pour créer un produit ayant les caractéristiques voulues.

Les 5M représentent les 5 paramètres clés visant à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un produit, et qu'il faut donc maitriser. Définis par Ishikawa, ils sont très souvent cités et repérés comme des éléments de maitrise d'une activité ou d'un processus.

- Le personnel (Main d'œuvre)
- Les Matériaux
- Les Méthodes de travail
- Le Milieu (environnement de travail)
- Les Matières premières

On voit bien que si des actions sont mise en œuvre pour maîtriser ces paramètres et que ces actions sont efficaces le produit sera satisfaisant et que le contrôle sera là uniquement pour le vérifier.

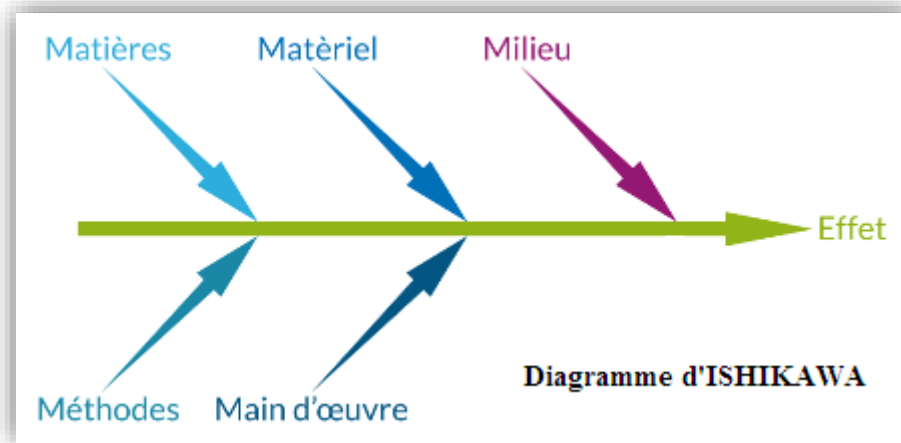


Figure 6 : Diagramme d'Ishikawa basé sur les 5M [75]

I.2.Système Qualité selon les BPF : [29, 1 ,59 ,53]

- **Bonnes Pratiques de Fabrication :**

Les BPF constituent un des éléments de l'assurance qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requise par l'autorisation de mise sur le marché. (Décision d'Enregistrement en Algérie (DE)).

Les BPF représentent donc un ensemble de textes réglementaires qui doivent permettre d'assurer dans les meilleures conditions de faisabilité, la qualité d'un produit donné.

Ces recommandations décrivent les différents objectifs minimum à atteindre en matière d'organisation, de personnel, de matériel et de locaux, de matières premières, de méthodes ainsi que les modalités de contrôles nécessaires : contrôles de matières premières, contrôles en cours de fabrication et contrôles de produits finis.

Elles indiquent les différents moyens à mettre en œuvre pour garantir la qualité des produits.

Le texte Européen constitue une référence .Les recommandations des BPF sont réparties en neuf chapitres de règles générales et des lignes directrices particulières qui rassemblent toutes les exigences qui doivent être appliquées :

- Système Qualité Pharmaceutique
- Personnel
- Locaux et Matériel
- Documentation
- Production
- Contrôle de la qualité
- Activité Externalisées
- Réclamation et Rappel de médicaments
- Auto-inspection

Les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF suivent la notion des 5M : dans un milieu adapté et entretenu, on installe un matériel qui permet à une main d'œuvre formée, à partir de matière première identifiée et suivant des méthodes validées. (BPF 2015).

I.3. Qualité selon ISO, ICH, Pharmacopées :

- **ISO (International Organisation for Standardization) :** [68, 59]

L'ISO est une organisation non gouvernementale sans but lucratif composée de membres qui sont les organismes nationaux de normalisation de 163 pays. Ses membres, qui jouent un rôle essentiel dans leur mode de fonctionnement, se réunissent une fois par an pour une Assemblée générale qui décide des objectifs stratégiques.

Leur Secrétariat central à Genève, Suisse, coordonne le système et les activités courantes d'organisation dans son ensemble. Ces activités sont menées sous la direction du Secrétaire général.

Son objectif principal est de faciliter la coordination et l'unification internationale des normes industrielles. Les normes ISO sont élaborées par des comités techniques constituées d'experts appartenant aux secteurs industriels, techniques et économiques.

Les Normes relatives aux bonnes pratiques de management de la qualité sont définies dans les séries ISO9000 2000 et ISO 9000 2008 et plus récemment ISO 9000 2015. Il s'agit des normes ISO 9000, ISO 9001 et ISO 9004.

➤ **ISO 9000 « Système de Management de la qualité – principes essentiels et vocabulaires » :**

Cette norme définit le vocabulaire utilisé dans la norme ISO 9001 mais surtout les huit principes qui sous-entendent le management de la qualité :

1. L'écoute client
2. Le leadership
3. L'implication du personnel
4. L'approche processus
5. Le management par approche système
6. L'amélioration continue
7. L'approche factuelle pour la prise de décision
8. Les relations mutuellement bénéfiques avec les fournisseurs

➤ **ISO 9001 « Système de Management de la Qualité – Exigences » :**

Seule norme à pouvoir être utilisée à des fins de certification, elle fournit un ensemble d'exigences normalisées pour un système de management de qualité. Elle définit comment établir, documenter et maintenir un système de qualité efficace.

➤ **ISO 9004 « Système de management de la Qualité – Lignes directrices pour l'amélioration des performances » :**

Cette norme décrit les éléments constitutifs d'un système de management de la qualité et fournit les lignes directrices de la démarche à mettre en œuvre permettant aux entreprises de réaliser des performances durables.

- **ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)** : [9,59, 69]

Le Conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques pour les produits pharmaceutiques à usage humain (ICH) est unique en réunissant les autorités réglementaires et l'industrie pharmaceutique pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments. Depuis sa création en 1990, ICH a progressivement évolué, afin de répondre au visage de plus en plus mondialisé du développement de médicaments. La mission de l'ICH est de parvenir à une plus grande harmonisation dans le monde entier afin de s'assurer que des médicaments sûrs, efficaces et de haute qualité sont développés et enregistrés de la manière la plus efficace en termes de ressources. L'harmonisation s'effectue grâce à l'élaboration de directives ICH via un processus de consensus scientifique avec des experts de la réglementation et de l'industrie travaillant côte à côte. La clé du succès de ce processus est l'engagement des régulateurs de l'ICH à mettre en œuvre les Lignes directrices finales.

Avec l'établissement d'ICH en tant qu'Association internationale sans but lucratif selon la loi Suisse du 23 octobre 2015, la mission d'ICH a été incorporée dans ses statuts comme suit:

- Faire des recommandations en vue d'une plus grande harmonisation dans l'interprétation et l'application des directives techniques et des exigences relatives à l'enregistrement des produits pharmaceutiques et à la maintenance de ces enregistrements;
- Maintenir un forum pour un dialogue constructif sur les questions scientifiques entre les autorités de réglementation et l'industrie pharmaceutique sur l'harmonisation des exigences techniques pour les produits pharmaceutiques;
- Contribuer à la protection de la santé publique dans l'intérêt des patients d'un point de vue international;
- Surveiller et mettre à jour les exigences techniques harmonisées conduisant à une plus grande acceptation mutuelle des données de recherche et de développement;
- Pour éviter les exigences futures divergentes par l'harmonisation des sujets choisis nécessaires en raison des progrès thérapeutiques et du développement de nouvelles technologies pour la production de médicaments;
- Faciliter l'adoption de nouvelles approches de recherche et de développement techniques améliorées qui mettent à jour ou remplacent les pratiques actuelles;

- Encourager la mise en œuvre et l'intégration de normes communes par la diffusion, la communication d'informations et de formation sur des directives harmonisées et leur utilisation;
- Et d'élaborer une politique pour le dictionnaire médical de l'ICH pour la terminologie des activités de réglementation (MedDRA) tout en assurant la maintenance, le développement et la diffusion scientifique et technique de MedDRA en tant que dictionnaire standardisé qui facilite le partage d'informations réglementaires à l'échelle internationale pour les médicaments utilisés par les humains.

C'est un processus d'harmonisation internationale des exigences réglementaires entre trois régions du monde (Europe, USA et le Japon) en matière de médicaments à usage humain pour obtenir des médicaments de bonne qualité , avec des niveaux de sécurité et d'efficacité satisfaisants , enregistrés de la façon la plus efficace possible et à des couts raisonnables.

Pour y répondre l'ICH est divisée en 4 grandes thématiques :

- **Quality Guidelines** (Exigences de qualité) : relatives à l'assurance qualité pharmaceutique et chimique
- **Safety Guidelines** (Exigences de sécurité) : relatives aux études précliniques in vitro et in vivo
- **Efficacy Guidelines** (Exigences d'efficacité) : relatives aux études cliniques
- **Multidisciplinary Guidelines** (Exigences multidisciplinaires) :
Ex : - Terminologie médicale (Med DRA : Médical Dictionary for Regulatory Activities)
-Commun Technical Document (CTD)

- **Les Pharmacopées** : [70]

La Pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit :

- les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire) voire leur contenant,
- les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle.

L'ensemble des critères permettant d'assurer un contrôle de la qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies.

Ces textes font autorité pour toute substance ou formule figurant dans la pharmacopée : ils constituent un référentiel opposable régulièrement mis à jour.

On cite les principales pharmacopées référentielles intégrées dans le système d'harmonisation internationale des normes :

- *La pharmacopée Européenne*
- *La Pharmacopée américaine (ou USP)*
- *La Pharmacopée japonaise (ou JP)*
- **Autres :**

La *Pharmacopée Française*, La *Pharmacopée Indienne*...etc.

II. PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES :

Les produits radiopharmaceutiques ont la particularité de contenir des radio-isotopes à usage médical et ils sont soit préparés extemporanément, soit se présentent sous forme de spécialités prêtes à l'emploi. Ces radiopharmaceutiques du fait de leur décroissance radioactive qui entraîne une période d'utilisation courte, doivent être administré le jour même pour un patient donné. Ils ne peuvent donc pas être conservés ou stockés pour une utilisation ultérieure.

- **Composition d'un radiopharmaceutiques :**

Un radiopharmaceutiques contient donc des isotopes radioactifs (radionucléides) utilisées seuls ou souvent greffés sur une molécule vectrice, l'ensemble forme un médicament radiopharmaceutiques ou traceur.

II.1.Modalités de Préparation des Radiopharmaceutiques : [64, 42,36]



Figure7 : préparation des radiopharmaceutiques [50]

La préparation d'un médicament RP, qu'il soit de diagnostic ou de thérapie, diffère peu de la préparation d'un médicament classique.

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

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



Figure 8 : enceinte blindée[32]

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

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



Figure 9: détecteur de radioactivité [37]

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

- Des protèges flacons en matériau composite



Figure 10 : protège flacon[76]

- Des protèges seringues en plomb ou en tungstène.



Figure11: protège seringue [77]

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

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

La manipulation des radionucléides exige des zones contrôlées placées en dépression par rapport aux autres zones et à l'intérieur des boîtes à gants plombés maintenues elles même en dépression.

On distingue deux types de préparations qui peuvent être réalisées :

- ◆ Conditionnement en dose unitaire : concerne les radiopharmaceutiques qui sont déjà prêts à l'emploi.
- ◆ Préparations magistrales et/ou hospitalières extemporanées : elles permettent d'obtenir des radiopharmaceutiques après marquage d'une trousse ou des cellules sanguines par un radionucléide de choix/.

II.1.1. Les radiopharmaceutiques prêts à l'emploi :

Ce sont des spécialités pharmaceutiques contenant des radionucléides : elles sont fabriquées par des laboratoires pharmaceutiques :

Leur production 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

Et sont livrés prêts à l'emploi. C'est le cas de l'Iode 131 utilisé dans le traitement de pathologies thyroïdiennes (à dose plus élevée dans le traitement de l'hyperthyroïdie et certains cancers de la thyroïde) et du thallium 201 utilisé dans le diagnostic de pathologies cardiaques (exemple : maladies coronarienne par scintigraphie au thallium 201 qui permet d'évaluer la perfusion sanguine myocardique)

II.1.2. Les préparations magistrales extemporanées :

- ★ Marquage d'une trousse par un précurseur radioactif
- ★ Marquage cellulaire : isolement préalable des cellules dans une hotte à flux laminaire

II.1.2.1. Marquage d'une trousse par un précurseur radioactif :

Les médicaments de type « trousse radio marquées » sont préparés par un procédé de préparation aseptique dit en système clos.

Le radio marquage des trousse se fait suite à la liaison d'un radionucléide à un vecteur et qui peut être obtenu soit par fixation ou bien par complexation.

II.1.2.2. Radio marquage cellulaire :

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

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

Les marquages cellulaires nécessitent plusieurs étapes de préparations :

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

II.2. Contrôle Qualité des Préparations Radiopharmaceutiques : [64,58]

L'ensemble des produits radiopharmaceutiques doit faire l'objet de contrôle afin de s'assurer de leur qualité pharmaceutique.

Les critères de qualité des radiopharmaceutiques sont décrits en détails dans des monographies officielles telles que les Pharmacopées. (Pharmacopée Européenne par exemple.)

On distingue différents contrôles :

- * **Contrôles pharmaco-technique** (aspect, limpidité,...etc.)
- * **Contrôles physico-chimiques** (Identification du radionucléide, mesure de l'activité, pureté radiochimique, isotonicité ,...etc.)
- * **Contrôles microbiologiques** (stérilité, apyrogénéicité)

Ces contrôles de qualité s'effectuent aussi bien sur :

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

II.3.Modalités de Dispensation : [58,31]

II.3.1. Formes pharmaceutiques :

La plupart des médicaments radiopharmaceutiques se présentent sous forme de solutions injectables, cependant d'autres formes peuvent exister :

- Solutions buvables, gélules (Iodure de sodium®)
- Gaz radioactifs (Kr 81m), aérosols radioactifs
- Cellules sanguines marquées (marquage cellulaire radio-isotopiques exp : par l'oxinate d'indium-111 (pour leucocytes, polynucléaires et thrombocytes), 51Cr-chromate de sodium (pour érythrocytes))... etc.
-

II.3.2. Dispensation :

La dispensation nominative d'une préparation radiopharmaceutique consiste à prélever, conditionner et transférer une dose nécessaire à un patient donné.

La dispensation est réalisée par une personne qualifiée qui doit procéder systématiquement à la vérification de l'activité dispensé par rapport à celle prescrite

Les préparations radiopharmaceutiques injectables sont dispensés dans leurs seringues munies d'un protège seringue permettant une radioprotection du personnel. Une étiquette nominative

sur laquelle figure des éléments d'identification du patient et de la préparation doit être éditée à chaque dispensation.

Toute préparation dispensée par l'unité de radio pharmacie est répertoriée dans un registre spécifique afin d'en assurer la traçabilité

Chaque seringue protégée est transportée via un guichet transmural au service de médecine nucléaire dans une valisette de transport plombée adaptée au type de radionucléide.

Toutes les étapes du circuit du MRP sont réalisées par du personnel formée, notamment au règles de radioprotection.

CHAPITRE 3 :

**ASSURANCE QUALITE EN
RADIOPHARMACIE**

I. Maitrise de l'Environnement :

1. Aménagement des Locaux :

1.1. Organisation générale des Locaux :

1.1.1. Localisation : [13,7,22]

Les Bonnes Pratiques de Préparation et la note de la Direction Générale de la Sûreté Nucléaire et de la Radioprotection (DGSNR) s'accordent sur la nécessité d'implanter la Radiopharmacie au sein de l'unité de médecine nucléaire :

- Selon les Bonnes Pratiques de Préparation, les locaux de la Radiopharmacie sont « implantés dans un service de médecine nucléaire » .
- Selon la note de la DGSNR, « les locaux d'une unité de médecine nucléaire doivent être regroupés » et la Radiopharmacie appartient bel et bien à l'unité de médecine nucléaire puisque « l'unité comprend nécessairement : laboratoire chaud et pièces annexes formant la Radiopharmacie »

Cette localisation permet un transfert rapide des MRP de la Radiopharmacie vers les services cliniques de médecine nucléaire.

1.1.2. Pièces de la Radiopharmacie : [7]

La Radiopharmacie « dispose de locaux techniques permettant la livraison, la détention, la préparation et la reconstitution, le contrôle des radiopharmaceutiques et la gestion des déchets radioactifs »

Selon les Bonnes Pratiques de Préparation, les **locaux techniques** de la Radiopharmacie comprennent :

- des locaux de préparation munis d'un sas d'accès
- un local de contrôle
- un local de livraison
- et un local de stockage des déchets radioactifs.

Des **locaux administratifs** sont également nécessaires comprenant notamment un « local destiné à la documentation se rapportant à l'activité » .

1.1.3. Communication entre les pièces : [7]

Les Bonnes Pratiques de Préparation précisent dans le chapitre 7 « Préparations de médicaments contenant des substances dangereuses » qu' « il est important que les pièces permettent un contact visuel entre les opérateurs pour faciliter la mise en œuvre de mesures correctives rapides en cas d'incident » et que « la communication entre les différents locaux se fait par des sas adaptés et des dispositifs audio/visuels appropriés ».

Pour appliquer ces recommandations, il semble nécessaire de prévoir des aménagements de type hublot entre les pièces ainsi que des interphones ou téléphones dans les locaux.

D'autre part, les Bonnes Pratiques de Préparation recommandent au chapitre 9 « Préparations de médicaments radiopharmaceutiques » la présence de guichets

transmuraux blindés :

- entre le local de préparation et la salle d'administration du service de médecine nucléaire
- et entre le local de préparation et le local de contrôle.

Ces guichets permettent le transfert rapide des radiopharmaceutiques d'une pièce à une autre dans l'unité de médecine nucléaire.

Les différents locaux sont soit en :

1.1.3.1. Zone surveillée :

C'est une zone faisant l'objet d'une surveillance appropriée à des fins de protection contre les rayonnements ionisants (zone dans laquelle les 1/10 des doses maximales admissibles annuelles sont susceptibles d'être dépassées sans dépasser 3/10).

Type de zone	Dose efficace susceptible d'être reçue en 1h
Zone surveillée	< à 0,0075 mSv
Zone contrôlée verte FRANCHISSEMENT RÉGLEMENTÉ	$0,0075 < X < 0,025$
Zone contrôlée jaune FRANCHISSEMENT RÉGLEMENTÉ	< 2 mSv
Zone contrôlée orange FRANCHISSEMENT RÉGLEMENTÉ	< 100 mSv
Zone rouge (zone interdite) FRANCHISSEMENT INTERDIT	≥ 100 mSv

Tableau 1 : Récapitulatif des différentes zones

1.1.3.2. Zone Contrôlée : [18,4]

Définition :

Une zone contrôlée se définit comme une « zone **soumise à une réglementation spéciale** pour des raisons de protection contre les rayonnements ionisants et de confinement de la contamination radioactive et dont **l'accès est réglementé.** »

L'accès de ces locaux doit être clairement signalé par un panneau comportant le trèfle normalisé indiquant la présence de rayonnements ionisants et l'existence d'une zone contrôlée. ». Ainsi, un **panneau comportant le trèfle normalisé doit signaler l'accès à la zone contrôlée.**



Figure 12 : Etiquette indiquant le début d'une zone contrôlée. [74]

Les pièces de la Radiopharmacie, à l'exception des locaux administratifs, sont classées en zone contrôlée. Les pièces de la zone contrôlée sont donc:

- le local de préparation et son sas d'accès
- le local de contrôle (Laboratoire de Contrôle qualité : séparé de la zone de la production)
- le local de livraison
- et le local de stockage des déchets radioactifs.

1.2. Caractéristiques des locaux de la zone contrôlée : [21,4 ,22, 5, 7]

Les locaux de la zone contrôlée doivent être hiérarchisés « par activité décroissante ».

L'interprétation logique de cette phrase est que les locaux destinés à contenir une activité faible doivent être placés à proximité de l'entrée de la zone contrôlée et que plus les locaux sont destinés à abriter une activité importante (exemple : le local de préparation), plus ils sont situés à distance de cette entrée. Les pièces doivent être organisées suivant un gradient d'activité décroissant du fond vers l'entrée de la zone contrôlée.

L'atmosphère de la zone contrôlée doit être ventilée en dépression indépendamment du reste des sas.

Des rappels automatiques de fermeture des portes avec serrures fermant à clé doivent être présents dans le local de préparation, le local de livraison et le local de stockage des déchets radioactifs.

Les éviers utilisés dans l'unité de médecine nucléaire doivent être munis de robinets à commande non manuelle dans un souci de radioprotection et d'hygiène.

Les caractéristiques du revêtement des locaux sont énoncées à la fois dans les textes pharmaceutiques et de radioprotection. Ainsi, les murs, les sols, les surfaces de travail et les plafonds doivent être :

- imperméables
- facilement nettoyables et décontaminables
- lisses
- sans joints (carrelages exclus)
- sans fissures ni aspérités
- sans recoins
- inertes chimiquement
- résistants à l'usage répété de produits de nettoyage
- et pourvus d'arêtes et d'angles de raccordement arrondis

D'autre part, les sols doivent remonter en plinthes.

1.3. Aménagement des pièces de la zone contrôlée :

1.3.1. Le sas vestiaire de la zone contrôlée : [4,5,7,22,43]

Un sas-vestiaire est nécessaire à l'entrée de la zone contrôlée.

Selon les Bonnes Pratiques de Préparation, « les vestiaires sont conçus et utilisés comme des sas en vue de fractionner physiquement les différentes phases de l'habillage et de diminuer ainsi la contamination microbienne et particulaire des vêtements protecteurs » .

Selon la réglementation de radioprotection, le sas-vestiaire doit ainsi comporter deux aires distinctes permettant la séparation des vêtements de ville de ceux de travail :

- le côté « vestiaire froid » est réservé au port des vêtements de ville
- le côté « vestiaire chaud » est réservé au port des vêtements de travail.

Des lavabos et des douches doivent être présents dans le sas-vestiaire du côté « vestiaire chaud » c'est-à-dire dans la partie du vestiaire la plus proche des locaux techniques.

Le sas-vestiaire doit comporter un détecteur de contamination radioactive. Il est recommandé de placer ce « moyen de contrôle des contaminations externes des mains et des pieds à l'entrée du vestiaire (côté locaux techniques) »

1.3.2. Le Local de préparation et son sas d'accès :

1.3.2.1. Généralités :[7,22]

Le local de préparation, couramment appelé « laboratoire chaud », est la pièce fondamentale en Radiopharmacie car c'est le lieu où sont réalisées toutes les préparations radiopharmaceutiques et où l'activité manipulée est la plus importante. L'application des principes de radioprotection est par conséquent capitale dans cette pièce.

Ce local est une zone d'atmosphère contrôlée puisque les Bonnes Pratiques de Préparation exigent un environnement contrôlé au minimum de classe D pour la préparation aseptique en système clos des MRP. Une zone d'atmosphère contrôlée est constituée « de locaux et/ou d'équipements dont les qualités microbiologique et particulaire sont maîtrisées »; aussi des limites de contamination particulaire et microbiologique sont imposées dans les Bonnes Pratiques de Préparation (**voir *Tableau 2***).

Ce classement en zone d'atmosphère contrôlée est prévu dans un souci d'hygiène.

Risque microbiologique	Classe	ISO	Concentration nb de particules /m ³			
			Au repos		En activité	
			0,5µm	5µm	0,5µm	5µm
Très haut	A	5	3520	20	3520	20
Très haut	B	5	3520	29	352000	2900
Haut	C	7	352000	2900	3520000	29000
Modéré	D	8	3520000	29000	Non défini	Non défini

Tableau 2 : Tableau de correspondance de classification

En 2007, les Bonnes Pratiques de Préparation ont instauré la nécessité pour les locaux de préparation d'être « munis d'un sas d'accès permettant au personnel de revêtir la tenue de travail adéquate et de respecter les mesures d'hygiène en vigueur pour ce type de préparations» .

Dans le local de préparation:

- L'épaisseur des murs doit être équivalente à 15 cm de béton ordinaire (radioprotection)
- Une serrure fermant à clé et un rappel automatique de fermeture de la porte du local doivent être présents
- Des bondes d'évacuation des eaux doivent être au sol et être reliées aux cuves de décroissance*
- Des éviers doivent être présents et être reliés aux cuves de décroissance .
- Des guichets transmuraux blindés sont recommandés entre cette pièce et:
- le local de contrôle
- la salle d'administration du service de médecine nucléaire , ceci afin de faciliter le transfert des MRP d'une pièce à une autre.

* Les cuves de décroissance permettent le stockage temporaire des déchets et effluents liquides de l'unité de médecine nucléaire afin de laisser décroître la radioactivité avant le rejet dans l'égout public.

1.3.2.2.Enceintes :[7,22]

Le local de préparation doit être équipé de plusieurs enceintes blindées. Chaque enceinte doit être :

- blindée de telle sorte que le débit de dose mesuré à 5 cm des parois soit inférieur à 25 $\mu\text{Sv/h}$
- munie de gants
- ventilée en dépression, indépendamment du système de ventilation de la zone contrôlée, avec gaine d'évacuation indépendante et équipée de filtres
- équipée d'un activimètre, dispositif permettant de mesurer l'activité de sources radioactives
- équipée de sas pour l'entrée du matériel et des produits

Les enceintes blindées à prévoir pour équiper une Radiopharmacie sont :

- Une ou plusieurs enceintes réservées à la préparation et au stockage des radiopharmaceutiques à usage diagnostique (principalement MRP à base de technétium 99m)
- Une ou plusieurs enceintes de stockage pour l'entreposage des sources radioactives, fermant à clé, dont au moins une est réfrigérée
- Une enceinte spécifique pour les sources destinées à la thérapie (l'iode 131)
- Une enceinte spécifique pour la préparation, le stockage et la mesure des sources éventuelles de fluor 18. Cette enceinte peut également être utilisée pour l'iode 131. Elle doit être équipée d'un activimètre adapté à la mesure de l'activité de sources de fluor 18 .Un système de préparation automatisé est fortement recommandé pour la manipulation de sources de fluor 18

1.3.2.3.Pressions : [7,15]

Le local de préparation des MRP doit être placé en dépression par rapport à l'environnement extérieur .

L'objectif de la dépression est de garantir le confinement des éléments radioactifs (radio-isotopes).

Les mesures de radioprotection et les mesures d'hygiène relatives à la préparation de médicaments stériles doivent être concomitantes.

Cette exigence de dépression est peu propice à une bonne maîtrise de la biocontamination et de la qualité particulière du local (qui est une zone d'atmosphère contrôlée). Aussi, les Bonnes Pratiques de Préparation imposent dans le paragraphe « Locaux de préparation des médicaments radiopharmaceutiques » : « des écarts de pression entre les locaux et les sas afin de garantir une qualité microbiologique et particulière correspondant aux classes exigées et aux textes en vigueur en matière de radioprotection ». Les Bonnes Pratiques de Préparation ne précisent pas ces écarts mais recommandent de placer des indicateurs de pression reliés de préférence à un système d'alarme entre les pièces où des différences de pression sont nécessaires.

Ainsi le local de préparation est en dépression par rapport à l'environnement extérieur

1.3.3. Le Local de Contrôle : [7]

Selon les Bonnes Pratiques de Préparation, « les contrôles des préparations radiopharmaceutiques sont réalisés dans un local spécifique situé dans la zone réglementée ».

Les Bonnes Pratiques de Préparation constituent le seul texte imposant ce local de contrôle spécifique.

Elles recommandent également la présence d'un guichet transmural entre ce local et le local de préparation pour le transfert des MRP.

1.3.4. Le Local de Livraison : [6,7,22]

Ce local est spécifique pour la livraison des radiopharmaceutiques.

Ce local de livraison constitue un sas de réception et doit :

- assurer la mise en sécurité des produits livrés lorsque la livraison a lieu en dehors des horaires d'ouverture de la Radiopharmacie

- assurer la chaîne du froid

- être sécurisé dans la mesure où il mène directement de l'extérieur vers l'intérieur de la zone contrôlée ; le local de livraison :

- doit prévenir la malveillance et l'intrusion

- doit comporter un rappel automatique de fermeture des portes avec serrures fermant à clé

- ne doit pas avoir de poignée sur la porte donnant sur l'extérieur.

1.3.5. Le Local de stockage des déchets radioactifs : [7,21,22]

Selon les Bonnes Pratiques de Préparation, « les déchets radioactifs de la Radiopharmacie sont stockés en décroissance dans le local prévu à cet effet dans le plan de gestion des déchets radioactifs de l'établissement» .

Les exigences à respecter pour ce local sont les suivantes:

- les parois du local doivent être renforcées si besoin
- la porte du local doit comporter un rappel automatique de fermeture et une serrure fermant à clé
- le sol doit former une cuvette étanche (pour la rétention d'une fuite éventuelle de liquide) et être recouvert d'un revêtement décontaminable
- un extincteur doit être présent dans ce local.

Ainsi, le local de stockage des déchets radioactifs du service de médecine nucléaire doit:

- être localisé de manière à limiter au maximum les temps de trajet pour le transport des déchets afin de réduire l'exposition du personnel
- être doté d'un point d'eau
- avoir une surface minimale de 20m²
- comporter une épaisseur de 15 cm de béton ordinaire pour les 6 faces du local (murs, plafond et plancher) afin d'assurer aux locaux adjacents une bonne protection radiologique
- être aménagé en zones différenciées en fonction de la nature des déchets stockés
- contenir un détecteur portatif adapté aux radioéléments stockés pour vérifier le débit de rayonnement externe.

Plan de la Radiopharmacie

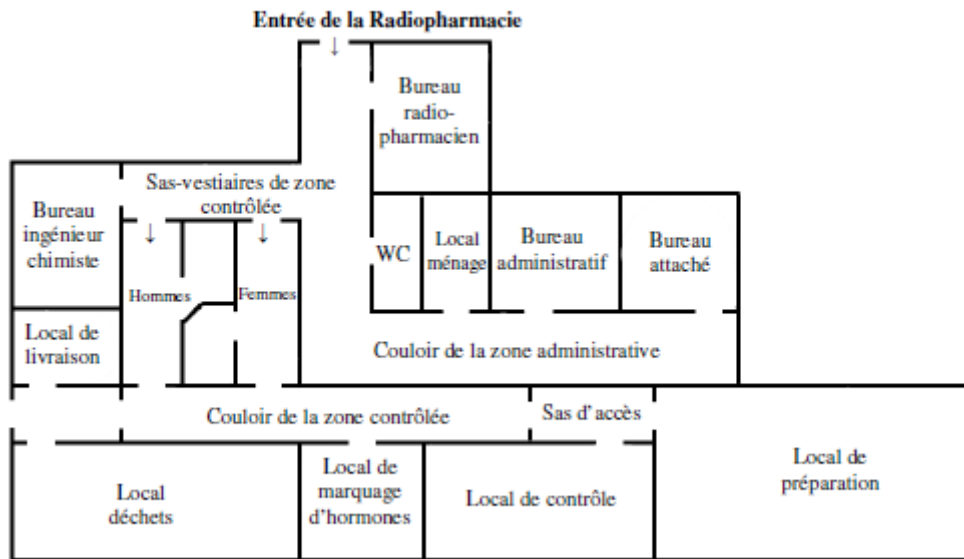


Figure13 : Exemple d'un plan de la Radiopharmacie (l'Hôpital Civil de LYON) [13]

2. Equipements et Matériel : [31, 27,29]

L'équipement permettant d'assurer les différentes tâches de la radiopharmacie doit être en nombre suffisant et adapté à la nature et à l'énergie des rayonnements des radionucléides manipulés.

Le niveau d'équipement et du matériel est en fonction de type de préparations envisagées :

- Des Enceintes : Les enceintes blindées du laboratoire de préparation sont 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. Les enceintes sont équipées d'appareillages de mesure d'activité ou activimètres qualifiés faisant objet d'une maintenance régulière. Les cahiers de suivi des appareillages, des équipements et des installations doivent être disponibles et conservés pendant toute leur durée de vie.
- Enceintes ventilées en dépression qui aspirent l'air dans le laboratoire et le rejette dans l'atmosphère extérieure
- Coffre blindé fermant (à clé, à puce) pour le stockage qui peut être réfrigéré ou pas
- Poubelles blindées : le nombre sera en fonction de l'activité et du nombre de filière définies dans le service.

- Enceintes réfrigérantes dédiées pour le stockage des trousseaux et produits congelés.
- Matériels de laboratoire : agitateur rotatif, bloc chauffant , pipettes , dosimètres , radiamètres ,
- Isolateurs et Boîte à gants
- Matériels de radioprotection : protège-seringue, containers blindés, pinces, ...Ce matériel doit être en nombre suffisant et adapté à la nature et à l'énergie des rayonnements des radionucléides manipulés.
- Divers équipements à usage unique : gants, blouses, charlottes, surchaussures,
- Matériels à usage unique, stérile et apyrogène.

Si les préparations s'étendent au marquage cellulaire, il faudra prévoir également :

- Les postes de sécurité microbiologique (PSM) qui sont des hottes à flux laminaire complètement fermée assurant une séparation physique totale entre le manipulateur et l'intérieur de la hotte. Les manipulations se font par le biais de gants, d'où le nom de « boîtes à gants ». À l'intérieur l'air est filtré et donc « propre ». L'air rejeté est également filtré de manière à protéger la préparation d'un risque de contamination microbiologique et le manipulateur et l'environnement d'un risque de contamination radioactive.
- Une centrifugeuse.
- Appareil d'identification (spectromètres) et de mesure de l'activité des radionucléides : activimètres , radiamètres
- Appareils et matériels pour mesures de la pureté radiochimique : radiochromatographe
- Matériel pour contrôles bactériologiques : étuves avec protections blindées , PSM (Hotte à flux d'air laminaire pour protéger l'environnement ainsi que l'opérateur).

Lorsque des équipements ouverts sont utilisés ou lorsque les équipements sont ouverts,

Des dispositions sont prises pour minimiser le risque de contamination.

La maintenance préventive, les programmes d'étalonnage et de qualification sont suivis de manière à s'assurer que l'ensemble des installations et du matériel utilisés lors de la fabrication de médicaments radiopharmaceutiques sont adaptés et qualifiés. Ces activités sont menées par du personnel compétent et les enregistrements doivent être tenus à jour.

La contamination par des produits radioactifs est surveillée en utilisant des détecteurs de radioactivité, et des précautions doivent être prises

Le matériel est conçu de sorte que les surfaces entrant en contact avec le produit ne doivent pas réagir avec celui-ci, ni l'absorber, ni libérer d'impuretés susceptibles d'altérer la qualité du médicament radiopharmaceutique.

3. Personnel : [31,29]

Selon les BPF, le responsable de l'activité radiopharmaceutique doit être un radiopharmacien titulaire d'un diplôme de docteur en pharmacie

En Algérie, il n'y a pas de statut pour le radiopharmacien mais on peut imaginer que la personne la plus habilitée à remplir ces fonctions pourrait être un pharmacien biophysiste.

Tout 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 leur compétences particulières, notamment le personnel chargé de la maintenance d'appareils ou celui chargé d'hygiène.

Ces personnes doivent également avoir reçu une formation renouvelée périodiquement relative à la nature des produits manipulés, aux risques encourus et à la radioprotection.

Toutes les opérations de fabrication sont exécutées sous la responsabilité d'un personnel justifiant d'une compétence supplémentaire en matière de radioprotection. Le personnel participant à la production, au contrôle analytique, et à la libération des médicaments radiopharmaceutiques reçoit une formation appropriée sur les aspects du système de gestion qualité qui sont spécifiques à ce type de médicaments. Il incombe au pharmacien responsable d'assumer l'entière responsabilité de la libération des produits.

L'ensemble du personnel (y compris celui affecté au nettoyage et à la maintenance) qui travaille dans les zones de fabrication de produits radioactifs doit également avoir reçu une formation complémentaire spécifique adaptée à ces types de procédures et de produits.

Lorsque les installations de production sont partagées avec des instituts de recherche, le personnel de recherche doit avoir reçu une formation appropriée sur les BPF ; de plus, l'assurance qualité doit évaluer et approuver les activités de recherche afin de s'assurer qu'elles ne présentent aucun danger pour la fabrication de médicaments radiopharmaceutiques.

4. Hygiène :[27,52,8]

Selon les BPP, l'accès au local de préparation se fait par l'intermédiaire d'un sas en surpression, de façon à garantir la qualité microbiologique et particulaire de la ZAC. Il permet au personnel de se revêtir de la tenue de travail adéquate. Un relevé programmé du différentiel de pression doit être en place.

Pour entrer dans la radiopharmacie, il faut respecter des règles strictes. Tout d'abord, comme la radiopharmacie est en zone contrôlée, tout personnel doit porter au niveau de la poitrine un dosimètre passif et un dosimètre opérationnel. (L'exposition aux rayonnements ionisants n'est pas sans risque pour la santé. Il est donc important de quantifier les doses reçues. C'est le rôle du dosimètre. Extrêmement sensibles aux rayonnements ionisants, qui permet d'effectuer une mesure en temps différé de l'exposition externe des travailleurs, et de vérifier que les doses reçues par les personnes exposées dans le cadre de leur travail ne dépassent pas un certain seuil).

Le dosimètre personnel est obligatoire pour toute personne exposée aux rayonnements ionisants. Alors que le dosimètre opérationnel est complémentaire.



Figure 14 : Dosimètre personnel [78]



Figure 15 : Dosimètre opérationnel.[78]

Le nombre de personnes présentes dans les zones de préparation doit être limité ainsi que les déplacements . Les vêtements de protection sont adaptés aux préparations et aux classes des zones de travail. Les montres , bijoux et maquillages sont à exclure de ces zones.

❖ **Vêtements requis :**

- **Atmosphère de travail classe D :**

Les cheveux et le cas échéant , la barbe, sont couverts. Un vêtement protecteur normal et des chaussures ou des surchaussures adaptées sont à porter.

- **Atmosphère de travail classe C :**

Les cheveux et le cas échéant , la barbe et la moustache sont couverts. Un vêtement constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets avec un col montant et chaussures ou surchaussures adaptés sont à porter. Le tissu de ces vêtements ne doit pas libérer des fibres ou des particules.

- **Atmosphère de travail classe A et B :**

Les cheveux et éventuellement barbe et moustache, sont couverts d'une cagoule qui est reprise dans le col de la veste. Un masque couvre le visage pour éviter l'émission de gouttelettes. Des gants stériles non poudrés et des bottes stérilisés ou désinfectés sont à porter.

Il est interdit de manger, de boire, de fumer, d'introduire et de conserver des denrées alimentaires ainsi que des médicaments personnels en-dehors des zones prévues à cet effet.

Il faut respecter les instructions générales et spécifiques d'habillement, de protection et d'hygiène, en particulier le lavage et la désinfection des mains, voire le port de gants pour certaines préparations.

5. Formation : [3]

la formation du personnel à la manipulation de sources radioactives non scellées est une obligation légale qui pose de nombreuses contraintes en Radiopharmacie. Le domaine de compétence des personnels travaillant dans ce milieu va du domaine pharmaceutique à celui de l'imagerie médicale en passant par la radioprotection. Ces connaissances sont acquises lors de la formation continue du personnel réalisée sur le site professionnel.

Concernant la radioprotection, le personnel participe à la radioprotection des travailleurs et des patients puisque les techniques de manipulation doivent assurer la

non-contamination du matériel et des surfaces, ce qui participe à la réduction de l'exposition aux rayonnements ionisants. Concernant la préparation de médicaments radiopharmaceutiques injectables, les techniques de manipulation doivent également permettre d'assurer l'asepsie des préparations réalisées.

En reliant les risques liés à cette activité, le peu d'outils de formation actuels, et les difficultés rencontrées pour assurer une formation continue à une équipe de taille importante, la nécessité de créer un outil de formation reconnu dans ce domaine apparaît donc comme une évidence. Cette formation devra compléter la formation initiale des personnels en poste en participant à leur développement professionnel continu. L'objectif général de la formation est l'amélioration des pratiques professionnelles en ce qui concerne la préparation de médicaments radiopharmaceutiques

II. Optimisation du Système d'Assurance Qualité :

Les objectifs de l'assurance qualité en radiopharmacie sont de fournir les lignes directrices permettant de garantir un niveau de qualité nécessaire des médicaments radiopharmaceutiques préparés et une sécurité optimale tant pour le patient que pour l'opérateur. Cette assurance qualité va donc permettre la réalisation de préparations radiopharmaceutiques dans des conditions d'hygiène et de radioprotection optimales.

La complexité des préparations (étapes de chauffage, introduction de composants dans un ordre bien précis...), et leur réalisation extemporanée systématique, en raison de leur stabilité dans le temps (allant de 30 minutes à 8 heures), imposent un strict suivi de procédures validées. L'administration parentérale de la plupart des médicaments radiopharmaceutiques oblige à une rigueur supplémentaire pour garantir une stérilité de ces préparations. C'est dans cet esprit d'assurance qualité et de traçabilité que la première réalisation de l'équipe radiopharmaceutique fut de réviser les documents qualité relatifs à la préparation et aux contrôles des médicaments radiopharmaceutiques.

1. Révision des Procédures et Modes Opératoires : [17]

La réalisation de la traçabilité a nécessité la création de fiches de prescription, de préparation

et d'administration, dont le but est de tracer le médicament et de permettre une circulation de l'information entre l'ensemble du personnel médical et paramédical du service. La révision de tous ces documents qualité ont mis en exergue les points faibles de ce circuit du médicament : un manque de traçabilité de toutes les étapes du circuit du médicament, un système d'assurance qualité peu performant, ainsi qu'un contrôle sporadique des préparations radiopharmaceutiques.

La traçabilité des étapes du circuit du médicament radiopharmaceutique a été obtenue en réalisant des registres informatisés sur base *Excel* :

- Registre des entrées et sorties des sources non scellées, différenciant le sous registre des élutions de ^{99m}Tc et le sous-registre des médicaments radiopharmaceutiques contenant d'autres radioéléments.
- Registre des préparations journalières.
- Registre des dispensations.
- Registre des contrôles qualité avec édition et archivage d'une fiche de fabrication pour toutes les préparations radiopharmaceutiques.
- Registre des troussees froides.
- Registre des périmés et des détruits.
- Registre des incidents.

Les principaux avantages de ces registres sont de pouvoir tracer toutes les étapes critiques du circuit du médicament. Grâce à la réalisation d'un véritable ordonnancier (registre des dispensations) renfermant toutes les spécifications obligatoires (numéro d'ordonnancier, nom et prénom du patient, activité dispensée à une heure déterminée, type de préparation réalisée nom du prescripteur), ainsi que les registres des préparations journalières, une traçabilité ascendante et descendante est mise en place.

Cependant, la nature même de ces registres, sous base «Excel », rend ces opérations très chronophages et soumises à des risques d'erreur de retranscription non négligeables.

L'amélioration du système d'assurance qualité a été de formaliser des procédures associées aux modes opératoires existants. Ainsi, l'ensemble des procédures et modes opératoires des préparations et des contrôles qualité a été élaboré. Des procédures diverses de radioprotection ont aussi été réalisées en collaboration étroite avec le cadre de santé et la personne compétente en radioprotection (conduite à tenir en cas de contamination corporelle et surfacique, mise en place de kit de décontamination..). La rédaction des documents qualité (procédures, modes opératoires) a permis une révision des flux des produits et de l'information, permettant une

simplification et une standardisation des pratiques, ainsi qu'une absence de recours à la mémoire.

2. Mise en place du Contrôle Qualité Systématique des Préparations RP : [17]

Les radiopharmaceutiques doivent répondre, aux critères de qualité (caractéristiques physico-chimiques, caractères organoleptiques, stérilité, activité, pureté radiochimique et radionucléidique).

Les contrôles réalisés sur chaque préparation sont :

- Pureté radiochimique (PRC) : La PRC est sans doute le contrôle le plus essentiel à réaliser pour les radiopharmaceutiques. Elle permet de mesurer le taux d'impuretés radiochimiques présentes
- pH de la préparation : Chaque couplage, le plus souvent de type complexation, est défini dans des conditions opératoires spécifiques. Une variation de pH est le plus souvent la conséquence d'une non-conformité des conditions de couplage.
- Limpidité et absence de coloration : La préparation de solutions injectables par voie intraveineuse nécessite une absence de particules. La présence de précipité ou de coloration est la conséquence d'un mauvais couplage entre le marqueur (isotope radioactif) et le vecteur (molécule spécifique de l'organe/fonction à explorer).

Les contrôles qualité sont réalisés suivant les méthodes décrites dans les résumés des caractéristiques du produit. La principale méthode analytique est la réalisation de chromatographie sur couche mince ; la lecture de la radioactivité est réalisée à l'aide d'un compteur gamma présent dans le service.

Conformément aux bonnes pratiques de préparations, ces contrôles qualité sont réalisés si possible avant l'injection du premier patient.

a. Préparation et contrôles de processus : [7]

La préparation des produits radiopharmaceutiques devrait être organisée de manière à éviter la contamination du produit.

L'information spécifique sur la manutention du générateur de technétium-99m, y compris instructions pour l'élution du générateur, vérification du rendement d'élution et autres essais du générateur

La qualité est donnée dans l'emballage fourni avec le générateur. De même, l'encart des kits d'étiquetage donne des informations détaillées sur la procédure d'étiquetage du kit.

Les instructions du fabricant sont basées sur l'expérience acquise avec le générateur particulier ou kit. L'encart est approuvé par les autorités nationales. C'est une condition préalable pour une bonne manipulation d'un générateur de technétium-99m et l'étiquetage des kits que l'emballage est à lire et suivre attentivement. Tout écart par rapport aux procédures de l'emballage doit être validé et approuvé.

Tous les bouchons en caoutchouc, y compris ceux sur les flacons d'éluât, doivent être essuyés avec une désinfection

Le blindage d'éluotion et les boucliers pour les flacons et les seringues doivent être vérifiés pour éviter toute contamination et nettoyé à l'intérieur et à l'extérieur avant utilisation, de préférence avec de l'éthanol à 70% ou alcool isopropylique.

Le processus aseptique doit être validé. Le nouveau personnel doit être qualifié Le transport des éluats et des préparations à l'intérieur du département doit avoir lieu dans des boucliers, par exemple le bouclier d'éluotion, le bouclier de la seringue.

Afin de minimiser l'exposition du personnel aux rayonnements, un blindage approprié est nécessaire aussi bien que une bonne planification de la manipulation des produits radioactifs. Le bouclier d'éluotion livré avec un générateur de technétium-99m devrait toujours être utilisé et les solutions de technétium-99m stockées dans un blindage approprié.

Tous les conteneurs pour préparations radiopharmaceutiques (y compris les seringues) doivent être identifiés par: nom de la préparation, date et heure de préparation, quantité de radioactivité, volume, temps d'expiration, symbole international de la radioactivité.

b. Contrôle de la qualité : [7]

- Paramètres à évaluer sur chaque produit avant la sortie :
 - - L'étiquette doit être vérifiée
 - - Radioactivité totale
 - chaque dose de patient devrait avoir un contrôle indépendant de sa radioactivité totale avant l'administration. L'activité de chaque patient doit être soigneusement mesurée et documenté.
 - - Apparence et absence de contamination

Des tests de contrôle de qualité sont terminés. Par conséquent, la composition, la pureté chimique, l'apyrogénicité, la stérilité et la taille des particules (le cas échéant) sont garantis par le producteur.

Les instructions d'utilisation accompagnant le kit devraient être strictement suivies lors de l'étiquetage

La procédure est effectuée. Tout écart par rapport à ces instructions doit être validé.

La vérification de l'efficacité de la procédure d'étiquetage appliquée se fait en vérifiant l'activité finale (à un moment donné), le rendement d'étiquetage et / ou la pureté radiochimique de la préparation ainsi que la contamination particulaire. Paramètres tels que la taille des particules (si applicable), la stérilité, le pH devraient également être contrôlés à des intervalles de temps

- La stérilité doit être contrôlée sur un échantillonnage aléatoire suite à la désintégration de la radioactivité.

- La taille des particules des produits radiopharmaceutiques particuliers utilisés pour l'imagerie par perfusion pulmonaire ou le dimensionnement des particules des produits radiopharmaceutiques colloïdaux peut être précieux pour assurer une pharmacocinétique cohérente du produit. Cela implique des méthodes microscopiques ou filtration sur membrane.

- La préparation des produits radiopharmaceutiques et leur contrôle de qualité devraient, si possible être exécuté dans des pièces séparées.

. Les procédures de préparation et de distribution aseptiques doivent régulièrement être vérifiées, surtout si de nouveaux employés sont impliqués.

La surveillance de l'environnement est cruciale pour maintenir les conditions aseptiques (Tests microbiologiques)

Préparations du matériel de patients autologues : Des exigences strictes concernant la manipulation aseptique du matériel autologue du patient doivent être Suivi. Tous les matériaux de départ doivent être identifiés. Pour tout réactif, matière ou solution Spécifiquement destiné à l'usage humain, il doit être testé et documenté

Respecter les normes requises. Seuls les matériaux et réactifs certifiés à usage humain doivent être utilisés.

La préparation des cellules marquées doit être effectuée l'une après l'autre ou par différentes personnes dans Différents endroits.

Les contrôles suivants doivent être effectués:

- Calcul du rendement d'étiquetage de chaque préparation
 - Contrôle de la pureté radiochimique (dans la mesure du possible) sur chaque préparation avant administration
 - Contrôle de l'identité du patient avant l'administration

c. **Contrôles radiopharmaceutiques et critères d'acceptation** : [7]

La personne responsable devrait prendre une décision d'approbation formelle et enregistrée avant qu' un produit soit libéré.

La personne responsable devrait être formée de manière appropriée.

Il devrait y avoir une procédure écrite pour traiter les produits qui ne satisfont pas aux exigences. De tels événements devraient faire l'objet d'une enquête, et des mesures prises pour prévenir les événements futurs et Ce processus doit être documenté.

Il devrait y avoir une procédure de publication écrite.

La libération ne peut être effectuée que si le produit est conforme aux spécifications

Il devrait y avoir une procédure écrite pour le rappel des produits défectueux et un journal des erreurs.

III. Gestion des produits radiopharmaceutiques :

1. l'approvisionnement :

1.1.La commande : [27]

La gestion des produits radiopharmaceutiques doit être rigoureuse car il s'agit de produits coûteux à péremption généralement courte (hors trousse). A la différence des médicaments non radioactifs, il n'est pas possible de s'approvisionner auprès d'un grossiste ou d'un confrère car ces produits radioactifs sont soumis à la réglementation du nucléaire qui limite l'utilisation et le transport des produits radioactifs.

Par conséquent il est obligatoire de programmer au mieux les examens et d'ajuster en permanence le stock aux besoins du service. Cet impératif de gestion à flux tendu s'applique également aux fournisseurs qui vont établir leur production selon les demandes prévisionnelles des utilisateurs. En pratique, chaque fournisseur propose un calendrier de production des radionucléides avec des dates limites de commande pour chaque produit. Avant de confirmer un rendez-vous, il est plus prudent de s'assurer de la disponibilité du produit auprès du fournisseur et de vérifier la compatibilité du rendez-vous fixé avec le délai d'approvisionnement.

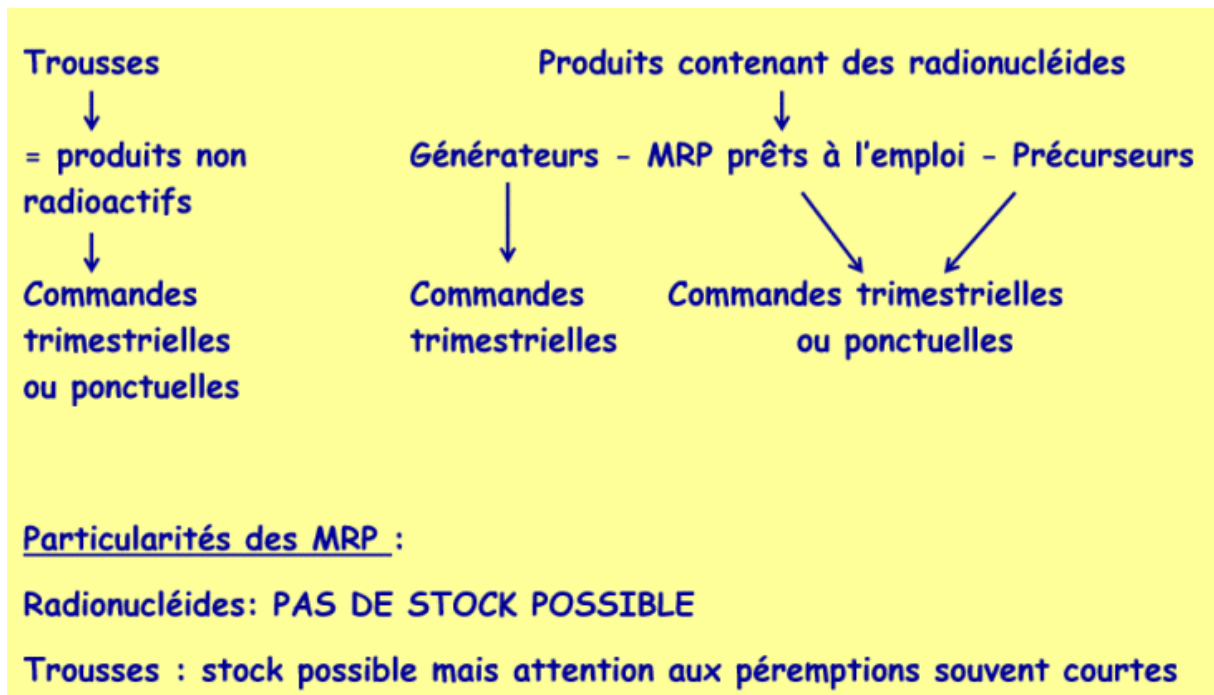


Figure 16 : la commande des préparations radiopharmaceutiques[35]

1.2. L'acquisition : [27]

L'acquisition des produits radioactifs est consignée sur le registre réglementaire «entrées /sorties » et la réception des colis doit se faire en lieu sur.



Figure 17 : colis radioactif [71]

Au niveau de la rubrique « entrées », il faut préciser au minimum la date et l'heure de réception, la nature et l'activité des radionucléides réceptionnés, et pour la rubrique « sorties », les activités utilisées et le devenir des radionucléides .

Tout détenteur de produits radioactifs doit pouvoir justifier en permanence de l'origine et de la destination des radionucléides présents dans son établissement. Les produits sont généralement livrés dans des containers plombés et des boîtes métalliques serties ou de façon générale, dans tout emballage minimisant les risques d'exposition et de contamination.



Figure 18 : petit stockeur blindé [72]

2 .Le stockage : [35]

Le stockage se fait dans des équipements réservés aux seuls produits radiopharmaceutiques dans des locaux de la radiopharmacie généralement au sein du service de la médecine nucléaire ou proximité immédiate.

- ❖ Stockage des trousse : Selon conditions de conservation (entre +2°C et +8°C, t°<25°c) Réfrigérateur muni d'un enregistreur de t°
- ❖ Stockage des MRP prêts à l'emploi, des générateurs et des précurseurs : Selon conditions de conservation, en conformité avec la réglementation en vigueur en termes de radioprotection (enceinte de stockage adaptée aux types et énergies des rayonnements émis)

IV. Gestion des déchets radioactifs :

1. définition : [38]

Les déchets radioactifs sont des matières contenant ou contaminée par des radioéléments à des concentrations ou activités supérieures aux limites d'exemption et pour laquelle aucune utilisation n'est prévue (Art3.Décret n° 05-119/2005)

On définit les **Limites d'exemption** comme un ensemble de valeurs exprimées en termes de concentration ou d'activité au-dessous desquelles les déchets ne sont plus soumis au contrôle réglementaire (Art3.Décret n° 05-119/2005).

2. classification des déchets radioactifs :

La classification des déchets radioactifs en Algérie se fait selon les types et catégories tel est mentionné dans **l'annexe du Décret n°05-119/2005**,

La classification des déchets radioactifs se fait selon les types et catégories suivantes:

Type I: $T < 6J$

Type II: $6f ST 74J$

Type III: $74J < T30 \text{ ans}$

*Type IV: $T > 30 \text{ ans}$ à l'exclusion du carbone 14 (C 14)**

*T représente la période de décroissance d'un radioélément donné * C 14 bien que la période de ce radioélément soit élevée, il y a lieu de l'assimiler au type III en raison de sa radio toxicité modérée et des faibles activités généralement utilisées.*

Catégorie A : *déchets solides combustibles.*

Catégorie B: *déchets solides non combustibles.*

Catégorie C: *déchets mixtes (flacons contenant moins de 20 ml de liquide).*

Catégorie D: *liquides aqueux.*

Catégorie E: *liquides organiques.*

Catégorie F: *déchets putrescibles.*

Catégorie G: *sources scellées »*

(ANNEXE -CLASSIFICATION DES DECHETS RADIOACTIFS) [38]

Les déchets radioactifs sont classés par l'agence nationale pour la gestion des déchets radioactifs ANDRA en fonction de 2 paramètres :

1. Le niveau de radioactivité (Bq/g) : haute, moyenne, faible et très faible activité.
2. La période radioactives : les déchets à période courte (période 31 ans) et les déchets à période longue (période >31ans) et les déchets à vie très courte « VTC » (période<100 jours) dont une partie importante résulte des applications médicales de la radioactivité (diagnostics ou thérapie)[2]

		PÉRIODE		
		Vie très courte (Période < 100 jours)	Vie courte (Période ≤ 31 ans)	Vie longue (Période > 31 ans)
ACTIVITÉ	Très faible activité (TFA)	Gestion par décroissance radioactive sur le site de production puis évacuation dans les filières conventionnelles	Stockage de surface (Centre industriel de regroupement, d'entreposage et de stockage - Cires)	
	Faible activité (FA)		Stockage de surface (Centre de stockage de l'Aube - CSA)	Stockage à faible profondeur (à l'étude dans le cadre de la loi du 28 juin 2006)
	Moyenne activité (MA)			
	Haute activité (HA)		Stockage réversible profond (à l'étude dans le cadre de la loi du 28 juin 2006)	

Tableau 3 : classification des déchets radioactifs en fonction de leur mode de gestion (ANDRA)

3. la gestion des déchets radioactifs :

On entend par gestion des déchets radioactifs : toutes les activités administratives et opérationnelles liées au tri, à la collecte, la manipulation, le prétraitement, le traitement, le conditionnement, le transport, l'entreposage et le stockage des déchets radioactifs. Art3 du décret n° 05-119 du 2 rabie el aouel 1426 correspondant au 11 avril 2005 relatif à la gestion des déchets radioactifs. [38]

Tout producteur de déchets radioactifs doit veiller à la mise en place des conditions nécessaires à la protection de l'environnement, du public et des travailleurs lors des différentes opérations entrant dans le cadre de la gestion de ces déchets.

La gestion de ces déchets radioactifs s'effectues selon les normes, les modalités et les conditions déterminées par le commissariat à l'énergie atomique art4 du décret n° 05-119 du

2rabie el aouel 1426 correspondant au 11 avril 2005 relatif à la gestion des déchets radioactifs. [38]

Le centre de recherche nucléaire d'Alger CRNA est chargé d'élaborer et de mettre en œuvre les programmes de recherche dans le domaine des déchets radioactifs [16]

4 principes pour la gestion des déchets :[61]

1. Tri et conditionnement des déchets.
2. Stockage des déchets radioactifs,
3. Contrôle systématique avant évacuation,
4. Elimination selon les filières classiques.

1. tri et conditionnement des déchets :

1-1-le tri permet de séparer les déchets en fonction :

- De leur nature : solides, liquides, gazeux
- Des risques : risque infectieux, risque mécanique (piquant) risque chimique
- Des radioéléments contenus, de leur période

1-2-le conditionnement : Les conteneurs destinés à recueillir les déchets radioactifs ainsi que les sacs servant au transport de ces déchets doivent être manutentionnés et signalés de façon indélébile, et de manière à informer de l'origine du déchet, du radioélément, de son activité, de la date de production, du débit d'équivalent de dose au contact ainsi que de tout risque associé chimique ou biologique. La signalisation doit faciliter l'identification des déchets même après leur évacuation vers un site de stockage. Art11 du décret n° 05-119 du 2 rabie el aouel 1426 correspondant au 11 avril 2005 relatif à la gestion des déchets radioactif. [38]

- Des déchets solides : poubelles plombées ; identifiées « chaudes » ou « froides »
- Déchets liquides : cuves-tampons [61]



Figure 19 : Poubelle blindée



Figure 20 : cuve de décroissance radioactif [60]

2. stockage des déchets radioactifs :[38]

Les déchets radioactifs liquides et solides qui ne peuvent être évacués sont disposés et conservés dans des récipients solides appropriés et entreposés dans des locaux conformes aux exigences de sécurité de sorte à éviter toute dispersion des substances radioactives. Si ces déchets sont susceptibles de dégager un effluent radioactif gazeux, le local doit être ventilé de manière à assurer le respect des limites telles que définies par la réglementation en vigueur.

Art16 du décret n°05-119 (2005)

3. contrôle systématique avant évacuation :[61]

-déchets solides :

- Mesure de l'activité au contact avec détecteur adapté
- Elimination si activité < 1,5 à 2 fois le bruit de fond
- Résultats des contrôles consignés dans un registre
- En plus, contrôle en sortie d'établissement par portique de détection.

-déchets liquides :

- Contrôle de l'activité volumique avant vidange
- Résultats de contrôle consignés dans un registre

4.élimination selon les filières classiques :[61]

- Déchets solides : rejet avec les déchets conventionnels
- Déchets liquides : élimination vers les réseaux de collecte des eaux usées

5.élimination des effluents gazeux :[61]

- Ventilation en dépression de la zone contrôlée, indépendamment du système général de ventilation bâtiment
- Enceinte blindées de manipulation avec système de ventilation séparé et équipé de filtres
- Extractions spécifiques supplémentaires possibles (exp : scintigraphie de ventilation pulmonaire utilisation des gaz radioactifs).

V. La radioprotection :

1. Définition :

La radioprotection est la protection contre les rayonnements ionisants, c'est-à-dire l'ensemble des règles, des procédures et des moyens de prévention et de surveillance visant à empêcher ou à réduire les effets nocifs des rayonnements ionisants produits sur les personnes directement ou indirectement , y compris par les attentes à l'environnement. [12]

L'objectif principal de a radioprotection est de fournir un niveau approprié de protection aux êtres humains contre les effets nocifs des rayonnements ionisants.[64]

Pour cela le centre de la recherche nucléaire d'Alger CRNA est chargé de mener des activités nécessaires à la mise en place d'un dispositif national de radioprotection performant, notamment en matière de radioprotection opérationnelle et de participer à la formation spécifique dans le domaine de radioprotection [16]

2. Les principes de la radioprotection :

La protection contre l'exposition à des rayonnements ionisants doit être fondée sur les principes généraux suivants :

-toute pratique impliquant une exposition aux rayonnements ionisants doit pouvoir être **justifiée** par le bénéfice net qu'elle procure en tenant compte des facteurs économiques et

sociaux. Sont interdites les pratiques donnant lieu à l'incorporation de substances radioactives lors de la fabrication et de la mise en vente d'aliments, de boissons, de cosmétiques, jouets, bijoux, parures, ou tout autre produit à usage domestique ;

- sans préjudice des dispositions relatives aux expositions exceptionnelles liées aux situations d'urgence, **l'exposition de toute personne doit être restreinte** de façon que ni la dose efficace totale, ni la dose équivalente totale aux organes ou tissus concernés, ne dépassent la limite de dose applicable. En outre les expositions médicales ne sont pas soumises aux limites de dose ;

- la protection radiologique et la sûreté doivent être **optimisées** de façon que l'ampleur des doses individuelles, le nombre des personnes exposées et la probabilité des expositions soient maintenus au niveau le plus bas qu'il est raisonnablement possible d'atteindre, compte tenu des facteurs économiques et sociaux. Art4 chap1 du décret n° 05-117 du 2 rabie el aouel 1426 correspondant au 11 avril 2005 relatif aux mesures de protection contre les rayonnements ionisants. [38]

3. La radioprotection professionnelle :

3.1. Classification des travailleurs :

Les travailleurs dont l'exposition est susceptible de dépasser les limites de dose admises pour les personnes du public données par l'article 84 du président décret sont classés par l'employeur dans l'une des catégories suivantes :

— **catégorie A** : travailleurs dont les conditions habituelles de travail sont susceptibles d'entraîner le dépassement des trois dixièmes (3/10) des limites annuelles de dose, visées à l'article 18 ci-dessus ;

— **catégorie B** : travailleurs non susceptibles de recevoir, dans les conditions habituelles de travail, des doses supérieures à trois dixièmes (3/10) des limites annuelles de dose visées à l'article 18 ci-dessus. Art19 chap3 du décret n°05-117 du 2 rabie el aouel 1426 correspondant au 11 avril 2005 relatif aux mesures de protection contre les rayonnements ionisants. [38]

Le classement ou le reclassement est décidé par la personne compétente en radioprotection (PCR), qui réalise des études de poste justifiant cette décision, en informant le médecin du travail de l'établissement.

La décision de reclassement s'appuiera utilement, en plus des études de poste, sur la revue de la dosimétrie des années passées (5 dernières années).

3.2. Limites de dose : [38]

L'exposition professionnelle de tout travailleur doit être maîtrisée de sorte que les limites ci-après ne soient pas dépassées :

- a. Dose efficace de 20mSv par an en moyenne sur cinq années consécutives ;
- b. Dose efficace de 50mSv en une seule année ;
- c. Dose équivalente au cristallin de 150mSv en un an ;
- d. Dose équivalente aux extrémités (mains et pieds) ou à la peau de 500mSv en un an.

Pour les apprentis âgés de 16 à 18 ans qui suivent une formation à un emploi comportant une exposition aux rayonnements ionisants et pour les étudiants âgés de 16 à 18 ans qui doivent utiliser des sources au cours de leurs études ; l'exposition professionnelle doit être maîtrisée de sorte que les limites ci-après ne soient pas dépassées :

- a. Dose efficace de 6mSv en un an
- b. Dose équivalente au cristallin de 50mSv en un an
- c. Dose équivalente aux extrémités (mains et pieds) ou à la peau de 150mSv en un an.

Les limites de dose efficace fixées ci-dessus s'appliquent à la somme des doses pertinentes résultant d'une exposition externe pendant la période spécifique, et des doses engagées pertinentes résultant d'une contamination interne pendant la même période. La période de calcul de la dose engagée est de 50 ans pour les adultes et 70 ans pour les enfants. Art 18 chap3 du décret n° 05-117 du 2 rabie el aouel 1426 correspondant au 11 avril 2005 relatif aux mesures de protection contre les rayonnements ionisants.

3.3. Mode d'exposition :[23]

On distingue 3 modes d'expositions :

L'exposition externe : dont on rappelle une définition très simple, qui veut qu'il n'y ait pas contact entre la source et le sujet. Toutes les sources de rayonnements suffisamment pénétrants (X, γ , neutrons, certains β) peuvent être en cause (générateurs électriques, sources radioactives scellées ou non, générateurs de neutrons).

La contamination externe : où il y a contact entre la peau du sujet et la source de rayonnements ionisants (dans certains cas, on peut considérer certaines contaminations respiratoires par des gaz rares comme externes). Cette contamination ne peut être le fait que

de sources radioactives émettrices de rayonnements γ ou β . Le risque de contamination interne secondaire à une contamination externe doit être pris en compte.

La contamination interne : où la source de rayonnements ionisants est incorporée dans l'organisme. Il s'agit là encore uniquement de sources radioactives, quels qu'en soient les rayonnements émis, y compris les rayonnements α . Les notions de période biologique et effective, ainsi que celle de dose engagée, spécifiques à la contamination interne, ont été présentées par ailleurs.

3.4. Les moyens de protection : [23]

Sont dictés par les modes d'exposition, la nature des rayonnements et, pour ce qui est de la contamination interne, par des considérations physico chimiques et métaboliques.

De manière générale, la protection contre l'exposition externe fait appel au temps, à la distance et aux écrans adaptés au type de rayonnement en cause :

- La protection par le temps s'appuie sur le fait que moins on est exposé longtemps à un débit de dose constant, moins la dose totale reçue est grande.
- La protection par la distance, pour les rayonnements directement ionisants (β) consiste à se tenir à une distance plus grande que le parcours des particules, et être ainsi parfaitement à l'abri. Dans les autres cas (rayonnements X, γ ou neutrons), la fluence, et le débit de dose, sont inversement proportionnels au carré de la distance à la source.
- La protection par des écrans fait appel à des matériaux denses (plomb...), les écrans au plomb sont utilisés pour des rayonnements d'énergie faible ou modérée (rayonnements X et γ), comme ceux que l'on rencontre habituellement dans l'imagerie médicale. Pour la protection contre les neutrons, on fait appel au contraire à des écrans légers, riches en hydrogène, dont le noyau a une masse proche de celle des neutrons (eau, paraffine, liège...), et freine ou arrête plus efficacement ceux-ci par collision élastique.



Figure 21: écran en verre [6]

La protection contre la contamination externe comprend :

- L'utilisation préférentielle de sources scellées, ne laissant pas échapper de matière,
- Un confinement des sources radioactives non scellées (boîtes à gants, hottes, flacons et conteneurs adaptés, filtration d'air...),
- Une protection externe des opérateurs (tenue, gants...)
- Des règles d'hygiène et de propreté des surfaces.

La protection contre la contamination interne fait appel aux mêmes méthodes, auxquelles s'ajoutent la protection respiratoire et des règles d'hygiène spécifique (interdiction d'alimentation...).



Figure 22 : boîte à gants [73]

3.5. Organisation de la radioprotection professionnelle :

3.5.1. Contrôle des expositions par dosimétrie :[38]

L'évaluation périodique de doses reçues par les travailleurs affectés à titre permanent ou temporaire à une zone contrôlée est une obligation de l'employeur. Elle est réalisée au moyen de dosimètres individuels appropriés fournis et analysés par les services techniques du commissariat à l'énergie atomique ou par des services agréés par ce dernier. La périodicité du contrôle dosimétrique individuel est déterminée en fonction des conditions radiologiques liées à l'activité exercée. Dans le cas où la dosimétrie du personnel est réalisée par un service autre que celui qui relève du commissariat à l'énergie atomique, l'employeur est tenu de transmettre les états des doses enregistrées à ce dernier qui tient le registre dosimétrique national. Les données du registre sont mises à la disposition des services compétents des ministères chargés de la santé et du travail. Art30 du décret n° 05-117 du 2rabie el aoel 1426 correspondant au 11 avril 2005 relatif aux mesures de protection contre les rayonnements ionisants.

Les travailleurs qui sont employés régulièrement dans une zone surveillée ou qui ne pénètrent qu'occasionnellement dans une zone contrôlée peuvent faire l'objet d'un suivi

dosimétrie individuelle. Lorsque cette méthode est jugée inadaptée et ou inadéquate, leur exposition est estimée par le biais des résultats des contrôles radiologiques effectués sur les lieux de travail. Art31 du décret n° 05-117 du 2 rabie el aouel 1426 correspondant au 11 avril 2005 relatif aux mesures de protection contre les rayonnements ionisants.

3.5.2. L'aménagement des locaux :

Le zonage radiologique permet de définir diverses zones "réglementées" dans lesquelles le risque d'exposition aux rayonnements ionisants est convenablement identifié.

Ces zones sont définies en fonction du risque de recevoir une dose qui dépasse les limites annuelles. [23]

L'utilisateur doit définir autour de la source de rayonnements ionisants dont il a la responsabilité :

— une zone contrôlée, dont l'accès est réglementé pour des raisons de protection radiologique, dans laquelle les travailleurs sont susceptibles de dépasser, dans les conditions normales de travail, les trois dixièmes (3/10) de l'une des limites de dose fixées par l'article 18 ci-dessus ;

— une zone surveillée, dans laquelle les travailleurs, sont susceptibles de dépasser, dans les conditions normales de travail, un dixième (1/10) de l'une des limites de dose fixées par l'article 18 ci-dessus.

Lorsqu'il existe une zone contrôlée, la zone surveillée lui est contiguë. En tout état de cause, l'utilisateur doit, tenir compte de la nature et de l'étendue des risques radiologiques dans les zones surveillées en :

- a) délimitant la zone surveillée par des moyens appropriés et en disposant des panneaux réglementaires aux points d'accès de cette zone ;
- b) assurant une dosimétrie d'ambiance à l'aide d'un ou de plusieurs dosimètres témoins, selon les cas ;
- c) vérifiant régulièrement les niveaux d'exposition dans les zones surveillées pour s'assurer que les conditions radiologiques n'ont pas subi de modification défavorable à la radioprotection. Art26 du décret n° 05-117 du 2 rabie el aouel 1426 correspondant au 11 avril 2005 relatif à la mesure de protection contre les rayonnements ionisants. [38]

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



Figure 23 : trèfle indiquant la présence des RI

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

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

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

- _ Doté de lavabos, douches et de détecteurs de contamination radioactive.
- _ Ventilé en dépression de manière indépendante du reste du bâtiment en respectant des taux de renouvellement horaire réglementaire, pour minimiser le risque de contamination atmosphérique.

Les murs des locaux doivent être revêtus de peinture lisse et lavable pour éviter la rétention d'une éventuelle contamination ; les sols recouverts d'un revêtement imperméable et lisse ne présentant aucune discontinuité dans sa structure et pourvus de bandes d'évacuation des eaux directement reliées aux cuves de décroissances des effluents radioactifs ; les surfaces de travail réalisées en matériaux facilement décontaminable ; les éviers de type monobloc avec robinet à commande non manuelle dans toutes les zones de travail présentant un risque de contamination.[64]

3.5.3. Les contrôles radiologiques :[38]

Tout utilisateur de sources de rayonnements ionisants comportant des risques d'exposition ou de contamination est tenu, dans des conditions fixées par les articles ci-après, d'effectuer les contrôles :

- des sources et de leurs dispositifs de protection ;
- d'ambiance et de rejet ;
- des appareils de mesure et de surveillance ;
- des dispositifs de détection des rayonnements ionisants,
- de signalisation et d'alarme ;
- de qualité de toute installation abritant une source de rayonnements ionisants.

Ces contrôles doivent être effectués selon les méthodes qui seront fixées par arrêté interministériel des ministres chargés de l'intérieur, de la santé et du travail, par les personnes physiques ou morales qualifiées et agréées par le commissariat à l'énergie atomique.

Les chantiers ou locaux situés en dehors de la zone contrôlée doivent faire l'objet d'un contrôle d'ambiance. Art 57 du décret n° 05-117(2005)

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

En cas de risque de contamination, des contrôles périodiques de l'atmosphère, des surfaces, du matériel et des vêtements doivent être effectués.

La périodicité de ces contrôles doit être fixée en fonction de la nature et de l'importance des risques.

Les rejets doivent faire l'objet d'une surveillance permanente au point d'émission, en outre, une surveillance du milieu adaptée à la nature des opérations sera effectuée. Art 61 du décret n°05-117 (2005)



Figure 24 : laboratoire de contrôle radiologique [57]

3.5.4. La surveillance médicale des travailleurs exposés aux RI : [38]

Les travailleurs doivent faire l'objet d'une surveillance individuelle de l'exposition. Pour chaque travailleur, le temps d'exposition doit être déterminé compte tenu du caractère permanent ou occasionnel de son affectation. Art 37 du décret n° 05-117 (2005)

Les travailleurs de la catégorie A doivent faire l'objet d'une surveillance médicale particulière comprenant :

- 1) un examen médical approprié avant toute affectation à un poste de travail ;
- 2) des examens médicaux périodiques dont la fréquence et la nature sont définies par la réglementation en vigueur ;
- 3) des examens nécessaires en cas d'exposition et/ou de contamination.

Les mesures prises par le médecin en cas d'exposition ou de contamination non concertées ne doivent, en aucun cas, être moins sévères que celles fixées pour les expositions exceptionnelles concertées.

En sus de l'examen médical périodique, tout travailleur de la catégorie A doit subir un examen médical s'il a été soumis à une exposition totale supérieure aux limites de dose fixées à l'article 18 ci-dessus pour des conditions normales de travail. Art 35 du décret n° 05-117 (2005)

Pour les travailleurs de la catégorie A, les résultats des mesures d'exposition et de contamination ainsi que les résultats des examens médicaux doivent être conservés pendant la durée de vie de l'intéressé et, en tous cas, pendant au moins trente (30) ans après la fin de la période d'exposition aux rayonnements ionisants. Art 39 du décret n° 05-117 (2005)

Dossier médical :

Un dossier médical spécial est tenu par le médecin du travail pour chaque travailleur de la catégorie A ; il comprend :

- une fiche de poste de travail,
- une fiche de suivi dosimétrique,
- les dates et les résultats des examens médicaux pratiqués. Art 41 du décret n° 05-117 (2005)

3.5.5. Formation et information des travailleurs : [23]

Une formation des travailleurs susceptibles d'intervenir en zone contrôlée ou surveillée est obligatoire et doit être renouvelée au moins tous les 3 ans. Elle est à la charge du chef d'établissement et est en fait assurée par la PCR, avec la participation du médecin du travail.

Elle doit aborder :

- Les risques liés aux rayonnements ionisants,
- Les règles générales de prévention,
- Les procédures de travail sous rayonnements en place dans l'établissement,
- Les précautions à prendre pour la sécurité du travailleur et celle des autres personnes présentes,
- Une sensibilisation particulière de femmes enceintes, en particulier sur l'intérêt de déclarer le plus tôt possible sa grossesse.

L'information des travailleurs intervenant en zone contrôlée est obligatoire sous la forme d'une notice écrite traitant des risques particuliers à cette zone et au poste de travail (quelle que soit la catégorie du travailleur).

4. La radioprotection des patients et de leur entourage:[44]

4.1. Principes de la radioprotection des patients :

La radioprotection des patients est fondée sur deux principes :

1. **la justification** de l'examen implique que les bénéfices attendus soient supérieurs aux risques associés. Il est aussi nécessaire de comparer les examens de médecine

nucléaire aux autres techniques d'exploration (radiologie, IRM, échographie....) et, à bénéfice égal, de les remplacer par une technique moins ou non irradiante.

2. **L'optimisation** de l'examen implique de réduire au maximum l'exposition du patient. L'isotope choisi doit être le moins irradiant. L'activité administrée doit être aussi faible que possible tout en restant compatible avec les objectifs de l'examen.

4.2. Mesures pratiques de la radioprotection :

les patients doivent boire abondamment avant et après administration d'un médicament radiopharmaceutique à élimination urinaire importante pour évacuer rapidement la radioactivité non fixée, et uriner le plus souvent possible afin de limiter l'irradiation de la vessie et des organes génitaux.

Chez la femme en période d'activité génital, il faut ne réaliser l'examen que dans les 10 jours qui suivent le début des règles.

Chez la femme enceinte sauf en cas d'urgence. Chez la femme qui allaite, l'allaitement doit être suspendu de quelques heures à quelques jours voire interrompu après administration d'un médicament radiopharmaceutique avec élimination par le lait.

Il est nécessaire de disposer 2 salles d'attente séparées, une en zone surveillée pour l'attente des patients avant administration, et l'autre en zone contrôlée pour l'attente des patients après administration.

4.3. Information des patients :

Après un acte de médecine nucléaire, le médecin nucléaire doit fournir au patient les informations utiles pour limiter l'exposition des personnes qui seront en contact avec lui ainsi que les informations sur les risques liés aux rayonnements ionisants.

5. La radioprotection de l'environnement :[38]

Le commissariat à l'énergie atomique est chargé du contrôle permanent de la radioactivité sur le territoire national. Il doit s'assurer le concours des organismes compétents pour

l'établissement du réseau national de surveillance radiologique. Dans les conditions normales, le contrôle prévu, ci-dessus, comporte :

1) la détermination régulière de la radioactivité de l'air, des eaux, du sol et de la chaîne alimentaire ;

2) l'évaluation des doses éventuellement reçues par la population. Le commissariat à l'énergie atomique transmet les résultats et les conclusions aux autorités compétentes. Art90 du décret n° 05-117 (2005)

CONCLUSION GENERALE

La radiopharmacie est une activité de pharmacie hospitalière qui utilise des sources radioactives non scellées pour la préparation des MRP.

Au terme de cette étude concernant l'assurance qualité en radiopharmacie ; les objectifs sont de fournir les lignes directrices permettant de garantir un niveau de la qualité nécessaire des médicaments radiopharmaceutiques préparés et une sécurité optimale tant pour le patient que pour l'opérateur en tenant compte des bonnes pratiques de préparation, de la pharmacopée et des recommandations en vigueur.

La sécurisation du circuit du médicament radiopharmaceutique, tant au niveau de la création d'une zone à atmosphère contrôlée que du déploiement de l'informatisation et du système qualité au sein de la radiopharmacie, a permis une meilleure prise en charge du patient.

En Algérie, le statut de la radiopharmacie est peu connue ; vue qu'il ya manque de documentation réglementaire et un vide juridique concernant cette spécialité. Cependant, aucun centre de médecine nucléaire ne dispose de pharmacien possédant une double compétence pharmaceutique et radio isotopique.

Pratiquement en Algérie par conséquent de l'absence des zones à atmosphère contrôlée ainsi que des règles de radioprotection ; la prise en charge médicamenteuse des patients nécessite une amélioration continue de la sécurité du circuit du médicament et de l'assurance qualité. Alors nous avons établi un certain nombre de recommandations :

- Actualiser les textes réglementaires.
- mise en conformité des locaux et équipements (système de dépression, renouvellement horaire...)
- surveillance continue de la contamination des locaux et équipements.
- veiller à l'application rigoureuse des procédures d'hygiène.
- respecter les mesures de radioprotection.
- Valider les préparations radiopharmaceutiques avant chaque administration par la réalisation des contrôles de qualité.
- projeter dans l'avenir immédiat la formation de radiopharmacien nécessaire pour sécuriser le circuit des MRP et garantir leur bon usage au sein du service de Médecine Nucléaire.

Le respect de ces recommandations au sein du service contribuera à l'amélioration de la maîtrise des actes diagnostiques et thérapeutiques en termes de qualité.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Ouvrages et articles :

A

- [1] **AIDJIA.Y et AMRANI.A** : Evaluation du risque qualité en industrie pharmaceutique [Mémoire].Blida. Université Saad Dahleb Blida1.2015
- [2] ANDRA-comment sont classés les déchets radioactifs sur le site www.andra.fr
- [3] – **ARNAUD Maget** : Mise en place d'un programme d'habilitation et formation continue pour la préparation de médicaments radiopharmaceutiques. [Thèse].France. Université de Lorraine.2015
- [4] Arrêté du 30 octobre 1981 relatif aux conditions d'emploi des radioéléments artificiels utilisés en sources non scellées à des fins médicales (J.O. 29 novembre 1981).
- [5] Arrêté du 15 mai 2006 relatif aux conditions de délimitation et de signalisation des zones surveillées et contrôlées et des zones spécialement réglementées ou interdites compte tenu de l'exposition aux rayonnements ionisants, ainsi qu'aux règles d'hygiène, de sécurité et d'entretien qui y sont imposées (J.O. 15 juin 2006).

B

- [6] Barrière radiologique conventionnelle verticale www.superlechx-ray.com
- [7] Bonnes pratiques de préparations. Bulletin officiel n°2007/7 bis, fascicule spécial ; 2007.
- [8] – **BRUEL Damien** : Dualité Hygiène/Radioprotection. Journées d'étude de la société de médecine nucléaire de l'ouest .Belle-Ile-en -mer. 2012.

C

- [9] Cours BPF, ICH, FDA 2016
- [10] Chap5 : la radioactivité : montblancsciences.free.fr
- [11] **Chatenoud Bach** : immunologie, 6eme édition
- [12] **Christine Jimonet et Henri Métivier** : personne compétente en radioprotection ; principes de radioprotection- réglementation
- [13]**Courant Hélène** : l'aménagement des locaux d'une radiopharmacie : aspects réglementaires et exemple pratique aux groupements hospitaliers civils de lyon [thèse] France université Claude Bernard-Lyon 1.2010

[14] Cours les effets biologiques des RI : biochimej.univ-angres.fr

[15] Cours radioactivité **Yannick arnaud** mise à jour en 2011

[16] Crna.dz

D

[17] **DAMIEN Peyronnet** : Sécurisation du circuit du médicament radiopharmaceutique : application au CHU de CAEN. [Mémoire].France. Université de CAEN.2008

[18] Décret n°2003-296 du 31 mars 2003 relatif à la protection des travailleurs contre les dangers des rayonnements ionisants (J.O. 2 avril 2003).

[19] Définition de la radioactivité sur le site énergie nucléaire.com

[20] Désintégrations nucléaires spontanées sur le site Holvoet.free.fr

[21] Direction Générale de la santé. Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Circulaire DGS/SD7D/DHOS/E4 n° 2001-323 du 9 juillet 2001 relative à la gestion des effluents et des déchets d'activités de soins contaminés par des radionucléides.

[22] Direction générale de la sûreté nucléaire et de la radioprotection. Note d'information (annexée à la lettre DGSNR/SD9/0921). Rappel des principales dispositions réglementaires de radioprotection applicables en médecine nucléaire et en biologie médicale. 2005.

http://www.parhtage.sante.fr/regions/rha/asn/reglementation_rp/annexmn2005.pdf

[23] **Docteur jean baptiste FLEUTOT** : éléments de radioprotection a l'usage des médecins nucléaires et des radiopharmaciens

[24] **Dominique Desuzingez** : les radiopharmaceutiques et la radiopharmacie ; aspects règlementaires et techniques (mémoire) école national de la santé publique

E

[25] Effet direct et indirect des RI : laradiothérapie-anticancer.lescigales.org/parti1.html

F

[26] FROMAN, B. (2014). *Certification ISO 9000 - Les concepts de la qualité et du management*. Récupéré sur AFNOR: <http://www.bivi.qualite.afnor.org/ofm/certification-iso-9000/i/i-16/1>

G

[27] – **GALY Gérard FRAYSSE Marc** : Radiopharmacie et médicaments radiopharmaceutiques (Livre en ligne)

[28] Guide des bonnes pratiques de fabrication, ansm, Décision et annexe du 04/12/2013

[29] Guide de Bonnes Pratiques de Fabrication. Bulletin officiel N°2015/12 bis Fascicule spéciale

[30] GUIDELINES ON CURRENT GOOD RADIOPHARMACY PRACTICE (CGRPP) IN THE PREPARATION OF RADIOPHARMACEUTICALS – Article : *cGRPP-guidelines, version2 March 2007* EANM Radiopharmacy Committee

H

[31] – **HABINSHUTI.J** : Evaluation des non administrations des MRP au CHU de Grenoble : Impacts économiques, cause et mise en place d'un plan d'actions. [Thèse]. France. Université de Joseph Fourier. 2014

I

[32] installation des équipements sur le site www.cind.fr

J

[33] **Jeun-philippe veillez** : biophysique ; chapitre 5 : effets biologiques des rayonnements ionisants ou radiobiologie

[34] Journal officiel de la république algérienne démocratique et populaire n :44

K

[35] **Karine Félice** : UE 3.9 PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES : 5_GESTION DES PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES. Centre hospitalier René Dubos – PONTOISE

[36] **Khaldi.k Maroufi.F** : Médicaments radiopharmaceutiques [Mémoire]. Blida. Université de Blida. 2016

L

[37] les chroniques de pierrot lapin : la détection et la défense contre la radioactivité partie 3/37 sur le site www.wordpress.com 2009

[38] Le journal officiel de la république algérienne n° 27

[39] Les médicaments radiopharmaceutiques : utilisation pratique. Dossier CNHIM (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament ; 1998 ; XIX

M

[40] Manuel de radioprotection : service de contrôle physique U.L.B

[41] **Mark Rinacour** : structure et propriété de l'atome, université de lille s-sciences et technologie 28-06-2014

[42] **M-D DESRUET** : Préparation des médicaments radiopharmaceutiques.
[Diapositive].Radiopharmacie/ service de médecine nucléaire.Madagascar.2012

[43] Médecine nucléaire: Diagnostic in vivo hors TEP. Institut National de Recherche et de Sécurité. 2006, ED 4238.[http://www.inrs.fr/INRSPUB/inrs01.nsf/inrs01_catalog_view_view/BE7584539D759A55C12571EF002638AC/\\$FILE/ed4238.pdf](http://www.inrs.fr/INRSPUB/inrs01.nsf/inrs01_catalog_view_view/BE7584539D759A55C12571EF002638AC/$FILE/ed4238.pdf) , consulté le 6 octobre 2010.

[44] Médicament radiopharmaceutique : utilisation pratique, dossier du CNHIM (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament) 2005 **XXVI**

N

[45] – **Nadia KECHEMIR** :Validation d'un procédé de fabrication d'une forme sèche : Lyrica®Gélule [Mémoire].Tlemcen. Université Aboubakr Belkaid de Tlemcen.2013

[46] **Nathalie Rizzo. Padoin, pharmacien praticien, hospitalier** : pour une meilleur prise en compte de la radioprotection dans les pratiques médicales

[47] **NGUYEN Bich-Giao** : Mise en place d'une entité de radiopharmacie dans le cadre d'un groupement de coopération sanitaire (GCS) : de la réglementation à la dispensation des radiopharmaceutiques. [Thèse].France. Université Claude Bernard-Lyon1.2013

[48] Noyaux radioactifs :sur le site laradioactive.com

P

[49] Panorama au 1^{er} janvier 2016 ; ordre national des pharmaciens, mise à jour 16-02-2017

[50] **Pelegrin M, Francois-joubert A, Chassel M.L, Desruet M.O, Bolot C, Laos** : structuration des liens entre médecine nucléaire et radiopharmacie, médecine nucléaire 2010 : 34(11), P-598-603

[51] produits radiopharmaceutiques sur le site www.ire.eu.fr

[52] **POTDEVIN VERDIER.J.** Evaluation des pratiques professionnelles en radiopharmacie et amélioration de la sécurité des médicaments radiopharmaceutiques au CHR de Metz – Thionville [Thèse].Université de Lorraine.2013

[53] **P.WEHRLE.** Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique (livre)

R

[54] Radioactivité sur le site loradioactive.com

[55] Rayonnements ionisants ; dossier INRS extrait du site www.inrs.fr

[56] Rayonnements ionisants, effets sur la santé et mesure de protection (aide mémoire n371 mai 2016)

[57] Radioactivité : homme et les rayonnements sur le site www.cea.fr

S

[58] **SARI ALI .K.** Contrôle de qualité en radio pharmacie [Mémoire].Tlemcen. Université Abou Bekr Belkaid.2013

[59] **SOUDANT DEPELCHIN Catherine.** La Gestion des déviations qualité sur un site de production pharmaceutique .U.F.R de Médecine et de Pharmacie de ROUEN.2012

T

[60] traitement des effluents radioactifs : cuve décroissance sur le site www.medicalprocess.fr

V

[61] V E 3.9 produits radiopharmaceutiques gestion des produits radiopharmaceutiques. 9mars 2017 publié dans cours non classés semestre 2 unité d'enseignement 3.9 : pharmacologie générale et médicament diagnostique et radiopharmaceutique

Y

[62] **Yves Najean** : médecine nucléaire ; Ellipses

[63] **Y.scordoliani et H.Foehrenbach** : radioprotection en milieu médical ; 3eme édition Elsevier masson

Z

[64] **ZAITAR Meriem**. Les médicaments radiopharmaceutiques à usage diagnostique et thérapeutique [Thèse].Rabat : Université Mohammed V.2012

[65] **Zenasni Rafika, Sari Ali Khadidja, Si yahiaoui Bekhta, Sib Yasser** : étude rétrospective de la gestion et de la consommation des produits radiopharmaceutiques au niveau de CHU-TLEMEN ; [mémoire] Algérie Université Abou BekrBelkaid 2011-2012

Les sites web :

[66] www.lecancer.fr

[67] I2bm.cea.fr

[68] <https://www.iso.org/fr/structure.html>(site officiel de l'ISO)

[69] <http://www.ich.org/home.html>(site officiel de l'ICH)

[70] [http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopoe/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopoe/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopoe/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopoe/(offset)/0)(site officiel de l'ANSM)

[71] www.planu.be/pages/vidéophp

[72] www.lamerpax.com/produits/petitstockeur/blinde

[73] www.labomoderne.com gamme boîte à gants en verre

[74] Google Image

[75] <https://www.marketing-etudiant.fr/ishikawa.html>

[76] www.medisystem.fr/catalogue.php?p=21

[77] www.cierap.com/index.php/produits/medecine-nucleaire/preparation

[78] dosimetry.web.cern.ch/fr/dosimeter

Résumé et mots clés

Résumé

En médecine nucléaire, sont utilisés des atomes à des noyaux instables (dits radionucléides), seuls ou associés à des vecteurs, dans des buts diagnostics ou thérapeutiques.

Ce travail débute en présentant les bases physiques de la radioactivité et les rayonnements associées permettant ainsi d'introduire l'intérêt médical et les risques devant être pris en compte tout au long du parcours des radiopharmaceutiques.

Pour maîtriser ces risques et pour assurer la qualité des RP de nombreuses réglementations, tel que les bonnes pratiques ont été mises .

A la fin, nous avons évoqué la radioprotection et les locaux de la radiopharmacie, éléments déterminants du fait de leur impact tout au long du circuit des radiopharmaceutiques.

Mots-clés

Radioactivité, Radiopharmacie ,Radiopharmaceutique, Qualité ,Assurance qualité

Abstract

Abstract

In nuclear medicine, atoms are used with unstable nuclei (known as radionuclides), alone or in combination with vectors, for diagnostic or therapeutic purposes.

This work begins by presenting the physical bases of radioactivity and the associated radiation, thus introducing the medical interest and the risks to be taken into account throughout the course of the radiopharmaceuticals.

To control these risks and to ensure the quality of PR's many regulations, such as good practices have been put.

In the end, we talked about radiation protection and the radiopharmacy premises, which are decisive because of their impact throughout the radiopharmaceutical circuit.

Keywords

Radioactivity, Radiopharmacy, Radiopharmaceuticals, Quality, Quality Assurance

ملخص

ملخص

في الطب النووي، تستخدم الذرات مع نوى غير مستقرة (المعروفة باسم النويات المشعة)، وحدها أو بالاشتراك مع ناقلات، لأغراض التشخيص أو العلاج يبدأ هذا العمل من خلال تقديم الأسس المادية للإشعاع والإشعاع المرتبط بها، وبالتالي إدخال الفائدة الطبية والمخاطر التي يجب أخذها في الاعتبار طوال فترة استعمال المواد الصيدلانية الإشعاعية للسيطرة على هذه المخاطر وضمان جودة المواد الصيدلانية المشعة وضعت العديد من القواعد و اللوائح التي من شأنها السماح بتحقيق ذلك في النهاية، تحدثنا عن الحماية من الإشعاع وتصميم المباني التي تحوي المركبات الإشعاعية، والتي تعتبر جد حاسمة بسبب تأثيرها في جميع أنحاء الدائرة الصيدلانية الإشعاعية

الكلمات المفتاحية

ضمان الجودة , الجودة, المواد الصيدلانية المشعة , الصيدلة الإشعاعية ,النشاط الإشعاعي

AZOUZZI Fatma Zohra

linapharm93@gmail.com

MEZHOUD Soumia

mirka.brekovic@hotmail.com

Résumé

En médecine nucléaire, sont utilisés des atomes à des noyaux instables (dits radionucléides), seuls ou associés à des vecteurs, dans des buts diagnostics ou thérapeutiques.

Ce travail débute en présentant les bases physiques de la radioactivité et les rayonnements associées permettant ainsi d'introduire l'intérêt médical et les risques devant être pris en compte tout au long du parcours des radiopharmaceutiques.

Pour maîtriser ces risques et pour assurer la qualité des RP de nombreuses réglementations, tel que les bonnes pratiques ont été mises.

A la fin, nous avons évoqué la radioprotection et les locaux de la radiopharmacie, éléments déterminants du fait de leur impact tout au long du circuit des radiopharmaceutiques.

Mots-clés

Radioactivité, Radiopharmaceutique, Assurance qualité.

Abstract

In nuclear medicine, atoms are used with unstable nuclei (known as radionuclides), alone or in combination with vectors, for diagnostic or therapeutic purposes.

This work begins by presenting the physical bases of radioactivity and the associated radiation, thus introducing the medical interest and the risks to be taken into account throughout the course of the radiopharmaceuticals.

To control these risks and to ensure the quality of PR's many regulations, such as good practices have been put.

In the end, we talked about radiation protection and the radiopharmacy premises, which are decisive because of their impact throughout the radiopharmaceutical circuit.

