

République Algérienne Démocratique Et Populaire
Ministère De L'enseignement Supérieure Et De La Recherche Scientifique
UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA 1
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



**Circuit des médicaments radiopharmaceutiques dans le service
de médecine nucléaire de l'Hôpital Central de l'Armée**

**Thèse d'exercice de fin d'études présentée en vue de l'obtention du Diplôme d'État
de Docteur en Pharmacie**

Présentée par :

LAFRAOUI Sarah

OUADAH Safia

Sous la direction de :

Dr. A. BOUCHEKCHOUKH

Maitre assistante en Chimie Minérale

Devant le jury :

Dr. I. BENGHEZAL

Maitre-assistant en biophysique

Dr. H. IMOUDACHE

Maitre-assistant en Chimie Minérale

Président de jury (Université de Blida 1)

Examineur (Université de Blida 1)

Table des matières

Remerciements.....	VII
Dédicace	VIII
Liste des figures.....	X
Liste des Tableaux	XI
Liste des annexes.....	XI
Liste des schémas	XI
Abréviations	XIII
Introduction	1
Partie Théorique	5
Chapitre I : Médecine nucléaire	6
I.1 Définition	7
I.2 Histoire de la médecine nucléaire	8
I.3 Les atouts de la médecine nucléaire	9
I.4 L'imagerie nucléaire	11
I.4.1 L'imagerie scintigraphique.....	11
I.4.2 La Tomographie par Émission de Positons (TEP)	12
Chapitre II : La radioactivité	14
II.1 Historique.....	15
II.2 Notions sur la radioactivité.....	15
II.2.1 Généralités.....	15
II.2.1.1 Structure de l'atome.....	15
II.2.1.2 Stabilité du noyau.....	16
II.2.1.3 Définition de la radioactivité.....	17
II.2.1.4 Les isotopes.....	17
II.2.2 Les lois de la radioactivité	18
II.2.2.1 Activité radioactive	18
II.2.2.2 Décroissance radioactive	18

II.2.2.3 La période radioactive T	20
II.2.2.4 Filiation radioactive	20
II.2.3 Les principales transformations radioactives	22
II.2.3.1 Le rayonnement alpha (α).....	22
II.2.3.2 Le rayonnement « bêta moins » (β^-).....	23
II.2.3.3 Le rayonnement « bêta plus » (β^+)	23
II.2.3.4 Le rayonnement « gamma » (γ).....	25
II.2.3.5 La capture électronique (CE).....	25
II.2.3.6 La fission nucléaire.....	25
II.2.4 La mesure de la radioactivité.....	26
II.2.4.1 Le becquerel (Bq)	27
II.2.4.2 Le gray (Gy)	28
II.2.4.3 Le sievert (Sv).....	28
II.2.4.4 Le curie (Ci).....	28
II.2.5 Différentes expressions de la dose	29
II.2.5.1 Dose absorbée (D).....	29
II.2.5.2 Dose équivalente (H)	30
II.2.5.3 Dose efficace (E)	30
II.2.6 Effets biologiques des rayonnements ionisants sur la matière vivante	31
II.2.6.1 Effets moléculaires	31
II.2.6.2 Effets cellulaires	31
Chapitre III : Radiopharmacie et Médicaments radio-pharmaceutiques	34
III.1 Radio-pharmacie	35
III.1.1 Définition de la radiopharmacie	35
III.1.2 Les locaux.....	35
III.1.3 Les rôles du radiopharmacien	36
III.1.4 Autorités compétente	37
III.1.5 La radioprotection	37
III.1.5.1 Définition	37
III.1.5.2 Les différents types d'exposition.....	38
III.1.5.2.1 Exposition naturelle	38
III.1.5.2.2 Exposition artificielle	38
III.1.5.2.3 Exposition professionnelle (artificielle)	38
III.1.5.2.4 Exposition accidentelle.....	39
III.1.5.3 Les conséquences d'une exposition sur la santé	39
III.1.5.3.1 Effets déterministes.....	40
III.1.5.3.2 Effets aléatoires (ou stochastiques).....	41

III.1.5.4 Les principes de la radioprotection	45
III.1.5.4.1 Le principe de justification	45
III.1.5.4.2 Le principe d'optimisation	45
III.1.5.4.3 Le principe de limitation	46
III.1.5.5 La radioprotection des professionnelles	46
III.1.5.5.1 Les types d'exposition professionnelle	46
III.1.5.5.1.1 L'exposition externe	46
III.1.5.5.1.2 L'exposition interne	47
III.1.5.5.2 Classification des travailleurs	48
III.1.5.5.3 Les mesures de l'exposition	50
III.1.5.5.3.1 Surveillance individuelle des travailleurs	50
III.1.5.5.3.1.1 Surveillance de l'exposition externe	51
III.1.5.5.3.1.1.1 Dosimétrie passive	52
III.1.5.5.3.1.1.2 Dosimétrie opérationnelle	52
III.1.5.5.3.1.2 Surveillance de l'exposition interne	52
III.1.5.5.4 Les mesures prises pour la radioprotection des travailleurs	52
III.1.5.5.4.1 Les moyens de protection contre l'exposition externe	53
III.1.5.5.4.2 Les moyens de protection contre l'exposition interne	54
III.1.5.5.5 La radioprotection des lieux de travail	55
III.1.5.5.5.1 Définition des zones	55
III.1.5.5.5.2 Signalisation des zones réglementées et spécialement réglementées	57
III.1.5.5.5.3 Le contrôle de l'ambiance des lieux de travail	59
III.1.5.5.5.4 Surveillance médicale des employés	59
III.1.5.5.5.4.1 Surveillance médicale réglementaire	59
III.1.5.6 La radioprotection des patients et de leur entourage	62
III.1.5.7 La radioprotection de l'environnement	63
III.2 Médicaments radiopharmaceutiques	65
III.2.1 Définition	65
III.2.2 les principales utilisations des radioéléments dans la médecine nucléaire	68
III.2.3 Cadre réglementaire	71
III.2.3.1 Les radiopharmaceutiques et réglementations des médicaments	72
III.2.3.2 Les radiopharmaceutiques et réglementation des radioéléments	73
III.2.4 Fabrication industrielle des radiopharmaceutiques	74
III.2.4.1 Les établissements de fabrications	74
III.2.4.2 L'autorisation de mise sur le marché	74
III.2.4.3 La production et ses contraintes	76
III.2.4.3.1 Le personnel	76
III.2.4.3.2 Les locaux et le matériel	77

III.2.4.3.3 La production	78
III.2.4.3.3.1 Les troussees	78
III.2.4.3.3.2 Les radiopharmaceutiques	79
III.2.4.3.3.2.1 Les radionucléides produits au sein de réacteurs nucléaires	80
III.2.4.3.3.2.2 Les radionucléides produits par le cyclotron	80
III.2.4.3.3.2.3 Générateur de radionucléides.....	81
III.2.4.4 Le contrôle qualité et la libération des produits	82
Partie Pratique	84
Le circuit des médicaments radio-pharmaceutiques	85
I Introduction	86
II Présentation du service de médecine nucléaire de l'HCA	86
II.1 Organisation.....	86
II.1.1 Conception architecturale et aménagement du service	86
II.1.1.1 La zone froide ou zone surveillée	87
II.1.1.2 La zone chaude ou zone contrôlée.....	87
II.1.2 Le personnel	87
II.2 Les activités du service de médecine nucléaire de l'HCA	88
II.2.1 Les actes diagnostiques	88
II.2.1.1 les examens scintigraphiques	88
II.2.1.2 Les différents examens scintigraphiques réalisés à l'HCA.....	89
II.2.2 Quelques actes thérapeutiques	91
II.2.2.1 L'irathérapie ou le traitement par l'iode radioactif (iode 131)	91
II.2.2.2 Synoviorthèse par le Citrate d'yttrium (⁹⁰ Y), Sulfure de rhénium (¹⁸⁶ Re)	92
II.2.2.3 Traitement du craniopharyngiome par Y ⁹⁰ /Re.....	92
II.2.2.4 Traitement des méta-osseuses par le Samarium-153.....	92
II.2.2.5 Traitement des kystes intracrâniens.....	92
III Les médicaments radiopharmaceutiques utilisés à l'HCA	93
III.1 Le générateur de ⁹⁹ Mo/ ⁹⁹ mTc	93
III.2 L'iode 131 (¹³¹ I).....	95
III.3 Le MIBG.....	96
III.4 Le norcholesterol iodé (¹³¹ I).....	96
III.5 Citrate de gallium (⁶⁷ Ga)	96

III.6 Samarium (¹⁵³ Sm)	97
III.7 Sulfure de rhénium (¹⁸⁶ Re)	97
III.8 Chlorure de thallium (²⁰¹ Tl)	97
III.9 Citrate d'yttrium (⁹⁰ Y).....	98
III.10 Les troussees froides.....	98
IV Le circuit du médicament radiopharmaceutique à l'HCA.....	99
IV.1 Le circuit logistique du médicament radiopharmaceutique	100
IV.1.1 La commande des MRP	100
IV.1.1.1 Pour les médicaments radio-pharmaceutiques.....	100
IV.1.1.2 Pour les troussees	102
IV.1.1.3 Pour les réactifs.....	102
IV.1.2 La livraison et la réception.....	103
IV.1.2.1 La livraison	103
IV.1.2.2 La réception	103
IV.1.2.3 Le stockage.....	104
IV.2 Le circuit clinique des médicaments radio-pharmaceutiques	105
IV.2.1 La prescription médicale et la prise de rendez-vous (RDV).....	105
IV.2.2 La dispensation	106
IV.2.2.1 La préparation des MRP	106
IV.2.2.1.1 la préparation.....	106
IV.2.2.1.2 L'étiquetage.....	109
IV.2.3 L'administration	109
IV.3 La gestion des déchets radioactifs	110
IV.3.1 Cadre règlementaire	111
IV.3.2 Cas du service de médecine nucléaire de l'HCA	114
IV.3.2.1 Déchets solides radioactifs	114
IV.3.2.2 Effluents et déchets radioactifs liquides.....	116
IV.3.2.3 Effluents gazeux	117
V Discussion	117
V.1 Au niveau du circuit logistique	118
V.2 Au niveau du circuit clinique	118
V.3 Propositions d'éléments d'amélioration du circuit du médicament radiopharmaceutique ..	118
V.3.1 Réglementation	118

V.3.2 Amélioration des ressources humaines	118
V.3.3 Amélioration des équipements	119
V.3.4 Informatisation du circuit du MRP	120
Conclusion	121
Annexes	123
Bibliographie	XVII

Remerciements

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

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

Tout d'abord, nous adressons nos remerciements à notre encadreur, Dr. A. BOUCHEKCHOUKH, pour le temps qu'elle a consacré afin de nous apporter les outils indispensables à la conduite de cette recherche, pour sa patience et surtout ses judicieux conseils, malgré ses occupations.

Nous tenons à remercier les membres du jury Dr. I. BENGHEZAL et Dr. H. IMOUDACHE d'avoir accepté d'examiner notre projet de fin d'études.

Dr. B. GHENNAM, nous vous remercions pour votre accueil dans le service de médecine nucléaire, la sympathie que vous avez manifesté à notre égard et votre aide précieuse.

Au meilleur radiophysicien, Dr S. HANNOUFA, Un grand merci pour votre aide précieuse tout au long de la réalisation de ce travail. Nous avons grandement apprécié votre gentillesse et votre compétence.

A l'équipe de médecine nucléaire de l'HCA, merci pour votre accueil chaleureux, et votre gentillesse. Un grand merci aux manipulateurs pour leur aide et leur implication.

A Dr. Q. NAILI et Dr. M. HABBACHE, nous vous remercions pour votre accueil dans le centre d'imagerie scintigraphique de Blida et la sympathie que vous avez manifesté à notre égard.

A Dr. I. CHOUTRI, recevez nos sincères remerciements pour avoir accepté de nous accueillir et nous fournir toutes les informations nécessaires pour notre mémoire de fin d'études.

Nous remercions nos familles dont les encouragements de toutes qualités ont permis dans le bon sens l'avancement de nos travaux d'études. Enfin, toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

Je dédie mon travail aux personnes les plus chères à mon cœur...

À mes parents, ma maman et mon papa, ces deux magnifiques personnes, qui ont toujours fait que je réussisse et ont tout fait pour me construire et me procurer tout ce dont j'ai besoin.

Merci pour votre patience illimitée, vos encouragements continus, vos sacrifices et votre amour.

Que Dieu leur procure une bonne santé et une longue vie.

À mes 2 sœurs, Cherifa et Faiza, qui n'ont pas cessé de me conseiller, de m'encourager et de me soutenir tout au long de mes études.

À mon frère Abdarrahmane, ma belle-sœur Madina et mon petit neveu Mohamed, sur lesquels je pouvais toujours compter.

À mes chères grands-mères, source de tendresse, de noblesse et d'amour.

À ma binôme et amie Sarah « Amel », source d'espoir, qui m'a soutenu et avec qui j'ai partagé des moments inoubliables pendant ce travail, je te remercie pour ton amitié et tes encouragements.

À Yasmine, Imene et Rima, je n'oublierai jamais ces années incroyables passées à vos côtés, je vous remercie pour votre amitié et vos encouragements tout au long de mon cursus universitaire.

À mes amis, qui se reconnaîtront sans doute, merci d'avoir été là pour me soutenir, m'encourager, me faire rire, me changer les idées...Merci d'être vous.

À Sara, merci pour le temps que tu as pris pour m'aider à réaliser mon mémoire. Je n'aurais pas avancé aussi rapidement si tu n'avais pas été là.

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

Safia

Dédicace

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail :

À la femme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et ma source de joie et de bonheur, celle qui s'est sacrifiée pour me voir heureuse, à toi ma chère maman, tu as toujours été à mes côtés pour m'encourager et me soutenir ; que Dieu t'accorde bonne santé et longue vie.

À l'homme qui m'a toujours couvert avec sa tendresse, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse, mon amour éternel, ma source de force et de courage, à toi mon adorable père que Dieu te garde pour moi.

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurais point exprimer mon respect et ma gratitude comme il se doit, j'espère que vos bénédictions m'accompagnent toujours. Je vous aime énormément.

À mon petit frère Abdelkarim, merci d'être toujours là pour moi.

À Adnane, je te remercie pour ton soutien moral, tes encouragements, ta présence et pour tout le bonheur que tu me procures, pas un jour ne passe sans que je mesure la chance de t'avoir à mes côtés.

À mon binôme et ma chère amie, Safia, la source de mon sourire, qui m'a accompagné durant mon cursus universitaire et pendant l'élaboration de ce travail, je la remercie pour son amitié, pour les agréables moments passés ensemble et pour tout ce qu'elle m'a apporté depuis notre rencontre.

À mes chères sœurs Imene, Latifa, Selma, Ahlem, Sabrin, Wissem, que la vie a oublié de me donner, je vous remercie pour tout l'amour que vous me portez, vos soutiens dans les bons et mauvais moments de la vie, vos encouragements, Je n'oublierai jamais les années incroyables passées à vos côtés. À nos futurs souvenirs ensemble !

À mes chères amies Nawel, Bouthaina, Yasmine, Rima, Sara, Chaïma qui m'ont beaucoup aidé, qui m'ont encouragé et qui m'ont accompagné dans les meilleurs et pires moments durant mon cursus universitaire, qui ont fait que ces années soient remplies de joie et de rire. Merci beaucoup pour tout.

Sarah

Liste des figures

Figure 1 : Comparaison de l'imagerie radiographique à l'imagerie scintigraphique.....	12
Figure 2 : Le processus de l'imagerie TEP.	13
Figure 3 : Schéma illustratif d'un atome.	16
Figure 4 : Répartition des atomes stables et radioactifs en fonction de Z et de A.	17
Figure 5 : Les différents isotopes de l'hydrogène.....	18
Figure 6 : Décroissance radioactive.....	20
Figure 7 : Filiation radioactive : cas général.....	21
Figure 8 : Filiation radioactive : équilibre séculaire.....	22
Figure 9 : Désintégration de l'uranium 238 en thorium 234.	23
Figure 10 : Émetteur β^- et de positon.	24
Figure 11 : Emission du rayonnement gamma.	25
Figure 12 : Fission d'un noyau.	26
Figure 13 : Compteur Geiger-Müller.....	27
Figure 14 : Les unités de mesure de la radioactivité.....	29
Figure 15 : Arbre des évolutions possibles de la cellule lors des rayonnements ionisants (effet moléculaire et cellulaire).....	33
Figure 16 : Exposition aux rayonnements ionisants de la population en France.	39
Figure 17 : Tableau des effets sur l'organisme en fonction des doses pour une irradiation globale (corps entier).....	42
Figure 18 : Risque d'exposition externe pour la population.....	47
Figure 19 : Mode de pénétration de la contamination interne.	48
Figure 20 : Méthode de retrait des gants sans contact entre l'extérieur de ceux-ci et la peau (dessin Marion Solvit).....	54
Figure 21 : Délimitation des zones réglementées (ZR) et spécialement réglementées (ZSR).....	56
Figure 22 : Panneau de signalisation.....	58
Figure 23 : Poubelles à aiguilles blindées.	64
Figure 24 : Poubelles blindées.	64
Figure 25 : Composition et principe de fonctionnement d'un radiopharmaceutique.....	67
Figure 26 : Parcours des rayonnements α , β^- , β^+ et γ dans la matière.....	70
Figure 27 : Principe de fonctionnement du cyclotron.....	81
Figure 28 : Représentation schématique du générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$	82
Figure 29 : Principe de détection d'une gamma-caméra.....	89
Figure 30 : Les différents composants du générateur du technétium $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$	94
Figure 31 : Gélule d'iode 131 dans son conteneur plombé.	95

Figure 32 : Exemple de deux troussees froides PULMOCIS et RENOCIS.	99
Figure 33 : Le registre des gestions de produits radiopharmaceutique.	104
Figure 34 : Hotte blindée du laboratoire chaud.	107
Figure 35 : Une feuille du registre où sont enregistrées les informations sur les préparations.	108
Figure 36 : Exemple sur un tableau de posologie poids (kg)/activité (mci).	108
Figure 37 : Une seringue qui contient une préparation radiopharmaceutique.	109
Figure 38 : Protège seringue blindée.	110
Figure 39 : 3 poubelles plombées du labo chaud : la première pour les gants et papiers, la deuxième pour les seringues et la troisième pour les flacons.	114

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Les Facteurs de pondération des tissus pour une population de référence.	30
Tableau 2 : Effets déterministes décrits pour des expositions à des rayonnements gamma ou X.	41
Tableau 3 : Différences entre effets déterministes et effets stochastiques.	43
Tableau 4 : Tableaux des maladies professionnelles selon le régime agricole.	44
Tableau 5 : Tableaux des maladies professionnelles. Affections provoquées par les rayonnements ionisants par (régime générale de la Sécurité sociale).	44
Tableau 6 : Classement du personnel en catégorie A et B.	49
Tableau 7 : Les limites annuelles d'exposition en fonction des tissus ou organes exposés.	50
Tableau 8 : Les radioéléments les plus fréquemment utilisés en médecine nucléaire.	70
Tableau 9 : Les radionucléides utilisés dans le service médecine nucléaire de l'HCA selon leurs utilisations.	98
Tableau 10 : Exemple du programme de certains radionucléides utilisés pour les actes thérapeutiques en fonction de la date de calibration et le jour du traitement.	102

Liste des annexes

Annexe 1 : Calendrier de marquage/production du fournisseur Cis Bio du mois de Juillet	124
---	-----

Liste des schémas

Schéma 1 : Illustration des différents mécanismes sur la cellule provoquée par son exposition aux rayonnements ionisants.	32
--	----

Schéma 2 : Composition des médicaments radiopharmaceutiques et leurs utilisations.	66
Schéma 3 : La double législation des médicaments radiopharmaceutiques (Guilloux V et Blanc-Béguin F 2013).	71
Schéma 4 : Désintégration de molybdène-99 en technétium.	82
Schéma 5 : Schéma expliquant les différents composants du générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$.	94
Schéma 6 : Les deux circuits du médicament dépendent l'un de l'autre.	100
Schéma 7 : Gestion des déchets radioactifs solides (T < 100 jours) dans le service de Médecine Nucléaire de l'HCA.	115
Schéma 8 : Gestion des effluents liquides contaminés par des radionucléides de période inférieure à 100 jours générés par les installations de médecine nucléaire de l'HCA.	117

Abréviation

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AEN : Agence pour l'Énergie Nucléaire

AIEA : Agence Internationale pour l'Énergie Atomique

ALARA : As Low As Reasonably Achievable

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

ANDRA : Agence Nationale pour la gestion des Déchets Radioactifs

ARS : Agence Régionale de Santé

ASN : Autorité de Sûreté Nucléaire

Bq : Becquerel

BPF : les Bonnes Pratique de Fabrication

CE : Capture Électronique

CEA : le Commissariat à l'Énergie Atomique

Ci : Le curie

CIPR : Commission Internationale de Protection Radiologique

CIREA : La Commission Interministérielle des Radioéléments Artificiels

CNAM : Caisse Nationale de l'assurance Maladie

CNRS : Centre National De La Recherche Scientifique

CSP : le Code de la Santé publique

(D) : Dose absorbée

DASRI : Déchets d'Activité de Soins à Risques Infectieux et Assimilés

DESC : Diplôme d'Étude Spécialisé Complémentaire

DCI : Dénomination commune internationale

DMSA : acide dimercaptosuccinique

DTPA : acide diéthylène triamine penta acétique

(E) : Dose efficace

Euratom : Le Conseil des Communautés Européennes

eV : électronvolts

FDG : Fluorodésoxyglucose

FIERI : Fiche Individuelle d'Exposition aux Rayonnements Ionisants

⁶⁷Ga : Citrate de gallium

Gy : Le gray

(H) : Dose équivalente

HCA : Hôpital Central de l'Armée

HEPA : High Efficiency Particulate Air Filter

HMPAO : Hexa-Méthyl-Propyl-Amine Oxime

¹³¹I : iode 131

INB : Installation Nucléaire de Base

IR : Insuffisance Rénale

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IRSN : Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire

IRM : Imagerie par résonance magnétique

KeV : kiloélectronvolts

LDP : Lignes Directrices Particulières

LTA : Lettre de Transport Aérien

MAA : macro agrégats d'albumine humaine

mCi : millicurie

MeV : mégaélectronvolts

MAA : Macroagrégats d'albumine

MIBG : Méta Iodo Benzyl Grandin

⁹⁹Mo : Molybdène 99

MRP : Médicament Radio Pharmaceutique

mSv : millisieverts

NFS : Numérotation de Formule Sanguine

OCDE : Organisme de Coopération et Développement Économique

OPRI : L'Office de Protection contre les Rayonnements Ionisants

PCR : Personne Compétente en Radioprotection

PTH : parathormone

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

¹⁸⁶Re : Sulfure de rhénium

RI : Rayonnements Ionisants

RDV : Rendez-vous

SISERI : Système d'Information de la Surveillance de l'Exposition aux Rayonnements Ionisants

¹⁵⁷Sm : Samarium 157

SPM : Scintigraphie de Perfusion Myocardique

⁸⁹Sr : Strontium 89

Sv : Le sievert

TCO4 : pertechnétate de sodium

^{99m}Tc Technétium 99 métastable

TDM : Tomodensitométrie

TEMP : Tomographie d'Émission Mono Photonique

TEP : Tomographie par Émission de Positons

²⁰¹Tl : Chlorure de thallium

UF : Unité Fonctionnelle

^{90}Y : Yttrium 90

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

ZC : Zone Contrôlée

ZR : Zone Réglementée

ZS : Zone surveillée

ZSR : Zone Spécialement Réglementé

Introduction

Introduction

La radiopharmacie est une discipline récente. Depuis le 8 décembre 1992, une molécule contenant un radiotraceur est administrée à l'homme dans un but diagnostique ou thérapeutique. Cette molécule est désignée sous le nom de médicament radiopharmaceutique. Sa gestion, sa préparation, son contrôle et sa dispensation doivent dès lors être placés sous la responsabilité d'un pharmacien ayant reçu une formation spécialisée. Les professionnels de la radiopharmacie obtiennent à l'issue de leur formation une double compétence, pharmaceutique et nucléaire.

Le circuit du médicament radiopharmaceutique est un processus complexe, hétérogène qui implique de nombreux professionnels de la santé. Il repose sur une chaîne de savoir-faire dans laquelle la transmission de l'information et la coordination des interventions sont des facteurs essentiels.

Le but d'un bon circuit du médicament est l'utilisation efficace, appropriée et sécurisée du médicament chez les patients pris en charge dans les établissements de santé. Sa sécurisation représente un objectif primordial qui vise à assurer la règle des « cinq (5) B » : l'apport au Bon patient, du Bon médicament, à la Bonne dose, au Bon moment selon la Bonne voie.

Ce circuit dans le cas des médicaments radiopharmaceutiques (MRP) est d'autant plus important à maîtriser et à sécuriser dans le sens que ces médicaments constituent un groupe particulier du fait de leur caractère radioactif. D'où leur double réglementation : celle des médicaments et celle des radioéléments. Ce caractère radioactif pouvant aussi être préjudiciable aussi bien au patient, au professionnel de santé qui le manipule qu'à l'environnement.

Notre choix des radiopharmaceutiques, comme thème de la présente thèse de fin d'études, est motivé principalement par le potentiel de développement du domaine en Algérie et dans le monde.

Pour la réalisation de ce travail, il a fallu recueillir les informations nécessaires auprès de sources certifiées, préexistantes et les rapprocher d'observations sur le terrain (Stage dans le service de médecine nucléaire de l'hôpital central de l'Armée d'Alger « Dr Mohamed

Esseghir Nekkache ». Il reflète l'état des lieux et réunit d'une manière exhaustive, les données récentes concernant les radiopharmaceutiques. Ce travail tend également à cerner l'univers des médicaments radiopharmaceutiques et se veut une référence à destination des professionnels du domaine et des étudiants qui s'y intéressent.

Notre objectif principal est d'étudier ce circuit afin de voir s'il permet une utilisation efficiente, appropriée et sécurisée du MRP chez les patients pris en charge dans le service de médecine nucléaire. Il s'agira aussi de faire des propositions pour améliorer ce circuit afin de permettre une bonne prise en charge médicamenteuse du patient dans le service.

Notre démarche s'articulera autour des axes suivants :

Dans la partie théorique :

Le premier chapitre parlera sur la médecine nucléaire, son histoire, ses atouts et l'imagerie nucléaire.

Le deuxième chapitre présentera un descriptif succinct de la radioactivité et des rayonnements ionisants ainsi que des éventuels effets néfastes qu'ils produisent.

Le troisième chapitre regroupe deux parties :

La première sera dédiée à la radiopharmacie et à ce qu'elle permet d'accomplir, ses interactions avec le service de médecine nucléaire, et traitera aussi les principes généraux de la radioprotection, les organisations mises en place pour protéger les travailleurs, les patients et l'environnement. En outre, la gestion des déchets radioactifs.

La deuxième portera sur une définition détaillée des médicaments radiopharmaceutiques, le cadre juridique relatif à leur production industrielle, ainsi que les contrôles de qualité exigés, leurs indications à titre de diagnostic ou de thérapie, leurs modes d'utilisation ainsi que les différentes techniques permettant leurs exploitations.

Dans la partie pratique :

Dans la première partie nous décrirons le service de médecine nucléaire de l'hôpital central de l'armée d'Alger « Dr Mohamed Esseghir Nekkache » ainsi que les différentes activités qui y sont menées.

La deuxième partie sera consacrée aux différents MRP utilisés à l'HCA.

Dans la troisième partie, nous aborderons le circuit du médicament radiopharmaceutique avec les acteurs impliqués et les outils de gestion et de traçabilité qui sont utilisés.

Et enfin la dernière partie, la discussion sur les points importants à améliorer.

Partie Théorique

Chapitre I : Médecine nucléaire

I. La médecine nucléaire

I.1 Définition

La médecine nucléaire est une spécialité médicale qui utilise les ressources de la science physique ; elle utilise des rayons qui proviennent du noyau d'un atome instable ou radioactif, contrairement aux rayons X utilisés en radiologie, à des fins thérapeutiques et diagnostiques.

Son principe repose sur l'administration chez un patient à des doses dites traceuses d'un médicament radiopharmaceutique qui est l'association d'un vecteur moléculaire (substrat souvent physiologique et administré en quantité infinitésimale, ne pouvant ainsi entraîner aucune allergie ni aucun effet secondaire) avec un radionucléide (isotope radioactif émettant un rayonnement qui permettra de rendre compte de la distribution de ce vecteur dans l'organisme, le plus souvent sous la forme d'images). ⁽¹⁾

Le substrat ou vecteur organique ou biologique auquel est greffé ce radionucléide est conçu de telle façon qu'il favorise une concentration de ce radionucléide sur le tissu ou l'organe ciblé. La radioactivité émise par ce radionucléide sera alors mise à profit soit pour visualiser sa localisation (diagnostic), soit pour initier la détérioration des cellules environnantes (thérapie).

Le choix du radionucléide, basé sur la nature du rayonnement émis, de ses propriétés physiques, énergie et période, et de ses propriétés chimiques, définira le mode d'utilisation de cette molécule, dite radiopharmaceutique. ⁽²⁾

L'autorisation de création d'un service de médecine nucléaire est donnée par l'ARS (Agence régionale de santé), elle doit être compatible avec les objectifs fixés et doit satisfaire à des conditions d'implantation et de fonctionnement. ⁽³⁾

Les images de médecine nucléaire sont obtenues grâce à des appareils d'imagerie appelés caméras dont on distingue deux grands types en fonction de la nature du rayonnement qu'elles détectent, photons gamma ou photons d'annihilation des positons.

Un examen de médecine nucléaire étant lié à la fois au processus fonctionnel ou physiologique étudié, au médicament radiopharmaceutique et à la caméra utilisée, dans un souci d'harmonisation de la terminologie employée, on peut proposer simplement plusieurs niveaux de communication :

- **Niveau 1** : Général, destiné au public et à l'administration. Il existe deux grands types d'examens en médecine nucléaire, Les scintigraphies (ou TEMP pour Tomographie d'Émission Mono Photonique) et les TEP (Tomographie par Émission de Positons) et les appareils pour les réaliser sont :
 - Des gamma-caméras ou caméras à semi-conducteurs ou TEMP (pour Tomographie d'Émission Mono Photonique) ;
 - Des TEP (pour Tomographie par Émission de Positons).

- **Niveau 2** : Examen destiné aux médecins cliniciens et précisant le type d'organe, la fonction ou le métabolisme étudié.
 Par exemple : Scintigraphie osseuse, scintigraphie de perfusion myocardique, scintigraphie des récepteurs à la somatostatine, TEP du métabolisme glucidique etc...

- **Niveau 3** : Spécialisé essentiellement pour les médecins nucléaires et la CNAM (la Caisse nationale de l'assurance maladie) précisant des éléments techniques à deux sous-niveaux :
 - Le MRP d'une part ;
 - La technique d'acquisition et le type d'appareil utilisé (dynamique, statique, planaire, caméra dédiée, TEMP seule, TEMP-TDM, TEP-TDM, TEP-IRM) d'autre part. ⁽¹⁾

I.2 Histoire de la médecine nucléaire

La découverte de la radioactivité artificielle en 1934 par Irène et Frédéric Joliot-Curie a été à l'origine de l'émergence d'une discipline médicale nouvelle, la médecine nucléaire. Cette découverte a conduit à la production des isotopes radioactifs des éléments constituant de la matière vivante et à leur utilisation comme traceurs.

En 1936, le phosphore radioactif ^{32}P était utilisé comme agent thérapeutique de la leucémie. Quelques années plus tard, l'iode radioactif ^{131}I commençait à être utilisé pour l'étude du fonctionnement de la thyroïde, et servit dès 1940 à traiter certains cas d'hyperthyroïdie.

Ainsi la médecine nucléaire se définit comme le regroupement des applications des substances radioactives en sources non scellées, au diagnostic, à la thérapie et à la recherche médicale. ⁽⁴⁾

I.3 Les atouts de la médecine nucléaire

Les examens diagnostiques de médecine nucléaire trouvent leur place aux côtés des autres techniques médicales de diagnostic, elles ouvrent la majeure partie du champ de la médecine et contribuent à une meilleure prise en charge des patients souvent avec un impact clinique important. Les principaux ou les plus remarquables seront cités :

- **En oncologie**, la TEP au Fluorodésoxyglucose (FDG) est devenue un outil essentiel pour la prise en charge des patients souffrant de cancers hypermétaboliques (poumons, seins, ORL, lymphomes, œsophages, estomac, pancréas, côlon, utérus, ovaires, testicules) qu'il s'agisse du diagnostic initial, du bilan d'extension de la maladie, de l'évaluation de l'efficacité des traitements et de la détection des récurrences tout en apportant des informations pronostiques indépendantes. Les autres traceurs ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, bien que moins employés, occupent une place importante pour la prise en charge du cancer de prostate et du carcinome hépatocellulaire (F-Choline) et des Tumeurs Neuroendocrines (F-DOPA).
- **L'imagerie des réactions osseuses** (scintigraphie osseuse aux bisphosphonates-99mTc, potentiellement remplacée par la TEP au Fluorure de sodium (FNa) demeure l'examen de référence pour la recherche des métastases osseuses à composante ostéoblastique, notamment dans les cancers mammaires et de prostate.
- **L'imagerie des récepteurs de la somatostatine** (TEMP au pentétréotide-111 In ou TEP au Dotatoc-68Ga), bien que ne représentant que quelques milliers d'examens par an, doit être citée pour la prise en charge des tumeurs neuroendocrines tant elle reflète toute la spécificité des techniques de médecine nucléaire en tant qu'imagerie biologique intimement liée au comportement moléculaire du MRP administré. Enfin, la technique de détection du ganglion sentinelle, couplant la lymphoscintigraphie et la détection per-opératoire du ganglion, est devenue incontournable dans la chirurgie du cancer du sein et du mélanome.
- **En cardiologie**, la scintigraphie de perfusion myocardique (SPM) au Thallium 201 ou utilisant des traceurs technétiés (et potentiellement dans l'avenir avec des traceurs TEP) constitue un examen robuste et reconnu pour le diagnostic de la maladie coronaire. Les informations pronostiques qu'elle procure sont capitales dans la prise en charge des patients qu'il s'agisse de la quantification des territoires ischémiques ou de la détection de la viabilité myocardique.

La scintigraphie cardiaque à la MIBG-123I, bien que beaucoup plus confidentielle, est de plus en plus utilisée pour les informations pronostiques majeures qu'elle procure chez les patients insuffisants cardiaques candidats à la pose d'un défibrillateur implantable, refusant parfois l'indication de ces dispositifs particulièrement coûteux.

- **En neurologie**, deux types d'imagerie sont pertinentes. Il s'agit de l'imagerie des maladies neuro-dégénératives au premier rang dans lesquelles se trouve la maladie d'Alzheimer, et l'imagerie de la neurotransmission permettant d'étudier les syndromes parkinsoniens. Pour l'étude de ces pathologies, on peut utiliser à la fois les techniques de TEMP et de TEP.
- **En rhumatologie et en orthopédie**, de nombreuses pathologies sont prises en charge par la scintigraphie osseuse. Les performances diagnostiques de la technique reflétant la réaction osseuse sont désormais augmentées du fait de l'acquisition simultanée d'images TDM osseuses à haute résolution, de plus en plus de gamma-caméras étant couplées à un dispositif radiologique permettant de réaliser des acquisitions de TEMP-TDM. L'imagerie de l'infection (osseuse) est essentiellement assurée par les techniques de médecine nucléaire (scintigraphie aux leucocytes marqués, anticorps anti-leucocytes ou encore TEP-FDG).
- **En pédiatrie**, les scintigraphies osseuses, rénales et digestives sont incontournables par exemple pour la prise en charge des infections ostéoarticulaires, de l'ostéochondrite primitive de hanche, des lésions fracturaires en particulier celles liées à la maltraitance, des reflux vésico-urétéraux, de la pathologie infectieuse rénale ou encore des malformations ou dysfonctionnements œsogastriques. Enfin, pas un seul onco-pédiatre ne pourrait se passer de la scintigraphie à la MIBG-¹²³I dans le cadre des neuroblastomes, de même, que la TEP-FDG est devenue essentielle pour la gestion des lymphomes et des sarcomes de l'enfant.
- **En pneumologie**, dans le cadre de l'urgence, la scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion est à ce jour l'examen le plus performant pour éliminer le diagnostic d'embolie pulmonaire.

Enfin, les techniques scintigraphiques en tant qu'imagerie fonctionnelle sont irremplaçables pour l'étude de la fonction rénale ou pulmonaire relative à visée préopératoire par exemple.

Au-delà de ces applications de pratique clinique quotidienne, on peut souligner le dynamisme des équipes de médecine nucléaire qui participent activement à la recherche clinique essentiellement à deux niveaux : l'utilisation de plus en plus fréquente de la TEP-FDG comme outil d'évaluation de

l'efficacité des nouvelles thérapeutiques anticancéreuses d'une part et la mise au point de nouveaux traceurs TEP d'autre part.

Finalement, l'imagerie nucléaire est faiblement irradiante contrairement à une idée préconçue. En effet, les niveaux d'expositions aux rayonnements ionisants pour les patients sont systématiquement du registre des faibles doses ou des très faibles doses (1-10 mSv en dose efficace au corps entier par examen, et toujours inférieur à 1 mSv pour l'entourage et l'environnement). Cet élément objectif, physique et mesurable, est indéniablement un atout pour la technique et doit permettre de recentrer le débat sur la balance bénéfices/risques et montrer qu'elle penche incontestablement du côté du service médical rendu et de l'impact clinique de la médecine nucléaire par rapport aux éventuels risques liés à l'irradiation, théoriques, jamais observés à ces niveaux d'exposition et probablement nuls ou très négligeables. ⁽¹⁾

I.4 L'imagerie nucléaire

L'imagerie nucléaire a révolutionné la médecine et les sciences du vivant en apportant des images de l'intérieur du corps humain et de son fonctionnement. L'imagerie nucléaire offre des outils remarquables pour la compréhension des maladies, le dépistage précoce des cancers, ou encore les recherches sur la maladie d'Alzheimer. Les quantités d'atomes radioactifs injectées en diagnostic sont infinitésimales, voisines de quelques milliardièmes de gramme. Elles ne perturbent pas le comportement biologique et le métabolisme des organes et tissus. ⁽⁵⁾

I.4.1 L'imagerie scintigraphique

Le principe de la scintigraphie est totalement différent de celui de la radiologie, l'imagerie radiographique est une imagerie par transmission, car le faisceau est externe et traverse le patient. ⁽⁶⁾

Par contre, la scintigraphie est une exploration dite « fonctionnelle » : elle s'intéresse au fonctionnement des organes et non à leur morphologie. Dans ce cas, un médicament marqué à l'aide d'atomes radioactifs (on parle de radiopharmaceutique) est administré au patient, par voie veineuse essentiellement. Les sources radioactives utilisées sont non scellées : liquides et injectables ou gazeuses. Les isotopes utilisés sont principalement émetteurs de photons : ceux-ci vont pouvoir sortir du corps du patient, interagir avec le détecteur de la caméra à scintillations et constituer une image. Ce sont principalement le technétium-99 métastable (90 % des utilisations),

le thallium-201, l'indium-111 ou l'iode-123. Ces isotopes ont tous une période radioactive courte (quelques heures à quelques jours) afin de limiter l'exposition du patient et de son entourage.

L'activité injectée dépend du type d'examen, de l'âge et du poids du patient. ⁽⁷⁾

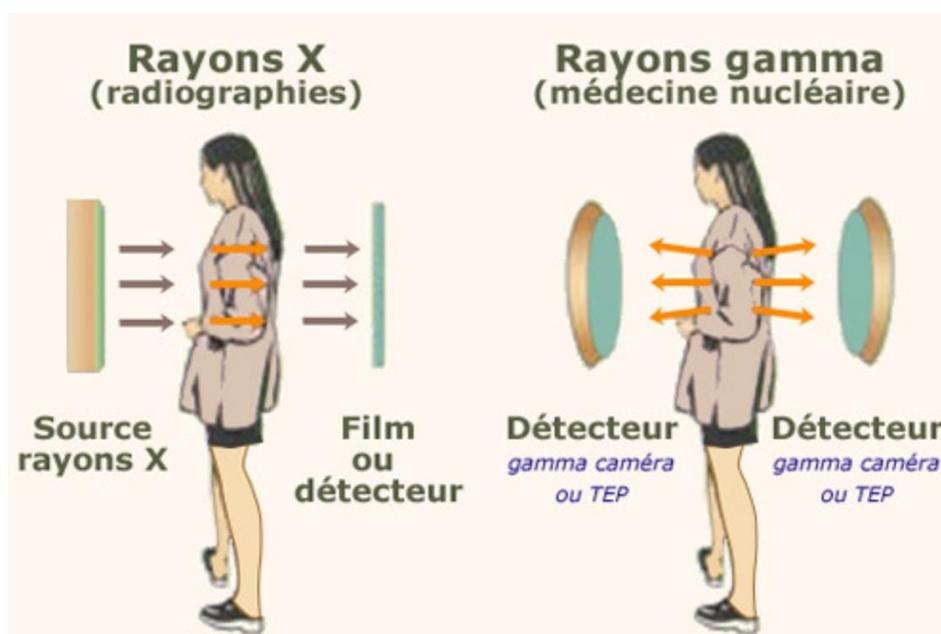


Figure 1 : Comparaison de l'imagerie radiographique à l'imagerie scintigraphique. ⁽⁸⁾

I.4.2 La Tomographie par Émission de Positons (TEP)

La Tomographie par Émission de Positons (TEP) utilise les propriétés particulières des émetteurs bêta plus (+) qui sont injectés au patient sous forme de produits marqués se liant spécifiquement aux cellules dont on veut obtenir une image. Les émetteurs de positons ont la particularité de produire par annihilation deux photons gamma. Ces radionucléides pourraient donc être utilisés et détectés avec l'outillage classique de spectrométrie. Néanmoins, ces photons gamma présentent deux particularités intéressantes supplémentaires. D'une part, ils sont émis dans deux sens opposés l'un de l'autre, et d'autre part, ils ont la même énergie de 511 keV quel que soit l'isotope utilisé.

Cette technique nécessite donc un outil d'imagerie adapté qui lui donne toute sa puissance et sa spécificité. ⁽²⁾

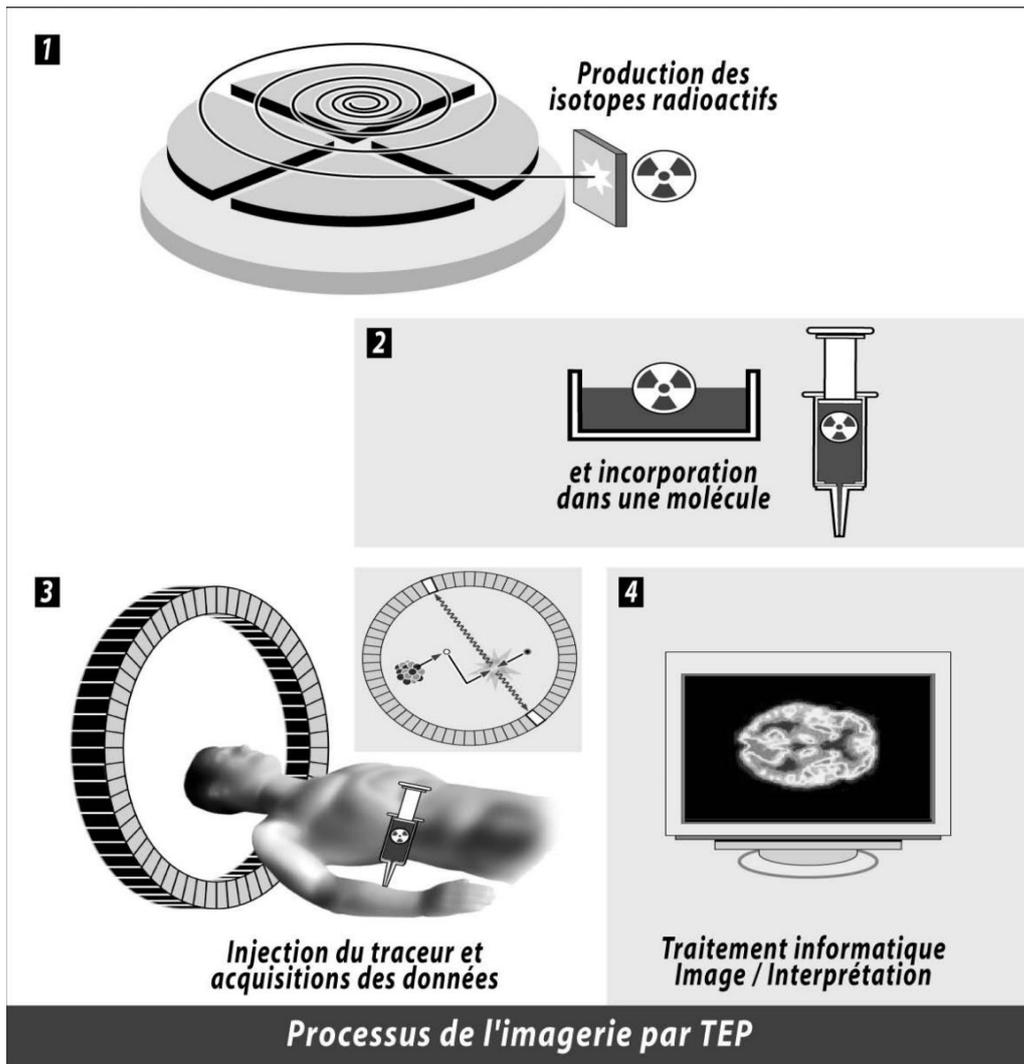


Figure 2 : Le processus de l'imagerie TEP. ⁽²⁾

Du fait de la courte vie du Fluor 18, l'imagerie TEP nécessite une mise en œuvre en quatre étapes qui doit être réalisée dans le temps le plus bref possible :

1-Production du Fluor 18 dans un cyclotron.

2-Synthèse de la molécule de FDG dans une unité de radiochimie.

3-Transport de la dose sur le site d'imagerie ; injection au patient et acquisition de l'image au moyen d'une caméra TEP.

4-La dernière étape qui consiste à traiter les informations et à interpréter les résultats est évidemment indépendante des étapes précédentes.

Chapitre II : La radioactivité

Chapitre II : La radioactivité

II.1 Historique

Il y a un peu plus d'un siècle, en 1896, le physicien français Henri Becquerel cherchait à savoir si des sels d'uranium, excités par la lumière du Soleil, émettaient des rayons X en même temps qu'ils étaient fluorescents (les rayons X venaient tout juste d'être découverts par Wilhelm Roentgen, physicien allemand). Quelle ne fut pas sa surprise lorsqu'il découvrit que, excités ou non, les sels d'uranium émettaient des rayonnements capables de traverser une bonne épaisseur de matériau puis d'impressionner une plaque photographique ! Il en conclut que l'uranium émettait spontanément et sans s'épuiser des rayonnements invisibles se comportant comme les rayons X. Ce phénomène naturel fut appelé radioactivité (du latin radius : rayon) quelques années plus tard par Marie Curie.

En 1898, à la suite des travaux d'Henri Becquerel, Pierre et Marie Curie découvrirent le polonium et le radium, deux éléments radioactifs (radioéléments) inconnus, présents dans le minerai d'uranium. Pour ces travaux, ces trois scientifiques ont partagé le prix Nobel de physique en 1903.

À leur suite, Irène Curie et son époux Frédéric Joliot ont découvert la radioactivité artificielle, ce qui leur a valu le prix Nobel de chimie en 1935. ⁽⁹⁾

II.2 Notions sur la radioactivité

II.2.1 Généralités

II.2.1.1 Structure de l'atome

Un atome consiste en un petit noyau chargé positivement, entouré par un nuage d'électrons chargés négativement. Le noyau est lui-même formé de protons, qui portent la charge électrique positive, et de neutrons, qui ne possèdent pas de charge électrique. Les protons et les neutrons, collectivement appelés « nucléons », sont environ 2000 fois plus lourds que les électrons et sont liés entre eux par une force nucléaire forte.

Un atome est normalement électriquement neutre, et possède en conséquence le même nombre de protons que d'électrons.

Le nucléide ou le noyau est complètement caractérisé par :

- Le nombre de protons, Z ;
- Le nombre de nucléons, noté A et également appelé « nombre de masse » ;
- Le nombre de neutrons est donné par la différence entre A et Z .

Avec :

- X : symbole de l'élément chimique correspondant à ce noyau ;
- A : nombre de masses du noyau, c'est le nombre total de nucléons (composants du noyau, indifféremment protons et neutrons) dans le noyau ;
- Z : nombre de charges du noyau (ou nombre de protons du noyau) ;
- $N = A - Z$: nombre de neutrons du noyau. ⁽¹⁰⁾

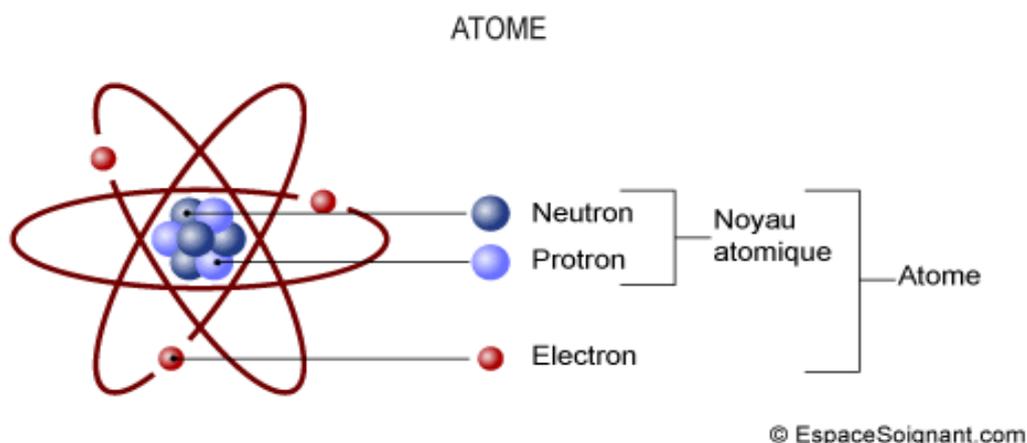


Figure 3 : Schéma illustratif d'un atome. ⁽¹¹⁾

II.2.1.2 Stabilité du noyau

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

- **Noyaux stables** : ils ont une composition en protons et neutrons qui leur confèrent une structure très équilibrée.
- **Noyaux instables** : ces noyaux ont une composition en protons et neutrons qui rend leur architecture interne plus fragile ; leur structure se modifiera dans le temps, brutalement et spontanément : cette instabilité nucléaire est appelée radioactivité. ⁽¹²⁾

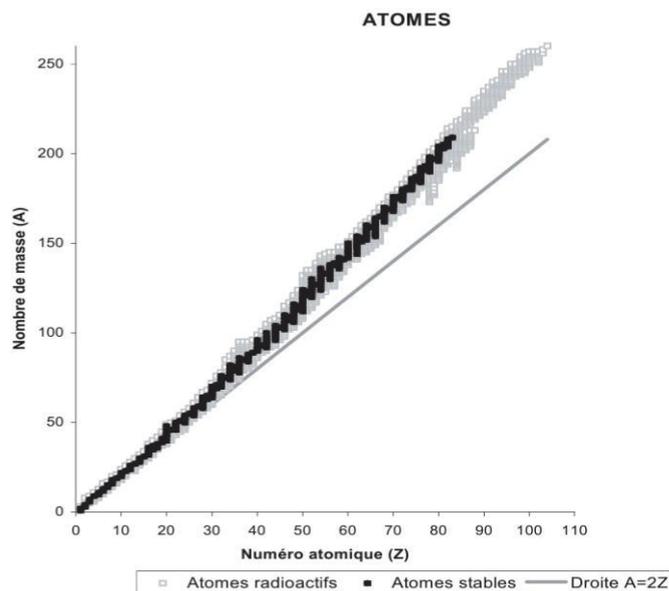


Figure 4 : Répartition des atomes stables et radioactifs en fonction de Z et de A. ⁽¹³⁾

II.2.1.3 Définition de la radioactivité

Dans la nature, la plupart des noyaux d'atomes sont stables. Cependant, certains atomes ont des noyaux instables, ce qui est dû à un excès soit de protons, soit de neutrons, ou encore à un excès des deux. Ils sont dits radioactifs et sont appelés **radio-isotopes** ou **radionucléides**. Les noyaux d'atomes radioactifs se transforment spontanément en d'autres noyaux d'atomes, radioactifs ou non. Ainsi, de noyau radioactif en noyau radioactif, l'uranium 238 tend à se transformer en une forme stable, le plomb 206. Cette transformation irréversible d'un atome radioactif en un autre atome est appelée désintégration. Elle s'accompagne d'une émission de différents types de rayonnements. Un élément chimique peut donc avoir à la fois des isotopes radioactifs et des isotopes non radioactifs. Par exemple, le carbone 12 n'est pas radioactif, alors que le carbone 14 l'est. ⁽⁹⁾

II.2.1.4 Les isotopes

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

Les propriétés chimiques des isotopes radioactifs sont les mêmes que celles des isotopes stables.

Exemple :

L'atome d'hydrogène a deux isotopes : le **deutérium** et le **tritium**. La charge électrique des trois noyaux ainsi que les propriétés chimiques sont identiques. Le deutérium est stable, quant au tritium, il est instable et radioactif. ⁽¹⁴⁾

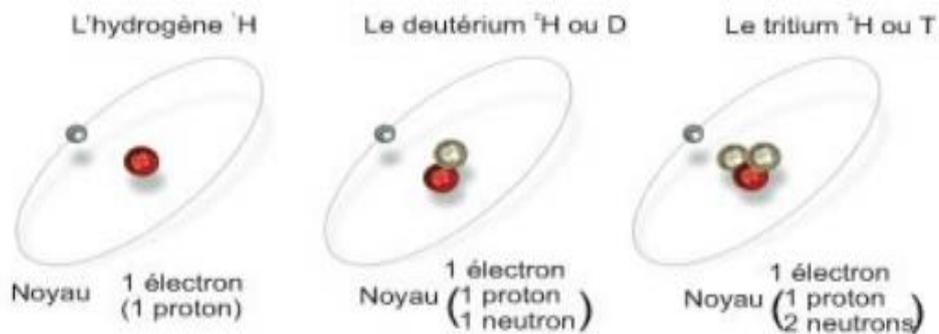


Figure 5 : Les différents isotopes de l'hydrogène. ⁽¹⁵⁾

II.2.2 Les lois de la radioactivité

II.2.2.1 Activité radioactive

Est le nombre de désintégrations qui se produisent par unité de temps dans une quantité donnée du radionucléide qui la constitue $A(t)$, exprimée en :

$$A(t) = \lambda \cdot N(t)$$

Où λ est la constante de radioactivité, caractéristique de l'élément considéré.

L'unité est le Becquerel (Bq) : égale à une désintégration par seconde. ⁽¹⁶⁾

II.2.2.2 Décroissance radioactive

La quantité d'un radionucléide diminue avec le temps du fait de la désintégration radioactive progressive de ses noyaux, phénomène aléatoire et spontané. ⁽⁹⁾

Le nombre dN de désintégrations nucléaires spontanées qui se produisent dans une quantité donnée de matière pendant un temps infiniment petit dt est proportionnel au nombre d'atomes radioactifs N et au temps dt . ⁽¹⁷⁾

$$-dN = \lambda \cdot N \cdot dt \quad (18)$$

(-) : Le signe moins (–) exprime le fait que N diminue au cours du temps.

λ : La constante radioactive λ (s⁻¹) est définie comme positive.

N : c'est le nombre de radionucléides d'une espèce donnée présents dans l'échantillon en question à un instant t quelconque.

Nous arrivons donc à une équation de type différentielle :

$$\frac{dN}{dt} = -\lambda \cdot N(t) \quad (18)$$

$\frac{dN}{dt}$: c'est le nombre de noyaux qui se désintègrent par unité de temps.

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

La loi de décroissance radioactive nous permet de la trouver :

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

N_0 : le nombre de noyaux initialement présents.

$N(t)$: nombre de noyaux va décroître au cours du temps

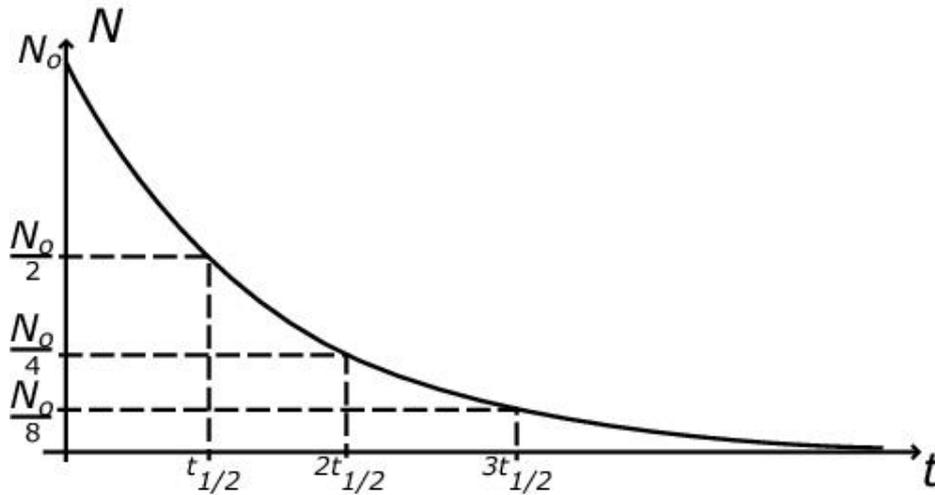


Figure 6 : Décroissance radioactive. ⁽¹⁹⁾

II.2.2.3 La période radioactive T

Cependant pour chaque radionucléide on définit une **période radioactive T** au bout de laquelle la moitié des atomes radioactifs disparaît par transformation spontanée.

$$N/N_0 = e^{-\lambda T} = 1/2 \text{ et } \log 2 = -\lambda T$$

$$\Rightarrow T = \log 2 / \lambda \text{ (19)}$$

II.2.2.4 Filiation radioactive

La filiation radioactive est la transformation d'un radioélément « **père** » d'activité \$A_1(t)\$ et de constante radioactive \$\lambda_1\$, qui conduit à un nucléide « **fil** » lui-même radioactif, d'activité \$A_2(t)\$ et de constante \$\lambda_2\$, pour donner un troisième noyau et ainsi de suite jusqu'à un noyau stable.

$$dN_1 = -\lambda_1 \cdot N_1 \cdot dt \qquad dN_2 = \lambda_1 \cdot N_1 \cdot dt - \lambda_2 \cdot N_2 \cdot dt$$

On déduit l'activité :

a) Cas général :

$$\left\{ \begin{array}{l} A_1(t) = A_{1(0)} \cdot e^{-\lambda_1 t} \\ A_2(t) = A_1(t) \cdot \lambda_1 / (\lambda_2 - \lambda_1) (1 - e^{-(\lambda_2 - \lambda_1)t}) \end{array} \right.$$

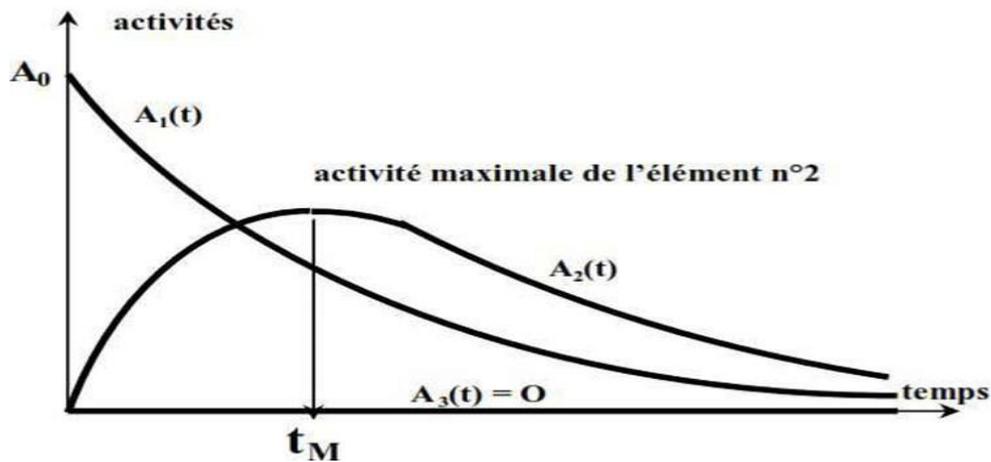


Figure 7 : Filiations radioactive : cas général. ⁽¹⁹⁾

$A_1(t)$ décroît d'une manière exponentielle.

$A_2(t)$ augmente par transformation du radionucléide « père », puis décroît parallèlement à l'activité $A_1(t)$.

Le maximum $A_2(t)$ est obtenu au bout d'un temps t_M .

Exemple : La transformation du molybdène 99 ($T=67\text{h}$; $\lambda_1=10^{-2}\text{ h}^{-1}$) en technétium 99m ($T = 6\text{h}$; $\lambda_2= 12.10^{-2}\text{ h}^{-1}$) selon le schéma :



b) Équilibre séculaire :

La période T_1 du nucléide père est très supérieure à celle du nucléide fils T_2 . On a alors $\lambda_2 \gg \lambda_1$.

$$A_1(t) = A_{1(0)} \longrightarrow A_2(t) = A_{1(0)} (1 - e^{-\lambda_2 t})$$

$A_1(t)$ reste donc approximativement constante (en raison de sa longue période).

$A_2(t)$ augmente jusqu'à atteindre celle du nucléide père, puis demeure stable. Ce phénomène est appelé « **équilibre séculaire** ».

Exemple : Filiation de radium ($T_1= 1620$ ans), radon ($T_2= 4,2$ jours), polonium :

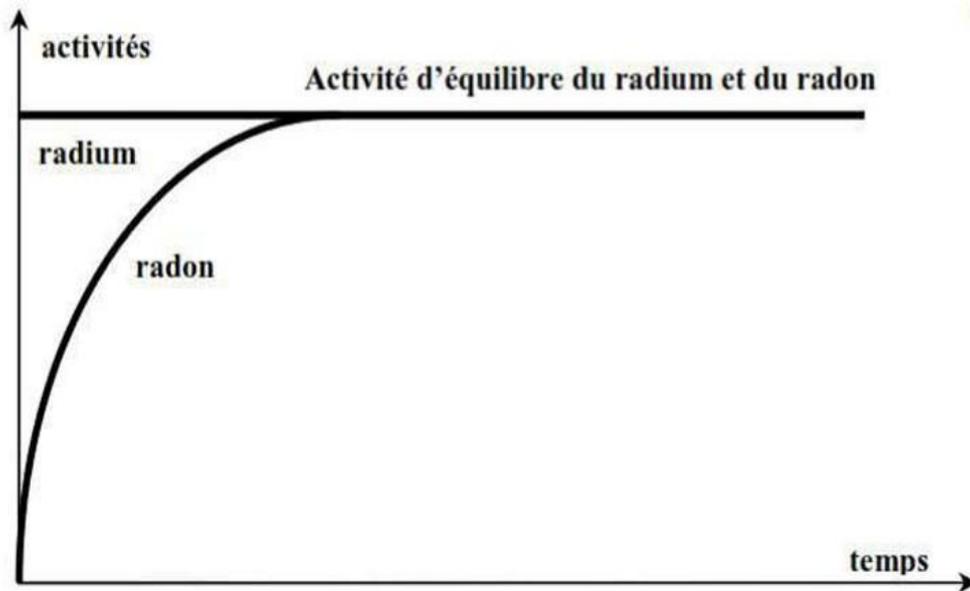
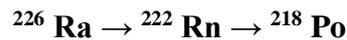


Figure 8 : Filiation radioactive : équilibre séculaire. ⁽¹⁹⁾

II.2.3 Les principales transformations radioactives ⁽²⁰⁾

II.2.3.1 Le rayonnement alpha (α)

Il est constitué de particules composées de deux protons et de deux neutrons (noyau d'hélium). Il concerne les noyaux lourds : l'uranium 238, par exemple, se transforme en thorium 234. Ce rayonnement, qui perd très vite son énergie, a un pouvoir de pénétration très faible. Il ne parcourt que quelques centimètres dans l'air. Une feuille de papier ou les couches superficielles de la peau l'arrêtent.

L'émission répond à l'équation :



Exemple : désintégration de l'uranium 238 en thorium 234.

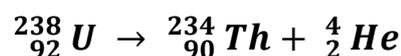




Figure 9 : Désintégration de l'uranium 238 en thorium 234. ⁽⁹⁾

II.2.3.2 Le rayonnement « bêta moins » (β^-)

Le rayonnement bêta moins est constitué d'un électron, chargé négativement. Certains atomes, dont les noyaux sont trop chargés en neutrons, émettent un rayonnement bêta moins : un des neutrons se transforme spontanément en un proton plus un électron, ce dernier étant éjecté avec une grande énergie. Là encore, le nucléide initial s'est transformé en un autre nucléide, isotope d'un autre élément chimique.

L'émission β^- répond à l'équation :



Dans certains cas, le nucléide Y est stable, on dit que X est un émetteur β^- pur.

Exemple :



Dans d'autres cas, la transformation bêta moins aboutit à un nucléide Y dans un état excité ou métastable qui revient à l'état fondamental avec émission de **photons γ** ou d'une **conversion interne**.

II.2.3.3 Le rayonnement « bêta plus » (β^+)

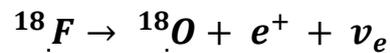
Le rayonnement bêta plus est constitué d'un positon. Certains atomes, dont les noyaux sont trop chargés en protons, émettent un rayonnement bêta plus : un des protons se transforme spontanément

en un neutron plus un positon, ce dernier étant éjecté avec une grande énergie. Ainsi l'atome s'est transformé en un autre élément chimique.

L'émission β^+ répond à l'équation :



Exemple :



Les émetteurs β^+ ont la particularité de devenir positon après avoir épuisé son énergie cinétique en collision multiple.

Le positon se combine avec un électron dans une réaction d'annihilation, donnant naissance à deux photons 2γ de même énergie (511 KeV correspondant à la masse du positon).

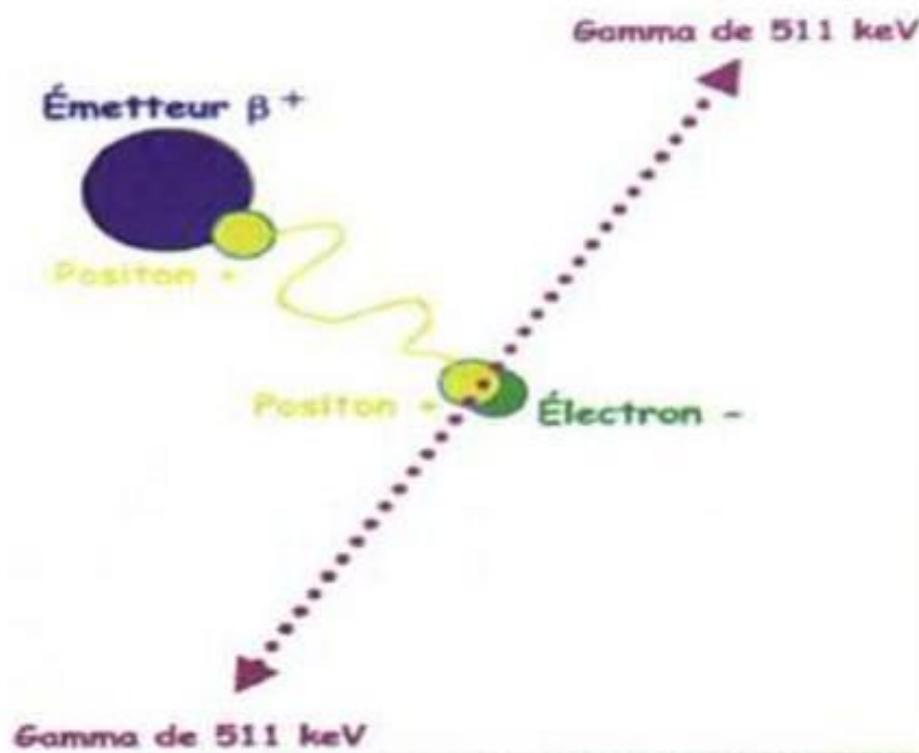


Figure 10 : Émetteur β^+ de positon. ⁽²¹⁾

II.2.3.4 Le rayonnement « gamma » (γ)

C'est un rayonnement électromagnétique, comme la lumière visible ou les rayons X, mais plus énergétique. Il est émis le plus souvent par des noyaux possédant encore un excès d'énergie à évacuer après une désintégration α ou β . Son parcours dans l'air est de plusieurs centaines de mètres et de fortes épaisseurs de plomb ou de béton sont nécessaires pour l'atténuer.

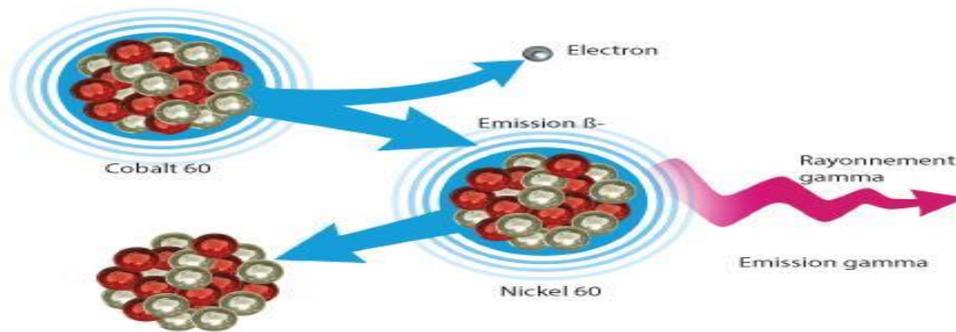
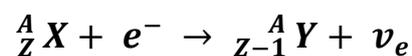


Figure 11 : émission du rayonnement gamma. ⁽⁹⁾

II.2.3.5 La capture électronique (CE)

La capture électronique désigne une réaction au cours de laquelle un noyau riche en proton capture un électron du cortège électronique. Ces deux particules s'associent pour former un neutron qui reste dans le noyau. Il est observé à l'émission d'un neutrino.

La désintégration par capture électronique peut être représentée par les relations :



La CE peut aboutir à des nucléides radioactifs métastables qui retournent à l'état fondamental par émission gamma. ⁽¹³⁾

II.2.3.6 La fission nucléaire

La fission se produit exceptionnellement de manière spontanée. Plus souvent, elle est provoquée par l'introduction d'un neutron dans un noyau fissile. Cette désintégration provoquée est en réalité une réaction nucléaire. ⁽¹⁴⁾

Chaque fission produit également en moyenne deux à trois neutrons, qui vont pouvoir provoquer à leur tour de nouvelles fissions et la libération de nouveaux neutrons et ainsi de suite ... c'est la **réaction en chaîne**.⁽¹³⁾

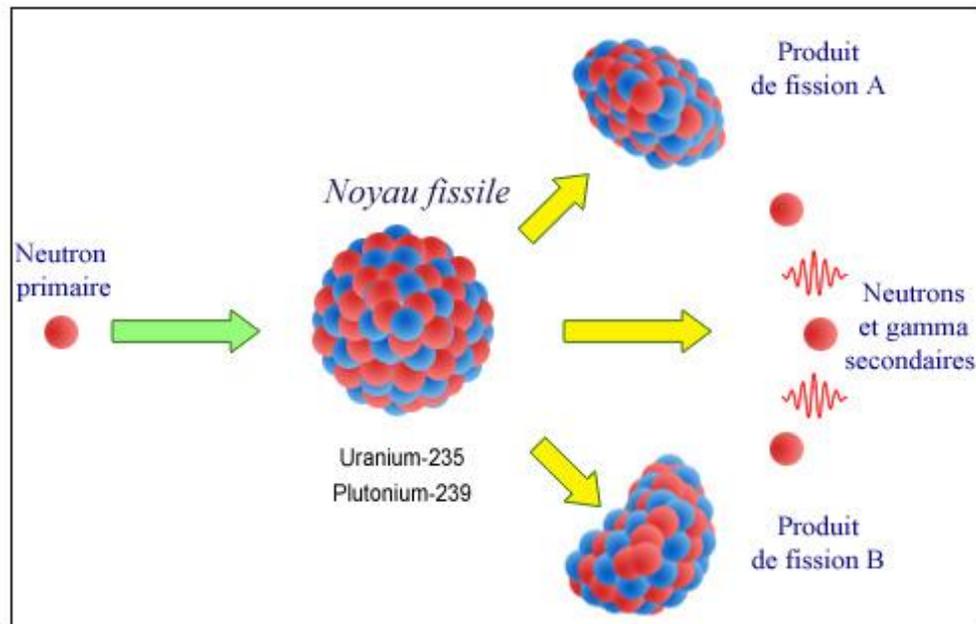


Figure 12 : Fission d'un noyau.⁽¹⁴⁾

La capture d'un neutron par un noyau fissile provoque sa cassure en deux fragments radioactifs - les produits de fission - accompagnée de l'émission de 2 à 3 neutrons secondaires.⁽¹⁴⁾

II.2.4 La mesure de la radioactivité⁽¹⁴⁾

Différents types de détecteurs mesurent les rayonnements émis par les radionucléides, parmi eux :

- Des tubes remplis de gaz (chambre d'ionisation, compteur proportionnel, compteur Geiger-Müller) ;
- Des scintillateurs couplés à des photomultiplicateurs ;
- Des diodes de semi-conducteurs (silicium, germanium...etc.).

Ces détecteurs sont extrêmement sensibles et mesurent couramment des activités un million de fois inférieures aux niveaux qui pourraient avoir des effets sur notre santé.



Figure 13 : Compteur Geiger-Müller. ⁽¹⁴⁾

Exemple de contrôle de l'environnement à l'aide d'un détecteur portable Geiger-Müller qui permet de mettre en évidence des points chauds d'activité bien supérieure à la radioactivité naturelle ambiante.

Plusieurs unités sont utilisées dans le domaine de la radioactivité. Elles sont présentées ci-après.

II.2.4.1 Le becquerel (Bq)

Un échantillon radioactif se caractérise par son activité, qui est le nombre de désintégrations de noyaux radioactifs qui se produisent en son sein par seconde. L'unité d'activité est le becquerel, de symbole Bq.

Cette unité est très petite : 1 Bq = 1 désintégration par seconde.

L'activité des sources radioactives s'exprime donc le plus souvent en multiples du Becquerel :

- Le kilobecquerel (kBq) = 10^3 Bq.
- Le mégabecquerel (MBq) = 10^6 Bq.
- Le gigabecquerel (GBq) = 10^9 Bq.
- Le térabecquerel (TBq) = 10^{12} Bq.

II.2.4.2 Le gray (Gy)

Cette unité chiffre la densité d'énergie déposée par les rayonnements dans un organisme ou un objet exposé à un échantillon radioactif. On parle de **dose absorbée**.

- 1 gray = 1 joule par kilogramme de matière irradiée.

II.2.4.3 Le sievert (Sv)

Les effets biologiques, résultant de la dose absorbée par un organisme vivant, varient selon la nature et l'énergie des rayonnements ainsi que sa radiosensibilité. Ces effets se mesurent en sievert, unité qui traduit un équivalent de dose. Cette unité étant très grande, on utilise plutôt :

- Le millisievert (mSv) = 1 millième de sievert.
- Le microsievert (μ Sv) = 1 millionième de sievert.

II.2.4.4 Le curie (Ci)

C'est l'ancienne unité d'activité qui correspondait à celle d'un gramme de radium 226, radionucléide naturel présent dans les sols. Cette unité est beaucoup plus grande que le becquerel.

- 1 curie = 37 milliards de becquerels.

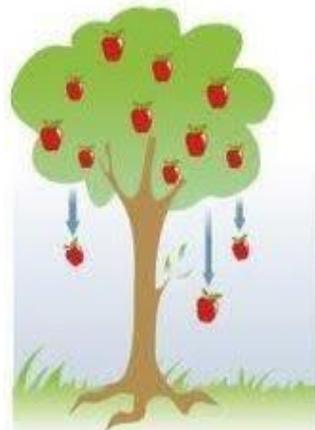
Les unités de mesure de la radioactivité

Comparons un pommier à une source radioactive...

Le nombre de pommes qui tombent de l'arbre se mesure alors en Becquerel

En recevant des pommes sur son corps, une personne se trouvant sous l'arbre absorbe une dose. Celle-ci s'exprime en Gray

Bosses, bleus, blessures : la chute des pommes produit des effets sur le corps de la personne. Ceux-ci s'expriment en Sievert



Le becquerel (Bq) mesure en effet l'activité de la source radioactive, c'est-à-dire le nombre d'atomes (de pommes) qui, par unité de temps, se transforment et émettent un rayonnement
 $1 \text{ Bq} = 1 \text{ désintégration/seconde}$



Le gray (Gy) mesure la dose absorbée, c'est-à-dire l'énergie cédée à la matière par les rayonnements ionisants lorsqu'ils la traversent
 $1 \text{ Gy} = 1 \text{ joule/Kg}$



Le sievert (Sv) mesure les effets biologiques des rayonnements sur la matière vivante. Ces conséquences sont fonction de la nature de la radiation, de l'organe concerné et du temps d'exposition



La radioactivité a été découverte en 1896 par le physicien français **Henri Becquerel**

Source : Areva, CEA

Le physicien britannique **Louis Harold Gray (1905-1965)** est le père de la radiobiologie (étude de l'action des rayons X sur les tissus vivants)

Rolf Sievert (1896-1966), physicien suédois, est célèbre pour ses recherches sur les effets biologiques des radiations

AFP

Figure 14 : Les unités de mesure de la radioactivité. (22)

II.2.5 Différentes expressions de la dose

II.2.5.1 Dose absorbée (D)

Elle est définie comme l'activité totale absorbée par unité de masse de la cible.

$$D \text{ (gray)} = \text{activité} / \text{masse (Bq/Kg)}$$

Une dose de 1Gy absorbée dans un tissu correspond à une activité de 1 Bq transférée à un Kg de matière.

II.2.5.2 Dose équivalente (H)

Elle est définie par la dose absorbée par le tissu, pondérée par un facteur relatif au rayonnement considéré WR, traduisant sa dangerosité relative.

$$H \text{ (sievert)} = D \text{ (Gray)} \times WR$$

Les valeurs de WR sont approximativement :

- Rayons X, γ et les électrons : WR = 1
- Neutrons : WR = 10
- Particules : WR = 20

II.2.5.3 Dose efficace (E)

C'est un indicateur de risques des effets aléatoires.

Elle est la somme des doses équivalentes délivrées à chaque tissu, pondérées par un facteur qui reflète la sensibilité tissulaire Wt (facteur de pondération reflétant la radiosensibilité tissulaire).

$$E \text{ (Sv)} = \sum H \times Wt$$

La dose équivalente et la dose efficace s'expriment en Sievert (Sv). ⁽²³⁾

Tableau 1 : Les Facteurs de pondération des tissus pour une population de référence. ⁽¹⁹⁾

Organe ou tissu	W _t
Gonades (testicules ou ovaires)	0,20
Moelle osseuse rouge	0,12
Côlon	0,12
Poumons	0,12
Estomac	0,12
Vessie	0,05
Sein	0,05
Foie	0,05
Œsophage	0,05
Thyroïde	0,05
Peau	0,01
Surfaces osseuses	0,01
Autres ⁽¹⁾	0,05

(1) : Glandes surrénales, cerveau, partie supérieure du gros intestin, reins, thymus, muscles, rate, pancréas, intestin grêle.

II.2.6 Effets biologiques des rayonnements ionisants sur la matière vivante ⁽¹³⁾

II.2.6.1 Effets moléculaires

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

- **Effets directs** : résultent de la création d'ionisation au sein de l'ADN lui-même, surviennent dans les bases ou le squelette phospho-diester.
- **Effets indirects** : impliquent la molécule d'eau comme intermédiaire. La radiolyse de l'eau aboutit à des radicaux libres très réactifs : soit oxydant HO•, soit réducteur H•. Si ces radicaux libres sont produits à proximité de la molécule d'ADN, ils vont pouvoir interagir avec elle et altérer sa structure par oxydation ou réduction.

II.2.6.2 Effets cellulaires

Ils sont très différents selon le tissu et selon que la cellule impliquée soit susceptible de se diviser ou non.

Pour des cellules différenciées qui ne se divisent plus et qui ont un rôle fonctionnel déterminé, les rayonnements ionisants (RI) peuvent entraîner la perte des fonctions de la cellule par accumulation de métabolites toxiques.

Pour les cellules qui se divisent, les RI induisent deux types d'effets :

- **Mutations** : peuvent engendrer des cancers si elles touchent les cellules somatiques, et des anomalies héréditaires si elles touchent les cellules germinales.
- **Mort cellulaire** : pour des doses de 1 à 2 Gy, définie comme la perte de la capacité de prolifération ; la cellule peut éventuellement se diviser, mais meurt lors de la mitose.

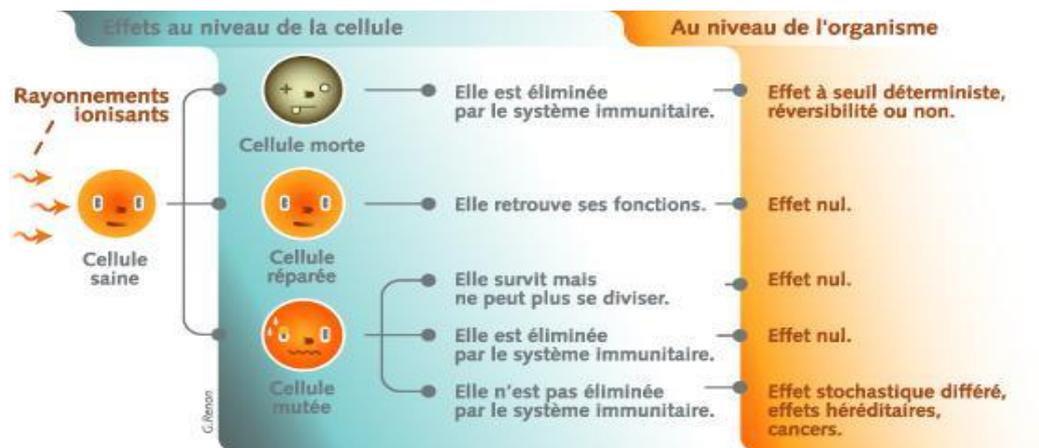
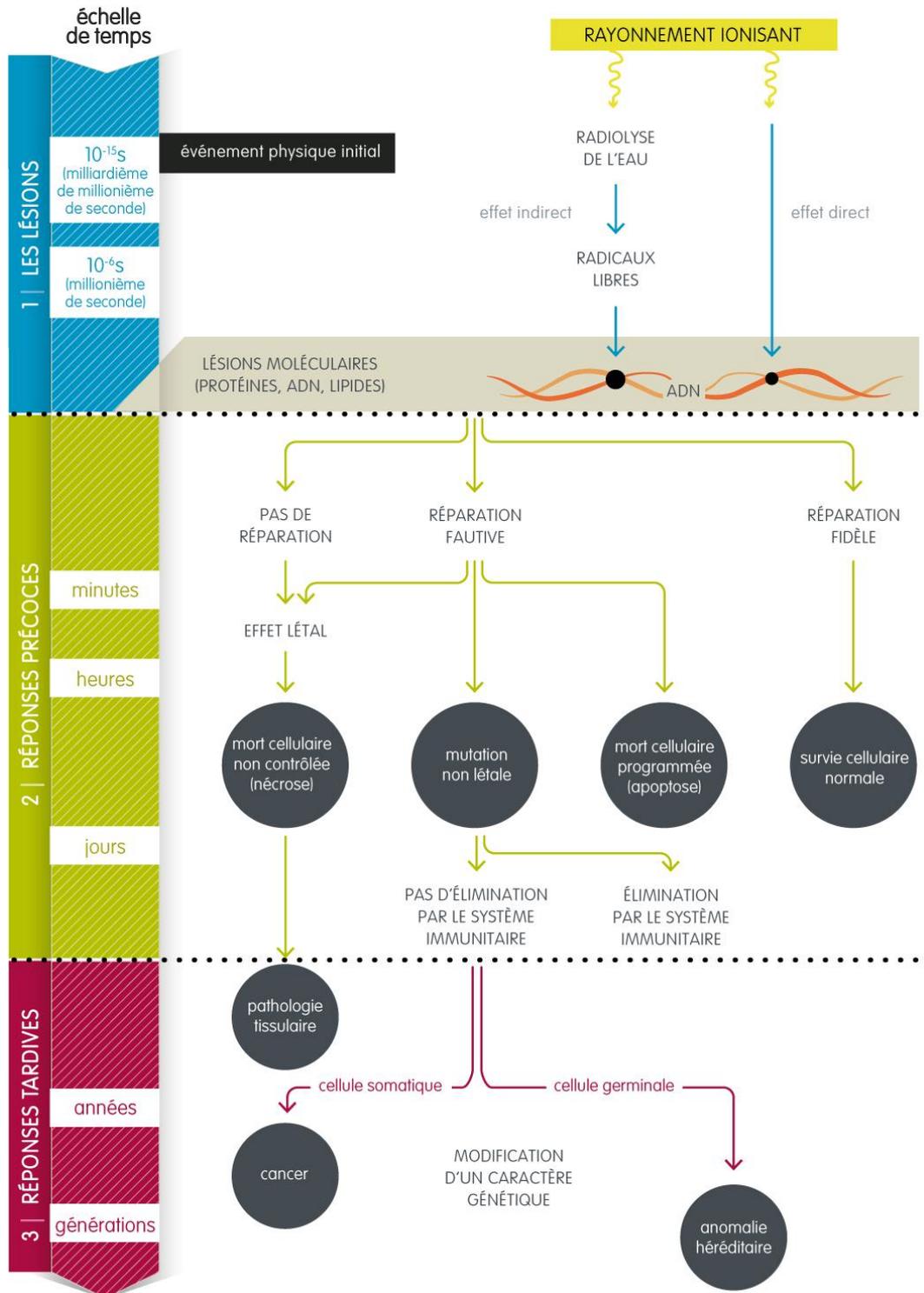


Schéma 1 : Illustration des différents mécanismes sur la cellule provoquée par son exposition aux rayonnements ionisants. ⁽²⁴⁾

Arbre des évolutions possibles de la cellule



Crédit : CEA

Figure 15 : Arbre des évolutions possibles de la cellule lors des rayonnements ionisants (effet moléculaire et cellulaire). (24)

Chapitre III :

Radiopharmacie et

Médicaments radio-

pharmaceutiques

Chapitre III : Radiopharmacie et médicaments radiopharmaceutiques

III.1 Radiopharmacie

III.1.1 Définition de la radiopharmacie

Le terme de pharmacie s'applique à tout ce qui a trait au médicament et par extension aux locaux utilisés par le pharmacien, la radiopharmacie concerne le médicament radiopharmaceutique et son environnement. ⁽²⁷⁾

La radiopharmacie est une activité pharmaceutique introduite dans le code de la santé publique (CSP) française par la loi n°92-1279 du 8 décembre 1992, l'activité permet la préparation des médicaments radiopharmaceutiques diagnostiques et thérapeutiques nécessaires à la pratique de la médecine nucléaire. ⁽²⁶⁾

La radiopharmacie fait partie intégrante de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI).

Le service de Radiopharmacie travaille exclusivement pour le service de médecine nucléaire. ⁽²⁵⁾

Le secteur de la radiopharmacie est étroit. On compte moins de 100 médicaments radiopharmaceutiques sur le marché. Mais il est essentiel au fonctionnement des services de médecine nucléaire, tant dans le domaine de l'imagerie médicale que dans celui de la thérapie métabolique.

Inutile de chercher ces médicaments dans une officine de ville : ils sont exclusivement réservés aux établissements de santé et aux services de médecine nucléaire. ⁽²⁷⁾

III.1.2 Les locaux

Les locaux font partie intégrante du service de médecine nucléaire et permettent la préparation des médicaments radiopharmaceutiques, utilisés par le service, dans un lieu sécurisé, dit ZAC D.

Les locaux font l'objet de contrôles microbiologiques et particuliers réguliers et les équipements de la radiopharmacie font l'objet de contrôles qualité, leur entretien est assuré et des maintenances curatives et préventives sont réalisées et tracées.

Les préparations de médicaments radiopharmaceutiques sont réalisées dans le respect des conditions d'hygiène et de radioprotection définies par les radiopharmaciens en accord avec l'autorisation de mise sur le marché de ces médicaments et les bonnes pratiques de préparation. C'est une activité soumise à autorisation de l'ARS (agence régionale de santé) après avis de l'ordre des pharmaciens. La détention et l'utilisation des radioéléments artificiels est une activité soumise à autorisation de l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN). ⁽²⁸⁾

III.1.3 Les rôles du radiopharmacien

La responsabilité du radiopharmacien est essentiellement sollicitée en milieu hospitalier. En effet, dans la majorité des cas (plus de 90 % des cas), les radiopharmaceutiques sont présentés comme des préparations magistrales. Le pharmacien a alors la responsabilité de s'assurer que les conditions des bonnes pratiques de pharmacie hospitalière et des préparations stériles ont bien été remplies.

De ce fait, le radiopharmacien a la responsabilité réglementaire de veiller au bon déroulement de tout le processus de gestion des radiopharmaceutiques : ⁽²⁹⁾

- Gère, approvisionne et détient les produits radiopharmaceutiques (médicaments radiopharmaceutiques (MRP), précurseurs, trousseaux, générateurs) et contribue à la sécurisation du circuit des médicaments radiopharmaceutiques ;
- Est en charge de la préparation, du contrôle de qualité, de la dispensation, de la traçabilité des médicaments radiopharmaceutiques ;
- Établit des recommandations de manipulation, d'entretien et de nettoyage des équipements et du petit matériel ;
- Gère, en collaboration avec la personne compétente en radioprotection les déchets radioactifs et assure un rôle de formation et d'information concernant ces produits auprès du personnel de l'établissement. ⁽³⁰⁾

Le radiopharmacien peut exercer son activité au sein d'hôpitaux, de laboratoires de recherches, d'industries ou encore pour le compte d'organismes de contrôle tels l'Autorité de sûreté nucléaire.

Le radiopharmacien peut également officier comme enseignant-chercheur en complément de son activité professionnelle.

Pour pouvoir exercer comme radiopharmacien, il faut être pharmacien titulaire d'un diplôme d'études spécialisées complémentaires (DESC) Radiopharmacie et radiobiologie.

Selon la loi française : ⁽³¹⁾

« Les pharmaciens qui assurent au sein d'une pharmacie à usage intérieur l'approvisionnement, la détention, la gestion, la préparation et le contrôle des médicaments radiopharmaceutiques, générateurs, trousseaux et précurseurs ainsi que leur dispensation, conformément aux autorisations délivrées en application de l'article R. 1333-24 du code de la santé publique, doivent être titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de radiopharmacie et de radiobiologie créé par l'arrêté du 29 avril 1988 susvisé. Arrêté du 1er décembre 2003 relatif aux qualifications et à la formation des pharmaciens utilisant des médicaments radiopharmaceutiques dans les établissements de santé et les syndicats inter hospitaliers ».

III.1.4 Autorités compétentes

La radiopharmacie et la préparation des médicaments radiopharmaceutiques sont soumises à une double réglementation : celle qui régit les radionucléides dont l'autorité compétente est l'ASN (Autorité de Sûreté Nucléaire), et celle qui régit le médicament et sa préparation dont les autorités compétentes sont l'ANSM et les Agences Régionale de Santé (ARS).

III.1.5 La radioprotection

III.1.5.1 Définition

La radioprotection est l'ensemble des mesures, des règles et des protocoles destinés à surveiller, prévenir et améliorer la protection de l'homme et de son environnement contre les effets indésirable, nocif ou irréversible induit par le rayonnement ionisant ...etc. sur tout organisme vivant. ⁽³²⁾

III.1.5.2 Les différents types d'exposition

III.1.5.2.1 Exposition naturelle

Principalement causée par les :

- **Rayonnement cosmique** (qui provient de l'espace et augmente avec l'altitude.)
- **Rayonnement tellurique** : uranium, thorium et potassium contenus dans les sols, principalement dans les régions granitiques.
- **Le radon**, principale source d'exposition naturelle, est un gaz naturel issu de la désintégration de l'uranium et du radium présents dans la croûte terrestre. Son émission dans l'atmosphère ainsi que sa concentration vont dépendre des conditions météorologiques et des propriétés du sol (richesse en uranium 238 (^{238}U) et porosité). Dans les lieux fermés, la concentration va également dépendre des matériaux de construction et de la ventilation des locaux. Le radon s'accumule dans les espaces clos et peu ventilés, notamment dans les bâtiments, grottes... Des campagnes de mesures d'activités volumiques du radon dans l'habitat ont été organisées par l'IRSN sur l'ensemble du territoire français. Les concentrations moyennes par département vont de 22 Bq/m³ (Paris) à 264 Bq/ m³ (Lozère).
- **Les eaux minérales et les aliments**, qui collectent naturellement des éléments du sol. ⁽³³⁾

III.1.5.2.2 Exposition artificielle

Elle peut être d'origine multiple : industrielle, médicale et la recherche.

III.1.5.2.3 Exposition professionnelle (artificielle)

Les expositions professionnelles proviennent de sources scellé et non scellé ⁽³²⁾

- **Les Sources scellées** : source dont la structure ou le conditionnement empêche toute dispersion d'irradiation dans le milieu ambiant.
- **Les Sources non scellées** : ce sont des sources émettant un rayonnement dans le milieu ambiant non protégé. ⁽³⁴⁾

Le risque de la contamination radioactive n'existe que lors des manipulations des travailleurs de l'industrie nucléaire par des substances radioactives en source non scellée, le public en général du fait des expérimentations nucléaires ou en cas d'accidents nucléaires importants.

Les personnes utilisant des appareils générateurs de rayons ou des sources scellées en bon état ne sont donc pas soumises aux risques importants de contamination externe ou interne. ⁽³⁵⁾

III.1.5.2.4 Exposition accidentelle

L'exposition accidentelle est caractérisée par la dissémination de produit radioactif en milieu naturelle.

Exemple de l'évènement FUKUSHIMA. ⁽³²⁾

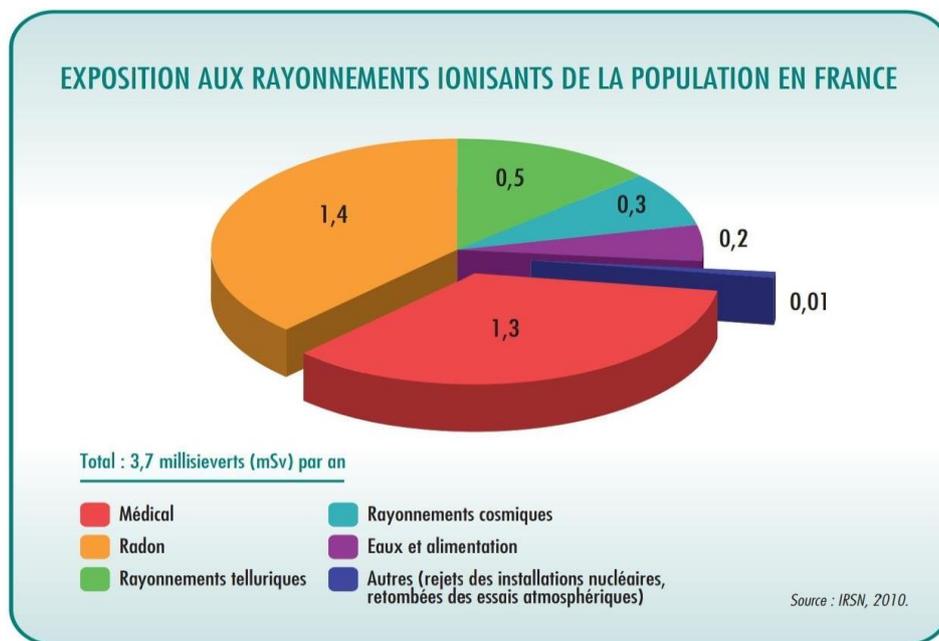


Figure 16 : Exposition aux rayonnement ionisant de la population en France. ⁽³⁶⁾

III.1.5.3 Les conséquences d'une exposition sur la santé

Les effets sur l'organisme des rayonnements sont de deux types :

- **Les effets à court terme, dits déterministes** : liés directement aux lésions cellulaires et pour lesquels un seuil d'apparition a été défini. Ils se manifestent de quelques heures à quelques jours après l'exposition ;

- **Les effets à long terme et aléatoires (ou stochastiques) :** cancers et anomalies génétiques. Ils se manifestent de quelques mois à quelques années après l'exposition.

Les effets déterministes, pour une exposition à des rayonnements gamma ou X, apparaissent à partir d'une dose d'irradiation de 0,15 Gy. En revanche, il n'a pas été possible de mettre en évidence l'existence d'un seuil pour les effets aléatoires. Ces derniers sont donc considérés comme sans seuil.

III.1.5.3.1 Effets déterministes

A partir d'un certain seuil d'irradiation, apparaissent des effets pathologiques directement liés aux lésions cellulaires. On distingue les effets liés à une irradiation partielle ou globale.

Les tissus les plus radiosensibles sont les cellules de l'appareil digestif, des organes reproducteurs, de la moelle osseuse (formation des cellules sanguines), le cristallin, la peau. Une irradiation cutanée localisée peut entraîner par exemple, selon les doses, un érythème, une ulcération ou une nécrose.

En cas d'irradiation globale du corps humain, le pronostic vital est lié à l'importance de l'atteinte des tissus (moelle osseuse, tube digestif, système nerveux central). Pour des rayonnements gamma ou X, à partir de 4,5 Gy, la moitié des accidents par irradiation, en l'absence de traitement, sont mortels. ⁽³⁷⁾

Tableau 2 : Effets déterministes décrits pour des expositions à des rayonnements gamma ou X. ⁽³⁷⁾

Effets déterministes décrits pour des expositions à des rayonnements Gamma ou X	
Effets déterministes recensés	Dose d'irradiation
Diminution temporaire des spermatozoïdes	à partir de 0,15 Gy
Diminution temporaire des leucocytes (globules blancs)	à partir de 1 Gy
Atteinte oculaire : opacités du cristallin	à partir de 0,5 Gy
Nausées asthénie Modification de la formule sanguine Effet immunodépresseur (risque d'infection) Sous surveillance médicale, le retour à la normale se produit rapidement	De 1 à 2 Gy
Stérilité féminine	à partir de 2,5 Gy
Lésions cutanées	à partir de 1 Gy
Stérilité masculine définitive	5 Gy
Aplasie En l'absence de traitement, au moins la moitié des personnes irradiées meurent et il existe des risques de séquelles.	à partir de 1,5 Gy
Atteinte gastro-intestinale	4-6 Gy
Coma, mort cérébrale Mortinévitable	au-delà de 15 Gy

III.1.5.3.2 Effets aléatoires (ou stochastiques)

Ces effets peuvent survenir de façon aléatoire au sein d'une population ayant subi une exposition identique et sans qu'un seuil ait pu être vraiment défini. Ce sont les cancers et les anomalies génétiques (mutations).

Les facteurs de développement d'un cancer ne sont pas toujours faciles à mettre en évidence.

Les études épidémiologiques portant sur des enfants traités par radiothérapie ont mis en évidence une augmentation de risque de cancer thyroïdien à partir d'une dose équivalente de 100 millisieverts (mSv) (la thyroïde de l'enfant est très radiosensible).

La surveillance des populations d'Hiroshima confirme une augmentation de risque de cancer à partir d'une dose d'exposition estimée de l'ordre de 100 mSv.

Par prudence, on considère que toute dose, aussi faible soit-elle, peut entraîner un risque accru de cancer. C'est l'hypothèse « d'absence de seuil ».

Le délai de survenue d'un cancer se compte en années.

En ce qui concerne les mutations génétiques après irradiation, elles n'ont été mises en évidence qu'expérimentalement, sur la mouche et la souris. Les études épidémiologiques n'ont pas permis de mettre en évidence de manière certaine une augmentation des effets génétiques dans la descendance des populations humaines irradiées.

Aucune étude épidémiologique n'a permis de mettre en évidence une augmentation significative de la fréquence des cancers ou des maladies héréditaires chez les personnes exposées à une irradiation naturelle élevée. ⁽³⁷⁾



Figure 17 : Tableau des effets sur l'organisme en fonction des doses pour une irradiation globale (corps entier). ⁽³⁸⁾

Tableau 3 : Différences entre effets déterministes et effets stochastiques. ⁽³⁸⁾

	Effets déterministes	Effets stochastiques (aléatoire)
Seuil	Mis en évidence	Mise en évidence
Sévérité à l'atteinte	Proportionnelle à la dose	Indépendante de la dose
Type d'effet	Spécifique du tissu	Type cancer – pas spécifique
Occurrence	Survient toujours si dose supérieure au seuil	Probabilité proportionnelle à la dose
Période de latence	Courte ou longue en fonction du tissu	Plusieurs années voire dizaines d'années
Réversibilité	Possible en fonction du tissu & de la dose	Non réversible

- **Exposition aux rayonnements ionisants de l'embryon ou du fœtus**

La sensibilité de l'embryon et du fœtus existe durant toute la période de grossesse, à des degrés très variables. On admet généralement que le risque est négligeable pour une dose inférieure ou égale à 100 mSv. Les travaux récents confirment que le dommage principal est le retard mental.

Pour une dose au-delà de 100 mSv, il est conseillé de consulter un médecin spécialiste.

- **Maladies professionnelles**

Les affections provoquées par les expositions professionnelles aux rayonnements ionisants sont couvertes par les tableaux des maladies professionnelles n° 1 (régime agricole) et n° 2 (régime général de la Sécurité sociale).

Tableau 4 : Tableaux des maladies professionnelles selon le régime agricole. ⁽³⁷⁾

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
Anémie, leucopénie, thrombopénie ou syndrome hémorragique consécutifs à une irradiation aiguë.	30 jours	<p>Tous travaux exposant à l'action des rayons X ou des substances radioactives naturelles ou artificielles, ou à toute autre source d'émission corpusculaire, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> Extraction et traitement des minerais radioactifs ; Préparation des substances radioactives ; Préparation de produits chimiques et pharmaceutiques radioactifs ; Préparation et application de produits luminescents radifères ; Recherches ou mesures sur les substances radioactives et les rayons X dans les laboratoires ; Fabrication d'appareils pour radiothérapie et d'appareils à rayons X ; Travaux exposant les travailleurs au rayonnement dans les hôpitaux, les sanatoriums, les cliniques, les dispensaires, les cabinets médicaux, les cabinets dentaires et radiologiques, dans les maisons de santé et les centres anticancéreux ; Travaux dans toutes les industries ou commerces utilisant les rayons X, les substances radioactives, les substances ou dispositifs émettant les rayonnements indiqués ci-dessus.
Anémie, leucopénie, thrombopénie ou syndrome hémorragique consécutifs à une irradiation chronique.	1 an	
Blépharite ou conjonctivite.	7 jours	
Kératite.	1 an	
Cataracte.	10 ans	
Radiodermites aiguës.	60 jours	
Radiodermites chroniques.	10 ans	
Radio-épithélite aiguë des muqueuses.	60 jours	
Radiolésions chroniques des muqueuses.	5 ans	
Radionécrose osseuse.	30 ans	
Leucémies.	30 ans	
Cancer broncho-pulmonaire primitif par inhalation.	30 ans	
Sarcome osseux.	50 ans	

Tableau 5 : Tableaux des maladies professionnelles Affections provoquées par les rayonnements ionisants par (régime générale de la Sécurité sociale. ⁽³⁷⁾

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
Anémie, leucopénie, thrombopénie ou syndrome hémorragique consécutifs à une irradiation aiguë.	30 jours	<p>Tous travaux exposant à l'action des rayons X ou des substances radioactives naturelles ou artificielles, ou à toute autre source d'émission corpusculaire, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> Extraction et traitement des minerais radioactifs ; Préparation des substances radioactives ; Préparation de produits chimiques et pharmaceutiques radioactifs ; Préparation et application de produits luminescents radifères ; Recherches ou mesures sur les substances radioactives et les rayons X dans les laboratoires ; Fabrication d'appareils pour radiothérapie et d'appareils à rayons X ; Travaux exposant les travailleurs au rayonnement dans les hôpitaux, les sanatoriums, les cliniques, les dispensaires, les cabinets médicaux, les cabinets dentaires et radiologiques, dans les maisons de santé et les centres anticancéreux ; Travaux dans toutes les industries ou commerces utilisant les rayons X, les substances radioactives, les substances ou dispositifs émettant les rayonnements indiqués ci-dessus.
Anémie, leucopénie, thrombopénie ou syndrome hémorragique consécutifs à une irradiation chronique.	1 an	
Blépharite ou conjonctivite.	7 jours	
Kératite.	1 an	
Cataracte.	10 ans	
Radiodermites aiguës.	60 jours	
Radiodermites chroniques.	10 ans	
Radio-épithélite aiguë des muqueuses.	60 jours	
Radiolésions chroniques des muqueuses.	5 ans	
Radionécrose osseuse.	30 ans	
Leucémies.	30 ans	
Cancer broncho-pulmonaire primitif par inhalation.	30 ans	
Sarcome osseux.	50 ans	

III.1.5.4 Les principes de la radioprotection

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

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

Cette ligne de conduite de la radioprotection s'appelle le principe ALARA ("As Low As Reasonably Achievable", soit en français "Exposition aussi basse que raisonnablement possible"). C'est l'un des principes de base de la protection contre les rayonnements ionisants qui s'applique aux expositions professionnelles, du public et des patients. Pour les travailleurs, nous allons parler de justification, d'optimisation et de limitation et, pour les patients, uniquement de justification et d'optimisation. ⁽³²⁾

III.1.5.4.1 Le principe de justification

Toute activité susceptible de soumettre des personnes à une exposition aux rayonnements ionisants ne peut être entreprise ou exercée que si elle est justifiée par ses avantages, en matière sanitaire, sociale, économique ou scientifique, comparativement aux risques inhérents à cette exposition. Toute activité non justifiée est interdite. Lorsque plusieurs techniques permettent d'obtenir le même résultat, le choix se portera sur celle qui est la moins « dosante » en rayonnements ionisants et dont le bilan, en matière de risques, est le plus favorable. ⁽³⁶⁾

III.1.5.4.2 Le principe d'optimisation

On considère cette étape comme la recherche du moyen ou de la méthode qui permettra de diminuer le risque d'exposition au minimum.

Le niveau des expositions des populations et des individus aux rayonnements ionisants doit être maintenu au plus bas niveau que l'on peut raisonnablement atteindre, compte tenu de l'état des connaissances scientifiques (par les études épidémiologiques et expérimentales en radiobiologie...etc.), de l'état des techniques, des facteurs économiques et sociaux et, le cas échéant, de l'objectif médical recherché. ⁽³⁶⁾

III.1.5.4.3 Le principe de limitation

La somme des doses reçues par une même personne ne doit pas dépasser les limites réglementaires.

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

- Pour le public, la limite de la dose efficace est fixée à 1 mSv/an.
- Pour les travailleurs, cette limite est fixée à 20 mSv/an.

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

En médecine, en effet, il importe avant tout que les doses d'exposition soient suffisantes pour atteindre les informations diagnostiques désirées ou les buts thérapeutiques recherchés.

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

Le contrôle du respect de ces limitations implique une surveillance régulière de la radioactivité de l'environnement et une surveillance dosimétrique individuelle des travailleurs utilisant des sources de rayonnements ionisants. La surveillance de l'environnement s'appuie sur des réseaux de stations de mesures pour l'air, les eaux, les sols, certains végétaux, animaux et denrées alimentaires, réparties sur l'ensemble du territoire national. La surveillance des travailleurs repose notamment sur l'analyse régulière des dosimètres personnels qu'ils ont obligation de porter dans l'exercice de leurs fonctions. ⁽³⁶⁾

III.1.5.5 La radioprotection des professionnelles

III.1.5.5.1 Les types d'exposition professionnelle ⁽⁴⁰⁾

III.1.5.5.1.1 L'exposition externe

Lorsqu'une personne se trouve exposée de l'extérieur par les rayonnements ionisants émis par une source radioactive située dans son voisinage. Dans ce cas, l'exposition cesse dès lors que

la source de radioactivité est éloignée de la personne ou si un écran (blindage) est interposé entre la personne et la source.

Exemple :

- Déballage du matériel radioactif ;
- Stockage et transport interne des sources ;
- Préparation des produits radio-pharmaceutiques ;
- Examen et soin du patient injecté ;
- Manipulation de déchets radioactifs ;

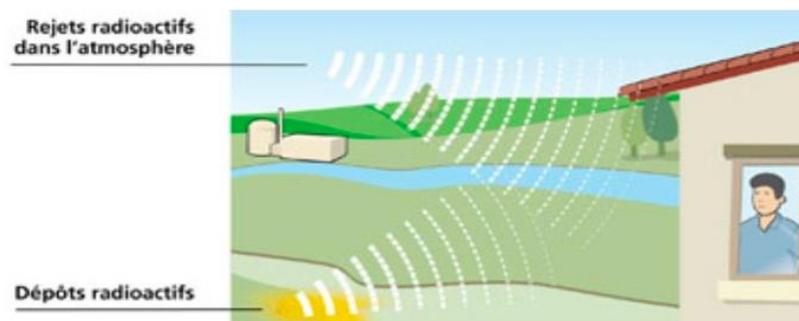


Figure 18 : Risque d'exposition externe pour la population.⁽⁴⁰⁾

III.1.5.5.1.2 L'exposition interne

Quand des éléments radioactifs ont pénétré à l'intérieur de l'organisme. Ceci peut se produire par inhalation des particules radioactives présentes dans l'air, par ingestion d'aliments contaminés par des particules radioactives, ou via contact direct avec la peau ou une plaie. Lors d'une contamination, l'exposition aux particules radioactives se poursuit tant que la source est à l'intérieur ou au contact du corps.

Exemples :

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

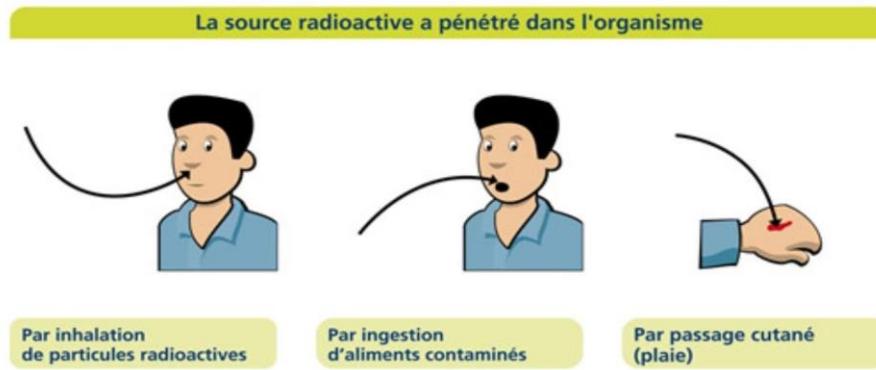


Figure 19 : Mode de pénétration de la contamination interne.⁽⁴⁰⁾

III.1.5.5.2 Classification des travailleurs

Conformément aux principes de radioprotection (justification, optimisation et limitation) et au code du travail, il convient de protéger les travailleurs des rayonnements ionisants en évaluant leurs risques d'exposition (analyse de poste et mesure de la dose reçue de façon régulière) et en effectuant un zonage radiologique.

Les individus sont classés en fonction de leur risque d'exposition suivant qu'ils appartiennent au domaine du public ou qu'ils sont travailleurs.

Nous distinguons au sein des travailleurs deux catégories de personnel, en fonction des doses qu'ils sont susceptibles de recevoir, au vu des analyses de leurs postes de travail :

- **Travailleurs de la catégorie A :** $6 \text{ mSv} < \text{dose efficace} < 20 \text{ mSv} / \text{an}$;
- **Travailleurs de la catégorie B :** dose efficace comprise entre 1 et 6 mSv / an.⁽³⁹⁾

Le classement ou le reclassement est décidé par le chef d'établissement, sur avis de la PCR (la personne compétente en radioprotection), qui réalise des études de poste justifiant cette décision, en informant le médecin du travail de l'établissement.⁽⁴¹⁾

Tableau 6 : Classement du personnel en catégorie A et B. ⁽⁴¹⁾

Personnel concerné	Catégorie proposée
Médecin nucléaire Radiopharmacien	A ou B en fonction des pratiques et de l'évaluation des risques au poste de travail
Cardiologue surveillant l'examen	B
Manipulateur, technicien de laboratoire, infirmier	A B en l'absence de manipulation de source et en fonction des études de poste
Radiophysicien (personne spécialisée en radiophysique médicale - PSRPM)	B
Personnel d'entretien	B
Stagiaire	A ou B selon le poste d'affectation <i>Nota : pas de poste d'affectation impliquant un classement en cat. A pour un stagiaire de < 18 ans</i>
Autre personne susceptible de pénétrer occasionnellement en zone surveillée ou contrôlée	Appréciation au cas par cas avec la PCR
Secrétaire, personnel d'accueil	Ne devant pas être affectés en zones réglementées, ne sont pas donc concernés par le classement

Note 1 : D'autres personnels non classés en catégorie A ou B, dont les doses efficaces ne sont pas susceptibles de dépasser 1mSv/an, sont susceptibles d'être concernés par les dispositions du code du travail - Exemple : personnel de nettoyage, infirmiers de service.

Note 2 : Pour les personnels susceptibles de recevoir des doses plus importantes aux extrémités ou au cristallin de l'œil qu'au niveau du corps, il convient de prendre en considération pour le classement la dose équivalente susceptible d'y être reçue (se référer à l'art. 4453-1 du code du travail).

Dans les conditions habituelles de travail, seules les catégories A et B sont soumises à une dosimétrie réglementaire. ⁽³⁹⁾

Tableau 7 : Les limites annuelles d'exposition en fonction des tissus ou organes exposés.⁽³⁹⁾

Tissu ou organe exposés	Travailleurs exposés			Autres personnels ni A ni B susceptibles d'être exposés
	Catégorie A	Jeunes travailleurs < 18 ans	Catégorie B	
Organisme entier	20 mSv	6 mSv	6 mSv	1 mSv
Mains Avant-bras Pieds Chevilles	500 mSv	150 mSv	150 mSv	-
Peau (1 cm²)	500 mSv	150 mSv	150 mSv	50 mSv
Cristallin	150 mSv	45 mSv	50 mSv	15 mSv

III.1.5.5.3 Les mesures de l'exposition ⁽³³⁾

III.1.5.5.3.1 Surveillance individuelle des travailleurs

Pour chaque agent exposé, l'employeur est tenu d'organiser une surveillance individuelle qui comprend :

- Une surveillance médicale permettant de prononcer une non contre-indication au poste de travail occupé ;
- Un suivi dosimétrique externe et/ou interne ;
- Une fiche individuelle d'exposition aux rayonnements ionisants (FIERI) qui comporte au minimum les informations suivantes :
 - La nature du travail accompli ;
 - Les caractéristiques des sources émettrices auxquelles le travailleur est exposé ;
 - La nature des rayonnements ionisants ;
 - Les périodes d'expositions ;
 - Les autres risques ou nuisances d'origine physique, chimique, biologique ou organisationnelle au poste de travail.

Le suivi de l'exposition externe (dosimètre passif) est mis en œuvre par l'employeur en souscrivant une prestation auprès d'un organisme agréé.

Les résultats dosimétriques sont transmis par l'organisme agréé au médecin de prévention et au SISERI (Système d'information de la surveillance de l'exposition aux rayonnements ionisants)

L'employeur établit avec SISERI un protocole d'accès permettant aux PCR et médecins de prévention de se connecter à l'application.

Le suivi de l'exposition interne, déterminé par le médecin de prévention, est réalisé par l'IRSN.

A noter : Au CNRS, Le suivi de l'exposition externe doit être mis en œuvre par le directeur de l'unité. De plus, sauf cas particulier, le protocole d'accès à SISERI est établi au niveau de l'unité.

III.1.5.5.3.1.1 Surveillance de l'exposition externe

Elle est réalisée par dosimétrie passive et/ou opérationnelle. Elle est nécessaire uniquement lors d'une exposition à des rayonnements :

- X et γ d'énergie > 15 KeV émis par un radionucléide ;
- β d'énergie moyenne > 100 KeV ;
- Neutronique (thermique à rapide).

Sa mise en œuvre est alors obligatoire.

- En zone surveillée (ZS), seule la dosimétrie passive est requise.

Le dosimètre porté doit être changé au minimum chaque trimestre.

- En zone contrôlée (ZC), et dès lors que le risque d'exposition externe est avéré, les travailleurs doivent également être surveillés par dosimétrie opérationnelle.

III.1.5.5.3.1.1.1 Dosimétrie passive

- Tous les travailleurs exposés, quel que soit leur classement, doivent bénéficier d'une évaluation individuelle de l'exposition par dosimétrie passive (dosimétrie de référence).
- Dans le cas d'une distribution non homogène des doses, le dosimètre passif porté à la poitrine doit être complété par une dosimétrie additionnelle (poignet, doigt, cristallin...etc.) permettant de s'assurer du respect des limites de doses aux parties du corps les plus exposées.
- Si l'exposition est localisée uniquement sur une partie du corps, la « dosimétrie de référence » peut dans ce cas ne reposer que sur des dosimètres adaptés à l'exposition locale (bague, poignet), dès lors qu'ils sont fournis par un laboratoire agréé ou par l'IRSN.

III.1.5.5.3.1.1.2 Dosimétrie opérationnelle

La dosimétrie opérationnelle est une dosimétrie individuelle qui doit être mise en œuvre lors d'une opération se déroulant en zone contrôlée dans un but d'optimisation (mise en œuvre du principe ALARA).

Il s'agit d'une dosimétrie en temps réel ou « dosimétrie active ».

Les dosimètres utilisés sont du type « à lecture directe ».

Les résultats de cette dosimétrie sont transmis à l'IRSN (SISERI) par la PCR.

III.1.5.5.3.1.2 Surveillance de l'exposition interne

Le cas échéant, des mesures permettant d'évaluer l'exposition interne (prélèvements d'air au poste de travail, anthropogammamétrie (une technique de mesure physique de la radioactivité du corps humain), radiotoxicologie urinaire...etc.) sont mises en œuvre. Les résultats de ces mesures sont conservés dans le dossier médical et sont destinés aux médecins de prévention.

III.1.5.5.4 Les mesures prises pour la radioprotection des travailleurs

L'exposition des personnes aux rayonnements ionisants doit être maintenue à un niveau le plus bas qu'il est raisonnablement possible d'atteindre en application du principe d'optimisation. Le chef d'établissement doit prendre les mesures nécessaires pour assurer la

prévention des accidents du travail et faire appliquer les mesures de prévention nécessaires à la radioprotection de son personnel (article 26 du décret N° 2-97- 30). ⁽⁴²⁾

III.1.5.5.4.1 Les moyens de protection contre l'exposition externe

La dose absorbée par un individu étant le produit du débit de dose par le temps de présence, la protection contre l'exposition externe est en général une combinaison de trois paramètres : **éloignement des sources, écrans interposés** (paramètres agissant sur le débit de dose), et **temps d'exposition**. Elle est réalisée, en particulier, par :

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

Rappel :

- Pour les rayonnements particulaires, un écran matériel arrête totalement les rayonnements ;
- Feuille de papier pour le rayonnement alpha ;
- 1 cm de plexiglas pour le rayonnement Bêta ;
- Pour les rayonnements électromagnétiques (X ou gamma), on ne peut qu'avoir une atténuation d'autant plus importante que l'écran a un numéro atomique élevé.

A éviter : L'écran en matériau lourd pour arrêter le rayonnement (risque de rayonnement de freinage)

- **Les moyens de protection contre la contamination corporelle externe**

Les moyens de protection contre la contamination corporelle externe peuvent se diviser en deux catégories :

- **Les moyens directs :** tenue vestimentaire appropriée à la nature du travail et tout particulièrement, le port de gants jetables adaptés, la manipulation des sources non scellées à main nue étant interdite.

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

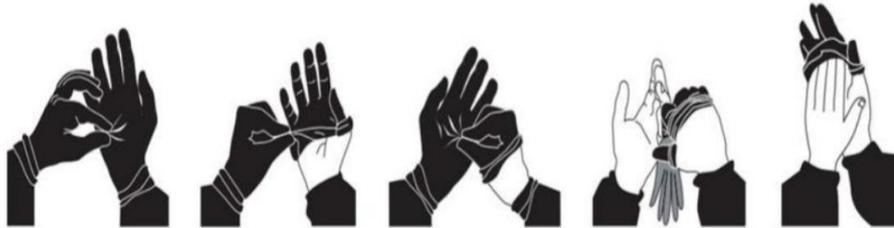


Figure 20 : Méthode de retrait des gants sans contact entre l'extérieur de ceux-ci et la peau (dessin Marion Solvit).⁽⁴³⁾

- **Les moyens indirects** : ce sont tous les procédés utilisés pour lutter contre la contamination surfacique, donc contre la dissémination tels que le confinement des sources, la limitation des déplacements des sources, le respect des consignes de travail dans les différentes zones (en particulier les tenues vestimentaires), l'aménagement du lieu de travail, les contrôles fréquents de non contamination et l'emploi de surfaces lisses et imperméables permettant une décontamination aisée en cas d'accident.⁽⁴⁴⁾

III.1.5.5.4.2 Les moyens de protection contre l'exposition interne

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

- **Les moyens réglementaires de protection contre l'exposition interne**

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

- Le pipetage des solutions à la bouche ;
- L'introduction de nourriture, de boisson, de gomme à mâcher et de tout ustensile pour manger ou boire ;
- L'introduction de cigarettes, de tabac et de tout article pour fumer (ou même priser... etc.) ;

- L'utilisation de mouchoirs personnels. L'employeur est tenu de fournir des mouchoirs en papier.

- **Les moyens physiques de protection contre l'exposition interne**

Pour l'inhalation, ils résident avant tout dans le confinement de la source.

Même si les locaux de travail sont ventilés (avec filtration de l'air et cascades de dépression entre les différentes zones) ce n'est que pour faire face à un accident de contamination atmosphérique.

On se place du point de vue de la sûreté des installations. En cas d'intervention ou de travaux nécessitant une rupture de confinement, toutes les dispositions doivent être prises pour qu'un confinement provisoire soit réalisé (tente en vinyle par exemple) et qu'il soit correctement ventilé.

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

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

III.1.5.5.5 La radioprotection des lieux de travail ⁽³³⁾

III.1.5.5.5.1 Définition des zones ⁽³³⁾

Préalablement à toute mise en œuvre, après avoir procédé à une évaluation des risques et recueilli l'avis de la PCR, le directeur d'unité doit délimiter, autour de la source, les zones suivantes :

- **Une zone surveillée**, dès lors que les travailleurs sont susceptibles de recevoir :
 - Une dose efficace dépassant 1 mSv/an, dans les conditions normales de travail, ou

- Une dose équivalente dépassant un dixième de l'une des limites fixées pour la peau, les mains, les avant-bras, les pieds et les chevilles (soit 50 mSv), ou le cristallin (soit 15 mSv).
- **Une zone contrôlée**, dès lors que les travailleurs sont susceptibles de recevoir :
 - Une dose efficace de 6 mSv/an, dans les conditions normales de travail, ou
 - Une dose équivalente dépassant les trois dixièmes de l'une des limites fixées pour la peau, les mains, les avant-bras, les pieds et les chevilles (soit 150 mSv) ou le cristallin (soit 45 mSv).

À l'intérieur d'une zone contrôlée, lorsque le risque d'exposition dépasse certains seuils, des zones spécialement réglementées ou interdites d'accès peuvent être délimitées et signalées. L'arrêté du 15 mai 2006 précise les valeurs pour lesquelles ces zones sont délimitées.

Il introduit des valeurs opérationnelles pour leur délimitation (doses intégrées sur le mois ou l'heure et débit d'équivalent de dose par rapport aux limites annuelles énoncées ci-dessus). Ce sont ces valeurs opérationnelles qui sont utilisées pour déterminer le zonage en s'assurant que les limites en doses efficaces et équivalentes annuelles demeurent respectées.

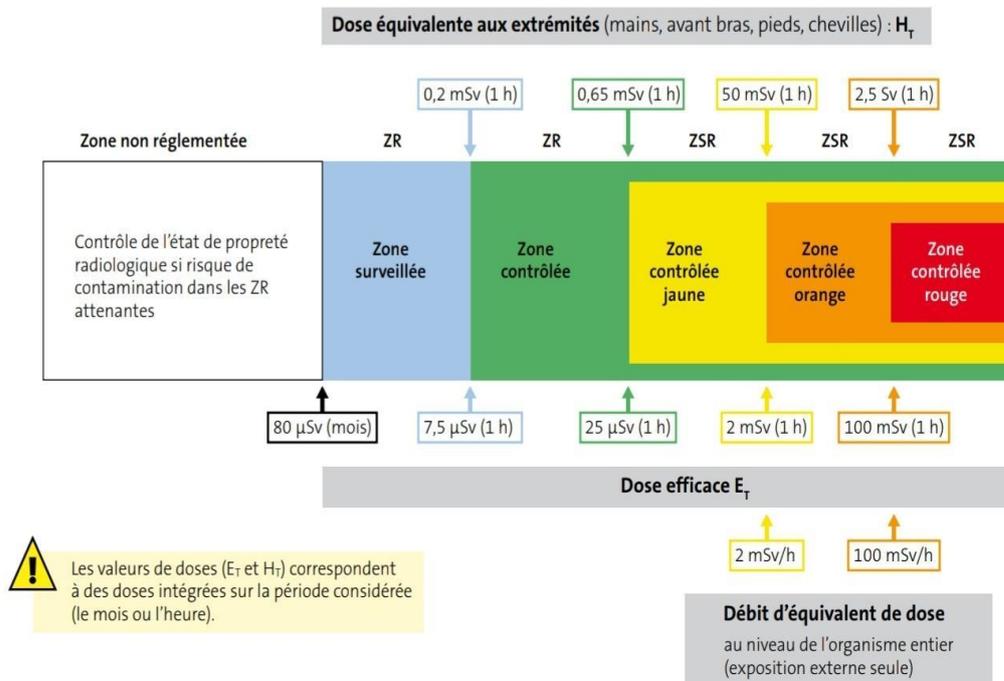


Figure 21 : Délimitation des zones réglementées (ZR) et spécialement réglementées (ZSR). ⁽³³⁾

III.1.5.5.2 Signalisation des zones réglementées et spécialement réglementées ⁽³³⁾

Lorsque l'ensemble du local constitue la zone réglementée ou spécialement réglementée, une signalisation par trisecteur, adaptée au niveau de la zone, est affichée à chaque accès. Elle indique la nature du risque radiologique de la zone considérée :

- 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

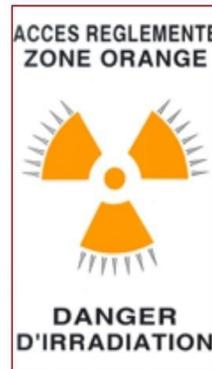
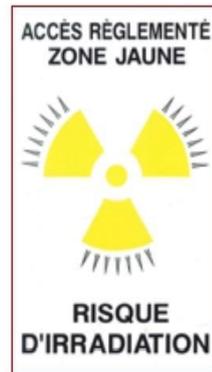
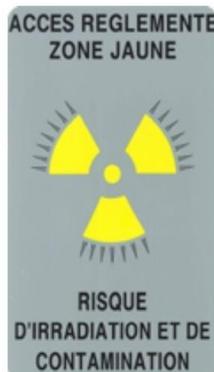


Figure 22 : Panneaux de signalisation.⁽³³⁾

III.1.5.5.3 Le contrôle de l'ambiance des lieux de travail ⁽³³⁾

Les contrôles techniques d'ambiance comprennent :

- En cas d'exposition externe, la mesure des débits de dose externes, en indiquant les caractéristiques des rayonnements en cause ;
- En cas de risque d'exposition interne, les mesures de la concentration dans l'air et de la contamination des surfaces de travail et des locaux, en indiquant les caractéristiques des substances radioactives présentes.

Ils permettent de disposer d'éléments contribuant à évaluer l'exposition des personnels.

Les points de recherche de la contamination des surfaces doivent être choisis judicieusement, leur emplacement est justifié dans le programme des contrôles.

La contamination de surface peut être mise en évidence par des appareils de mesure à lecture directe, ou par la technique du frottis.

Le type d'appareils utilisés et la localisation des points de mesure sont déterminés par la PCR en fonction de la nature des risques. Le contrôle d'ambiance systématique, s'il n'est pas effectué en continu, devra être réalisé au moins une fois par mois.

Les périodicités des contrôles concernant les sources scellées, les sources non scellées, les conditions d'élimination des déchets et effluents et ceux concernant les appareils de détection sont précisés dans l'arrêté du 21 mai 2010.

III.1.5.5.4 Surveillance médicale des employés ⁽⁴¹⁾

III.1.5.5.4.1 Surveillance médicale réglementaire

- **Visite médicale :**

- avant affectation au poste puis visite au moins une fois par an ;
- individualisée en s'appuyant sur la fiche d'exposition du travailleur établie par le chef d'établissement,

- information spécifique aux femmes en âge de procréer sur la compatibilité réglementaire et médicale du poste avec la grossesse et/ou l'allaitement ;
- recherche de lésions cutanéomuqueuses (y compris les tympans) pouvant favoriser la pénétration de radionucléides et gêner la décontamination ;
- évaluation au cas par cas des répercussions d'autres pathologies sur les conséquences radiobiologiques d'une contamination.

● **Examens complémentaires :**

- le médecin du travail a toute latitude pour demander tout examen complémentaire et/ou spécialisé qu'il juge nécessaire ; examens anthroporadiométriques et/ou radio toxicologiques urinaires en cas de risque de contamination interne ;

La fréquence est adaptée à la période effective et à l'évaluation du risque de contamination ; NFS à l'embauche conseillée comme examen de référence puis adaptée à la surveillance individuelle...etc.

- Carte individuelle de suivi médical remise par le médecin du travail à tout travailleur relevant des catégories A ou B (contacter l'IRSN : www.siseri.com).

● **Surveillance dosimétrique :**

- Communication à l'intéressé et commentaire par le médecin du travail de ses résultats dosimétriques individuels.
- Échange des informations concernant la dosimétrie du personnel entre la PCR et le médecin du travail à organiser selon l'arrêté du 30 décembre 2004 (relatif à la carte individuelle de suivi médical).

● **Grossesse :**

Il est indispensable d'inciter le personnel féminin à informer le plus tôt possible le médecin du travail de sa grossesse pour permettre la mise en place des mesures nécessaires : l'aménagement du poste de travail ou le changement d'affectation est laissé à l'entière appréciation du médecin du travail après concertation avec l'intéressée.

Aucune femme enceinte ne peut être affectée à un poste impliquant un classement en catégorie A et l'exposition de l'enfant à naître doit dans tous les cas rester inférieure à 1 mSv entre la déclaration de la grossesse et l'accouchement (limitation absolue).

Les tâches compatibles avec la poursuite de l'activité d'une femme enceinte sont définies par le médecin du travail en concertation avec la PCR en fonction des études de poste. En cas de maintien dans l'unité, une dosimétrie opérationnelle permanente est fortement recommandée et une attention particulière doit être portée sur les risques de contamination.

● **Allaitement :**

- Aucune femme allaitant ne peut être affectée à un poste impliquant un classement en catégorie A.

- Les tâches compatibles avec la poursuite de l'activité d'une femme allaitant sont définies par le médecin du travail en concertation avec la PCR en fonction des études de poste et doivent exclure tout-risque d'exposition interne (travaux au laboratoire chaud, injection et scintigraphie pulmonaire de ventilation en particulier).

● **Le dossier médical :**

Il comporte notamment :

- Le double de la fiche d'exposition établie par le chef d'établissement avec l'aide du médecin du travail ;

- Les dates et les résultats des examens anthroporadiométriques et radio toxicologiques urinaires ;

- Le relevé dosimétrique avec les doses efficaces et les doses équivalentes.

- Le dossier médical est conservé pendant au moins 50 ans après la fin de la période d'exposition.

- Ce dossier est communiqué, sur sa demande, au médecin inspecteur régional du travail et de la main d'œuvre et peut être adressé, avec l'accord du travailleur, au médecin choisi par celui-ci.

- Si l'établissement vient à disparaître, ou si le travailleur change d'établissement, l'ensemble du dossier est transmis au médecin inspecteur régional du travail, à charge pour celui-ci de l'adresser, à la demande de l'intéressé, au médecin du travail désormais compétent.

III.1.5.6 La radioprotection des patients et de leur entourage ⁽⁴⁵⁾

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

Ces deux principes engendrent un certain nombre de règles pratiques pour lesquelles le radio-pharmacien intervient :

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

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

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

III.1.5.7 La radioprotection de l'environnement

- **La gestion des déchets**

Toute activité humaine produit des déchets. L'utilisation des propriétés de la radioactivité dans de nombreux secteurs engendre chaque année des déchets radioactifs. Ces déchets émettent de la radioactivité et présentent des risques pour l'homme et l'environnement. A ce titre, ils doivent être gérés de manière spécifique en fonction de leur nature (solide, liquide ... etc.), des risques (infectieux, chimiques ...), des radioéléments contenus et de leur période. ⁽⁴⁶⁾

Les déchets solides sont conditionnés dans des poubelles plombées identifiées. La gestion consiste à entreposer les déchets et effluents sur local adapté jusqu'à réduction significative de leurs activités. Trier et conditionner le plus en amont possible en tenant compte de la période radioactive des radionucléides présents ($T_{1/2} < \text{ou } \geq$ à 100 jours). ⁽⁴⁷⁾

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

Une prise en charge par l'agence nationale pour la gestion des déchets radioactifs (ANDRA) pour les radionucléides de période $T_{1/2} \geq 100$ jours. ⁽⁴⁸⁾

Après décroissance, les déchets sont évacués vers des filières identifiées : Déchets ménagers en l'absence de risques infectieux et chimiques, ou filière des déchets à risque infectieux (DASRI) ou à risques chimiques. ⁽⁴⁹⁾

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

Les déchets liquides sont jetés dans des cuves de décroissance, leur activité volumique avant rejet doit être inférieure à la valeur « seuil » de 10Bq/l : l'estimation du délai de décroissance doit donc en tenir compte.

Un contrôle permettant de vérifier la réduction de leur activité ou à défaut un calcul de leur activité résiduelle doit être effectué avant rejet. Ils seront éliminés vers le réseau de collecte des eaux usées. ⁽⁵⁰⁾

Les effluents gazeux sont jetés dans des enceintes blindées de manipulation, avec système de ventilation séparé et équipé de filtres, ces derniers doivent faire l'objet de contrôles et, lors de leur élimination, doivent être gérés comme des déchets radioactifs. ⁽⁵¹⁾



Figure 23 : Poubelles à aiguilles blindées. ⁽⁵²⁾



Figure 24 : Poubelles blindées. ⁽⁵²⁾

- **Transport des déchets radioactifs** ⁽⁵³⁾

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

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

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

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

III.2 Médicaments radiopharmaceutiques

III.2.1 Définition

Un MRP étant un médicament, il obéit donc à la définition de ce dernier : « *on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* ». ⁽⁵⁴⁾

Les produits radiopharmaceutiques sont des médicaments dont le principe actif est basé sur les propriétés de l'émission radioactive d'un radioélément. Ils sont utilisés dans une seule spécialité médicale, la médecine nucléaire, sous forme de sources non scellées, destinées à être administrées par voie parentérale, orale ou pulmonaire, dans un but diagnostique ou thérapeutique. Les radiations ionisantes ne peuvent être utilisées chez l'homme qu'à des fins médicales. ⁽⁵⁵⁾

Ils sont utilisés :

- **Seuls** : sous leur forme chimique simple contenant des radionucléides.
- **Ou liés à des vecteurs spécifiques d'un organe (trousse froide)** : préparations radiopharmaceutiques réalisées à l'hôpital mettant en jeu un vecteur et un radionucléide issu d'un précurseur ou générateur.

Ils sont utilisés dans un but :

- D'établir un diagnostic in vivo (imagerie fonctionnelle, métabolique ou moléculaire connue sous le nom scintigraphie) : MRP émetteurs de rayons Gamma ou β (+).
- Ou de pratiquer un traitement : MRP émetteurs de rayons β (-) ou α .

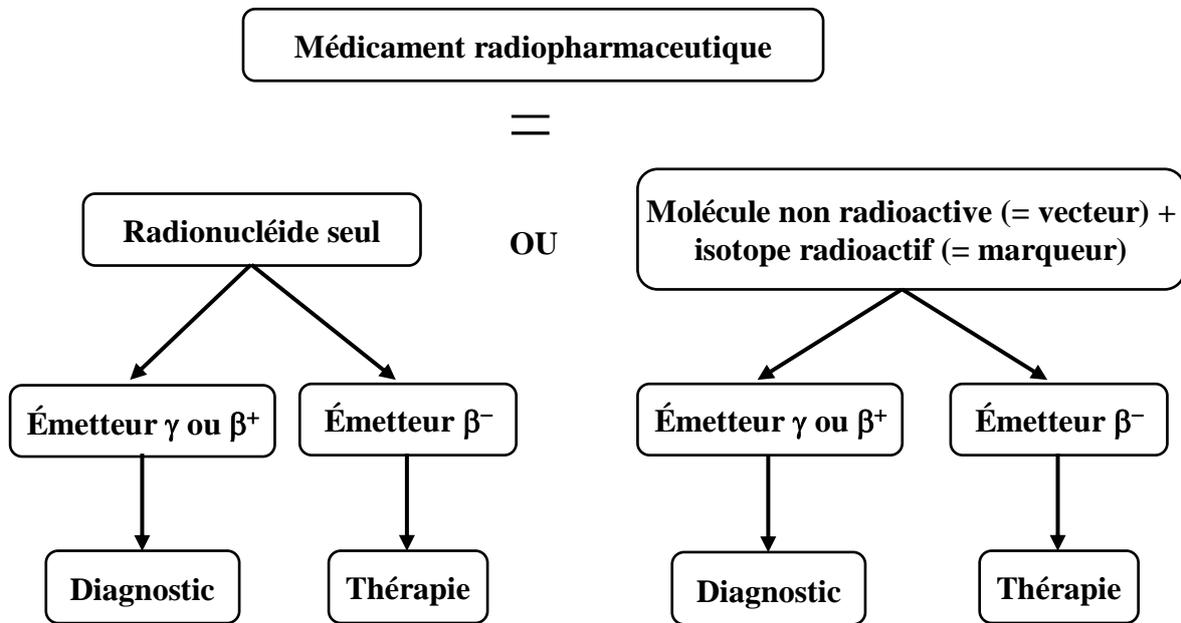


Schéma 2 : Composition des médicaments radiopharmaceutiques et leurs utilisations. ⁽⁶⁰⁾

Les différents produits pouvant servir à la préparation des MRP sont définis par le journal officiel algériens :

- **Le 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. ».
- **La trousse** : « toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique final. »
- **Le précurseur** : « tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration. » ⁽⁵⁶⁾

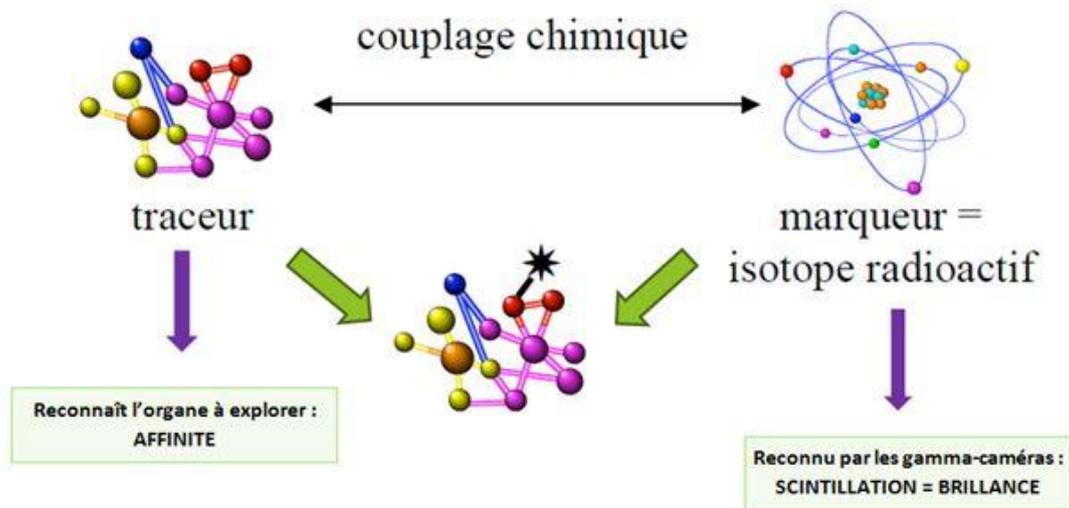


Figure 25 : Composition et principe de fonctionnement d'un radiopharmaceutique. ⁽⁵⁷⁾

Selon l'article L. 631 du CSP : « est défini comme *radioélément artificiel* tout radioélément obtenu par synthèse ou fission nucléaire ».

La Pharmacopée européenne définit les préparations radio-pharmaceutiques comme « des préparations contenant un ou plusieurs radionucléides ». Les radionucléides étant des nucléides radioactifs, ils se transforment spontanément en d'autres nucléides. Chaque radionucléide est caractérisé par :

- Une période invariable, exprimée en unité de temps ;
- La nature et l'énergie de son ou de ses rayonnements, exprimée en électronvolts (eV), kiloélectronvolts (keV) ou mégaélectronvolts (MeV).

La Pharmacopée donne également les définitions suivantes :

- **Nucléide** : espèce atomique caractérisée par le nombre de protons et de neutrons contenus dans son noyau et par l'état énergétique de son noyau.
- **Isotopes d'un élément** : nucléides ayant le même numéro atomique, mais des nombres de masse différents.
- **Source radioactive** : matériau radioactif utilisé pour sa propriété d'émettre des rayonnements ionisants.

- **Source non scellée** : source radioactive prévue pour être utilisée de telle façon que la substance radioactive se trouve en contact immédiat avec le milieu environnant. Dans une source non scellée, la matière radioactive est directement accessible. Il est généralement admis qu'elle peut être soumise à des manipulations physiques ou chimiques au cours desquelles elle peut être transférée d'un récipient dans un autre. Les préparations radiopharmaceutiques entrent dans cette catégorie.
- **Radioactivité (ou activité) d'une préparation** : nombre de désintégrations ou transformations nucléaires se produisant par unité de temps. Les quantités de radioactivité dans le Système International sont exprimées en becquerel (Bq) correspondant à une transformation nucléaire par seconde. ⁽⁵⁸⁾

III.2.2 les principales utilisations des radioéléments dans la médecine nucléaire

Les radioéléments artificiels en sources non scellées ne peuvent être utilisés chez l'homme qu'en médecine, en biologie et comme traceurs dans certains travaux de recherche. Les médicaments radiopharmaceutiques utilisés en médecine nucléaire sont destinés à 95% à des actes diagnostiques et à 5 % à des actes thérapeutiques. Ils sont administrés au patient à des activités variables selon l'utilisation, l'âge et le poids du patient. ⁽⁵⁸⁾

• Les actes diagnostiques :

Le rayonnement choisi doit être caractérisé par son pouvoir très pénétrant et sa capacité de traverser des épaisseurs importantes de la matière, mais peu ionisant afin d'éviter les risques dosimétriques.

⇒ Rayonnement gamma (γ) et bêta plus ($\beta +$). ⁽⁵⁹⁾

Les actes diagnostiques sont les explorations scintigraphiques ou tomoscintigraphies. Ces examens permettent de réaliser des études cinétiques, fonctionnelles ou métaboliques et d'obtenir des images par comptage externe de la fraction de radioactivité administrée et fixée par un organe. Ils nécessitent l'utilisation d'émetteurs de rayonnement dont le pouvoir de pénétration élevé permet d'explorer l'organisme en profondeur. Il est possible d'explorer par scintigraphie de nombreux organes (squelette, cœur, poumons, cerveau, thyroïde, reins...) et certaines pathologies (infections, tumeurs...). Pour ces examens, les produits

radiopharmaceutiques doivent être administrés à une dose dépourvue de toxicité chimique et à une activité la plus faible possible, de façon à limiter l'exposition du patient aux radiations. (58)

• **Les actes thérapeutiques :**

Le rayonnement émis par le radionucléide doit avoir un **faible pouvoir pénétrant**, mais **fortement ionisant** capable de déposer localement une quantité importante de l'énergie, **responsable de la mort cellulaire**.

⇒ **Rayonnements alpha (α) et bêta moins (β^-).** (59)

Les actes thérapeutiques utilisent des radiopharmaceutiques contenant des radioéléments à haute énergie (émetteurs β) destinés à irradier de façon sélective certains tissus, entraînant le blocage des processus de division cellulaire puis la mort des cellules cibles. Les émetteurs utilisés doivent avoir un tropisme sélectif élevé pour le tissu cible et être d'une grande pureté nucléotidique. Les principales pathologies traitées sont les affections thyroïdiennes, ostéoarticulaires et les douleurs osseuses métastatiques. (58)

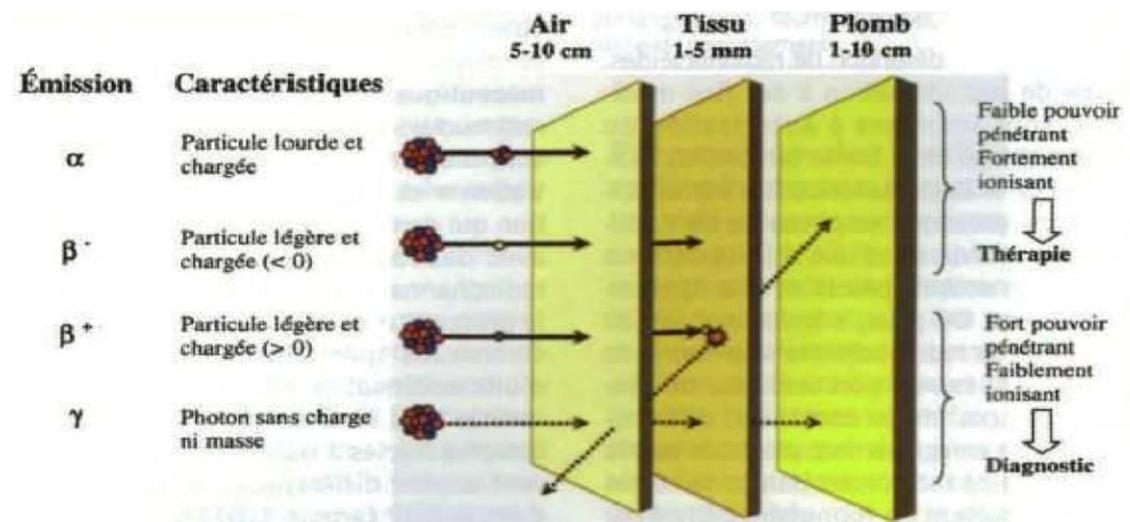


Figure 26 : Parcours des rayonnements α , β^- , β^+ et γ dans la matière. (61)

Tableau 8 : Les radioéléments les plus fréquemment utilisés en médecine nucléaire.

Isotope	Période	Etat physico-chimique	Principales applications
<i>UTILISATIONS DIAGNOSTIQUES</i>			
Technétium 99m (^{99m}Tc)	6 h	Pertechnétate	Nombreuses explorations scintigraphiques
Iode 123 (^{123}I)	13,2 h	Iodure	Explorations thyroïdiennes
Iode 125 (^{125}I)	60 j	Iodure	Volume plasmatique
Indium 111 (^{111}In)	2,8 j	Chlorure	Explorations hématologiques
Chrome 51 (^{51}Cr)	27,7 j	Chromate	
Gallium 67 (^{67}Ga)	3,3 j	Citrate	Détection des foyers infectieux
Xénon 133 (^{133}Xe)	5,2 j	Solution ou gaz	Explorations pulmonaires
Thallium 201 (^{201}Tl)	3 j	Chlorure	Scintigraphie myocardique
Fluor 18 (^{18}F)	1,83 h	Fluorure	Nombreuses explorations cancérologiques
<i>UTILISATIONS THERAPEUTIQUES</i>			
Iode 131 (^{131}I)	8,02 j	Iodure	Traitements hyperthyroïdiens Hépatocarcinome Cancers de la thyroïde
Phosphore 32 (^{32}P)	14,3	Phosphate	Traitement des polyglobulies
Samarium 153 (^{153}Sm)	1,93 j	Hydroxyéthylène diphosphonate	Traitement des douleurs liées aux métastases osseuses
Strontium 89 (^{89}Sr)	50,6 j	Chlorure	

Ces radioéléments peuvent être utilisés directement ou entrer dans la composition de médicaments radiopharmaceutiques plus complexes.

III.2.3 Cadre réglementaire ⁽⁵⁸⁾

Du fait de leur nature radioactive, les médicaments radiopharmaceutiques sont soumis à une double réglementation :

- Celle qui régit les médicaments et leur préparation dont les autorités compétentes sont l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et les Agences Régionales de Santé (ARS),
- Celle des radioéléments dont les autorités compétentes sont l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN) et l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN),

Avec pour conséquence un double référentiel législatif, réglementaire et normatif, ainsi que des contraintes spécifiques à toutes les étapes de leur circuit.

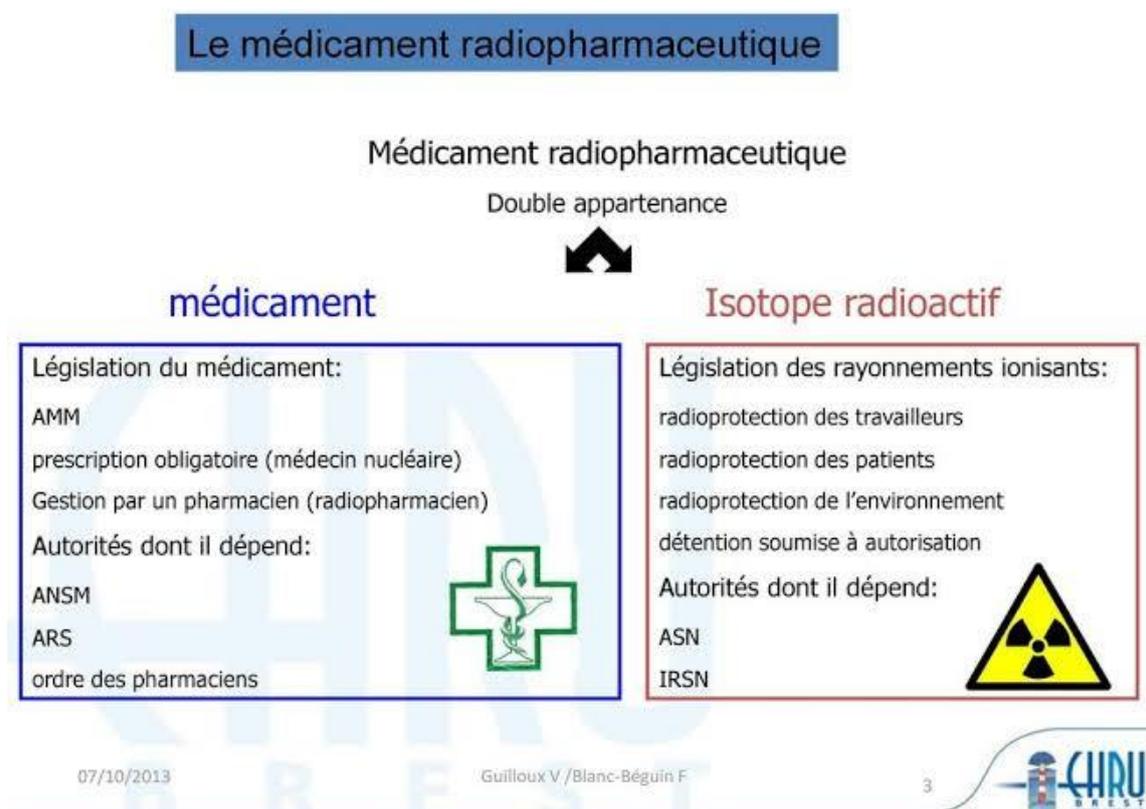


Schéma 3 : La double législation des médicaments radiopharmaceutiques (Guilloux V et Blanc-Béguin F 2013). ⁽⁶⁰⁾

III.2.3.1 Les radiopharmaceutiques et réglementations des médicaments

Au niveau communautaire, de nombreuses dispositions s'appliquent aux médicaments radiopharmaceutiques. Parmi ces documents, les plus importants sont :

- La Directive du Conseil européen n° 89/343/CEE du 3 mai 1989 qui a élargi le champ d'application des directives 65/65/CEE (modifiée par la directive 87/21/CEE) et 75/319/CEE (modifiée par la directive 83/570/CEE) relatives aux spécialités pharmaceutiques en prévoyant des dispositions complémentaires pour les radiopharmaceutiques. Elle rend obligatoire l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les spécialités radiopharmaceutiques.
- La Directive du Conseil n° 91/507/CEE, élargissant le champ d'application de la directive 75/318/CEE (modifiée par la directive 87/19/CEE). Elle décrit les normes analytiques, toxicologiques et cliniques applicables aux médicaments radiopharmaceutiques.

En France, ces textes ont été transposés dans la loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992, avec les conséquences suivantes :

- Les produits radiopharmaceutiques sont des médicaments. Leur production, leur vente, leur importation et leur exportation relèvent donc du monopole pharmaceutique (articles L. 511-1 et L. 512 CSP).
- La commercialisation de ces produits est soumise à une autorisation de mise sur le marché (article L.601 CSP) délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des autres produits de santé (ANSM).
- Leur préparation doit répondre aux exigences de la qualité pharmaceutique : ils doivent être fabriqués et exploités par des établissements pharmaceutiques (article L.596 CSP) et être conformes à la Pharmacopée européenne ou aux Pharmacopées nationales. Leur production doit respecter les dispositions générales des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), ainsi que celles des lignes directrices particulières concernant, notamment, la fabrication des médicaments stériles et des produits radiopharmaceutiques.
- Toute utilisation chez l'homme en dehors des indications autorisées est considérée comme

expérimentation clinique, soumise aux recommandations du guide de Bonnes Pratiques Cliniques et aux exigences requises par la loi Huriet.

- Les médicaments radiopharmaceutiques contenant de l'albumine plasmatique humaine doivent faire l'objet de la traçabilité prévue pour tous les médicaments dérivés du sang.
- Les radiopharmaceutiques, inscrits sur la liste I des substances vénéneuses, doivent suivre les dispositions réglementaires relatives à ces produits.

III.2.3.2 Les radiopharmaceutiques et réglementation des radioéléments

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

- La Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR.) ;
- Le Conseil des Communautés Européennes (Euratom) ;
- L'Agence Internationale pour l'Energie Atomique (AIEA) ;
- L'Agence pour l'Energie Nucléaire (AEN) ;
- L'organisme subsidiaire de l'OCDE (Organisme de Coopération et Développement Économique).

Et par des instances nationales telles que :

- Le Commissariat à l'Energie Atomique (CEA), comprenant un Service de Protection Radiologique (SPR) ;
- L'office de Protection contre les Rayonnements Ionisants (OPRI), anciennement Service Central de Protection contre les Rayonnements Ionisants ;
- La Commission Interministérielle des Radioéléments Artificiels (CIREA).

Les principes généraux de protection contre les rayonnements ionisants concernent l'homme dans son travail (protection des travailleurs) et dans sa vie privée (protection de l'environnement, transport des matières radioactives, protection des personnes soumises à des examens médicaux ... etc.).

III.2.4 Fabrication industrielle des radiopharmaceutiques

III.2.4.1 Les établissements de fabrications ⁽⁵⁸⁾

Conformément aux dispositions de l'article L.598 du code de la santé publique, l'autorisation préalable à l'ouverture des établissements pharmaceutiques se livrant à la fabrication et à l'exploitation des radiopharmaceutiques est délivrée par le Directeur Général de l'ANSM, après avis du Conseil Central de la section B de l'Ordre des pharmaciens et sur avis conforme de la CIREA.

L'avis de la CIREA est donné après vérification :

- De l'existence et des diplômes de la personne compétente en radioprotection, conformément à l'article R. 5112-2 du CSP ;
- De la surveillance médicale des personnes, ainsi que du port de films et de bagues dosimétriques mensuels ;
- De la conformité des locaux affectés à la manipulation des radioéléments artificiels, mentionnée dans l'autorisation de détenir et d'utiliser des radioéléments à des fins médicales, délivrée par le Ministre chargé de la Santé.

Les établissements produisant des radioéléments artificiels doivent en outre respecter les dispositions concernant les Installations Nucléaires de Base (INB), notamment :

- Une autorisation, délivrée par la Division de Sûreté des Installations Nucléaires, mentionnant le classement « INB » de l'établissement ;
- Une fabrication en enceinte de confinement blindée ;
- Une maîtrise des circuits des déchets et des rejets.

III.2.4.2 L'autorisation de mise sur le marché ⁽⁵⁸⁾

La fabrication des radiopharmaceutiques doit répondre aux exigences de qualité pharmaceutique requises pour tous les médicaments. En application de la directive 89/343/CEE, leur commercialisation est soumise à une autorisation de mise sur le marché (AMM), garantissant que les produits commercialisés ont été évalués par une autorité compétente et qu'ils sont conformes aux normes admises en matière de :

- Qualité : normes pharmaceutiques et analytiques (partie II du dossier d'AMM) ;
- Sécurité : normes toxicologiques et pharmacologiques (partie III du dossier) ;
- Efficacité : normes cliniques (partie IV du dossier).

Bien que la constitution générale du dossier d'AMM d'un médicament radiopharmaceutique soit analogue à celle des autres médicaments, quelques particularités concernent notamment le résumé des caractéristiques du produit, le conditionnement et l'étiquetage :

L'AMM (des générateurs de ^{99m}Tc par exemple) prévoit non pas un dosage, mais une « activité » exprimée en radioélément disponible à la date de calibration. Selon l'article R.5128-1 du CSP, « lorsque la demande d'AMM concerne un générateur, elle doit en outre comporter :

a) Une description générale du système ainsi qu'une description détaillée des composantes du système susceptibles d'affecter la composition ou la qualité de la préparation du radionucléide de filiation ;

b) Les caractéristiques qualitatives et quantitatives de l'éluât ou du sublimé. »

- **Le résumé des caractéristiques du produit** (article R. 5128-2) comporte un protocole de préparation très détaillé et prévoit une « notice utilisateur » destinée au radiopharmacien, s'ajoutant à la « notice patient » commune à tous les médicaments.
- **Le conditionnement des médicaments radiopharmaceutiques** est constitué obligatoirement par trois éléments : un flacon recouvert d'une capsule de sertissage constitue le conditionnement primaire. Ce flacon est placé dans un pot de plomb, lui-même conditionné dans une boîte métallique. Tous les éléments du conditionnement doivent comporter les mentions prévues pour l'étiquetage.
- **L'étiquetage du blindage de protection et du conditionnement primaire des médicaments contenant des radionucléides** doit être conforme aux dispositions de l'article R.5143-3.

« Article R.5143-3 : Pour les médicaments contenant des radionucléides, outre les mentions prévues à l'article R..5143, l'étiquetage du blindage de protection doit fournir toutes les explications relatives aux codes utilisés sur le flacon et indiquer, s'il y a lieu, la quantité totale

ou unitaire de radioactivité pour une heure et date données ainsi que le nombre de capsules ou, pour les liquides, le nombre de millilitres contenus dans le récipient.

L'étiquetage du conditionnement primaire doit comporter les renseignements suivants :

a) le nom ou le code du médicament, y compris le nom ou le symbole chimique du radionucléide ;

b) l'identification du lot et la date de péremption ;

c) le nom et l'adresse de l'entreprise exploitant le médicament ou le produit et, lorsque celle-ci ne fabrique pas le médicament ou le produit, le nom et l'adresse du fabricant ;

d) le symbole international de la radioactivité ;

e) la quantité totale ou unitaire de la radioactivité. »

Les médicaments radiopharmaceutiques étant le plus souvent utilisés par administration unique, ils ne sont pas soumis aux essais de mutagenèse et de tératogenèse prescrits dans les normes toxicologiques et pharmacologiques des médicaments.

L'évaluation des médicaments radiopharmaceutiques et l'AMM qui en découle intègrent les connaissances éventuelles liées aux radioéléments artificiels. De ce fait, l'AMM tient lieu d'autorisation au sens de l'article R. 5234.

III.2.4.3 La production et ses contraintes

III.2.4.3.1 Le personnel ⁽⁵⁸⁾

L'ensemble du personnel employé dans les zones de fabrication, y compris les personnes affectées au nettoyage et à la maintenance, doit recevoir une formation portant sur les bonnes pratiques de fabrication des médicaments stériles, avec des éléments d'hygiène et de microbiologie (lignes directrices particulières 1 (LDP.1)) ainsi qu'une formation complémentaire adaptée aux médicaments radiopharmaceutiques, comprenant des informations détaillées et des notions de radioprotection (LDP.2).

Les règles de propreté et d'hygiène du personnel doivent contribuer à éviter toute

contamination du produit.

- Les membres du personnel affectés à des opérations de fabrication des médicaments stériles doivent « signaler toute affection qui pourrait entraîner la dissémination de contaminants en nombre ou de types anormaux » (LDP.1). Les contrôles médicaux périodiques comprennent un suivi systématique des personnels exposés à la radioactivité.
- Les tenues doivent être adaptées à chaque classe de zone de travail, de façon à minimiser l'apport de contaminants dans les zones d'atmosphère contrôlée. Dans la zone où est effectué le conditionnement secondaire des radiopharmaceutiques, la tenue du personnel doit comporter des films, stylos et dosimètres.

III.2.4.3.2 Les locaux et le matériel ⁽⁵⁸⁾

Selon le guide des bonnes pratiques de fabrication, « *les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer* ». Les produits radioactifs doivent être stockés et manipulés dans des locaux séparés, spécifiquement adaptés à cet effet, conformément à la réglementation des radioéléments. Le matériel utilisé pour la fabrication des médicaments radiopharmaceutiques doit leur être réservé (LDP.2). Les produits injectables sont fabriqués dans des zones à atmosphère contrôlée. Dans ces zones, toutes les surfaces doivent être « *lisses, imperméables et sans fissures afin de réduire la libération ou l'accumulation de particules et de micro-organismes et de permettre l'usage répété de produits de nettoyage et, le cas échéant, de désinfectants* » (LDP.1). Les locaux ne doivent pas posséder de recoins difficiles à nettoyer.

La ligne directrice particulière relative à la fabrication des médicaments stériles précise que « *pendant la fabrication, une alimentation en air filtré doit maintenir en toutes circonstances une pression positive et une circulation d'air par rapport aux zones voisines de classe inférieure et balayer efficacement la zone* ». Cependant, la ligne directrice relative aux médicaments radiopharmaceutiques (LDP.2) prévoit la nécessité de réaliser les opérations de fabrication dans des zones en dépression, afin de retenir les particules radioactives. Ces exigences peuvent être satisfaites en utilisant des postes de travail totalement isolés, sous flux d'air laminaire filtré sur filtre à haute efficacité vis-à-vis des particules de l'air (HEPA).

Afin d'éviter la contamination de l'environnement par des particules radioactives, l'air extrait des zones de manipulation des produits radioactifs ne doit pas être recyclé (LDP.2).

III.2.4.3.3 La production ⁽⁵⁸⁾

Les médicaments radiopharmaceutiques doivent respecter les conditions de production communes à tous les médicaments. Ils présentent cependant des caractéristiques particulières qui nécessitent des adaptations technologiques en raison de leur nature radioactive et de leur mode d'utilisation : la faible durée de vie des produits, liée à la période physique des radioéléments qu'ils contiennent, conduit à une fréquence de fabrication hebdomadaire ou journalière, à des lots de taille restreinte (de 10 à 10 000 unités) et à une logistique de production répondant aux besoins des services de médecine nucléaire.

Deux modes de fabrications sont possibles, selon la nature des produits.

III.2.4.3.3.1 Les trousse

Ce sont des préparations stériles contenant une ou plusieurs molécules vectrices destinées à être marquées avec le radioélément choisi dans une préparation radiopharmaceutique.

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

Leurs contraintes de fabrication sont celles de tout médicament injectable stérile. Elles sont stérilisées le plus souvent par filtration stérilisante.

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

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

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

III.2.4.3.3.2 Les radiopharmaceutiques

Ils sont fabriqués dans des enceintes blindées situées dans des unités de fabrication appelées parfois « laboratoires actifs ». La production d'un médicament radiopharmaceutique prêt à l'emploi comprend plusieurs étapes : l'irradiation d'une cible et son traitement permettent d'obtenir une solution d'isotope radioactif. Divers procédés de purification (précipitations/purifications, extractions) sont mis en œuvre afin d'obtenir un produit radiochimique, à partir duquel la préparation du médicament est réalisée par dilution, répartition et stérilisation par autoclavage dans le conditionnement final.

Les contraintes liées à la durée de vie des produits nécessitent la mise en place d'un suivi logistique rigoureux, aussi bien pour l'approvisionnement en matières premières (pas de stock possible en raison de leur rapide décroissance radioactive), que pour toutes les étapes de la production, depuis la prise de commande jusqu'à l'expédition des colis : toutes les opérations doivent être effectuées en moins de 30 heures.

Ces contraintes ont, pour le fabricant, un certain nombre de conséquences :

- La nécessité d'identifier les besoins des utilisateurs au moyen d'un calendrier mensuel des expéditions ;
- Aucune rupture de stock n'étant acceptable, la nécessité de produire six jours sur sept entraîne des contraintes horaires pour le personnel qui doit faire preuve de souplesse ;
- La libération des lots doit être réalisée avant que tous les résultats des contrôles n'aient été obtenus, ce qui rend particulièrement importants la validation du procédé de fabrication et les contrôles en cours de fabrication.

Les matières premières radioactives provenant de fournisseurs extérieurs à l'établissement de fabrication arrivent directement dans l'enceinte de production, dans leur blindage. Elles ne passent pas en magasin et ne peuvent subir aucun contrôle avant la mise en fabrication. En conséquence, le système d'assurance qualité du fournisseur revêt une importance particulière et doit être validé.

A la fin de chaque fabrication, les déchets sont éliminés dans des cuves de stockage selon un plan d'élimination conforme aux exigences de la loi 91-1381 du 30 décembre 1991 relative aux recherches sur la gestion des déchets radioactifs.

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

- Soit par bombardement d'une cible stable par des particules d'énergie élevée dans des cyclotrons (à coût élevé) ou dans des réacteurs nucléaires (à coût faible et en grande quantité) ;
- Soit par transformation radioactive de radionucléides parent eux-mêmes dans des générateurs.

III.2.4.3.3.2.1 Les radionucléides produits au sein de réacteurs nucléaires

Un réacteur nucléaire est un dispositif dans lequel se produisent des réactions de fission nucléaire en chaîne, génératrices de neutrons.

Ces réactions se déroulent au cœur du réacteur, qui est constitué par des noyaux lourds fissiles, l'uranium 235 en général, et permettant d'obtenir des flux de neutrons de l'ordre de 10^{13} à 10^{14} de particules par seconde.

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

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

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

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

Exemple d'application : iode 131.

III.2.4.3.3.2.2 Les radionucléides produits par le cyclotron

Un cyclotron est un accélérateur électromagnétique de haute fréquence, qui délivre un faisceau de particules accélérées, électriquement chargées.

Ces particules sont introduites au centre d'une enceinte où règne un vide, décrivent une trajectoire en spirale depuis le centre jusqu'aux bords tandis que leur vitesse s'accroît et parcourent plusieurs tours avant d'être extraites de l'accélérateur.

Elles sont ensuite concentrées à l'aide d'éléments électromagnétiques, puis projetées à très grande vitesse sur une cible située à quelques mètres de l'accélérateur.

Ceci aboutit à des radionucléides présentant un excès de charges positives et sont le plus souvent émetteurs β^+ (positon), ou émetteur γ après capture électronique.

Exemple d'application : Fluor 18, Iode 123 ...

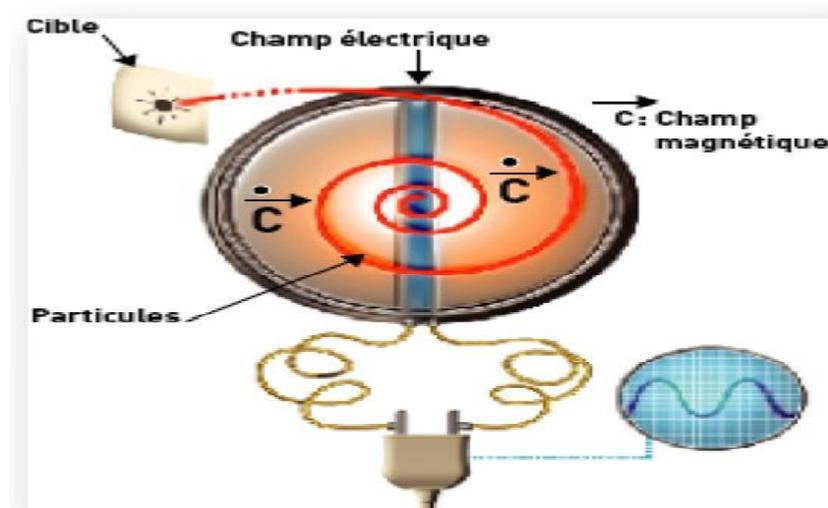


Figure 27 : Principe de fonctionnement du cyclotron. ⁽⁶²⁾

III.2.4.3.3.2.3 Générateur de radionucléides

Les générateurs utilisent en général le principe de filiation radioactive.

Chaque générateur contient un radionucléide père de demi-vie moyenne, obtenu par un réacteur ou un cyclotron et fixé sur une colonne chromatographique.

Ce radionucléide père permet de produire par décroissance un radionucléide fils de demi-vie courte et qui a peu d'affinité pour le support.

Le radionucléide fils est élué au moment de l'usage par passage d'une solution aqueuse stérile. L'éluât est alors récupéré dans un flacon d'éluion sous vide.

Exemple d'application : Générateur molybdène-99/technétium-99m.

Le générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ est constitué par une colonne d'alumine sur laquelle est adsorbé très fortement le molybdate polymérisé [$(^{99}\text{Mo}_7, \text{O}_{24})_6^-$]. Après la désintégration, le pertechnétate (TcO_4^-) formé se désolidarise du polymère et peut être facilement élué de la colonne par une solution aqueuse stérile de chlorure de sodium (0.9%) alors que les polymères de l'ion molybdate sont retenus sur la colonne. Ce système stérile est protégé par du plomb pour la radioprotection.

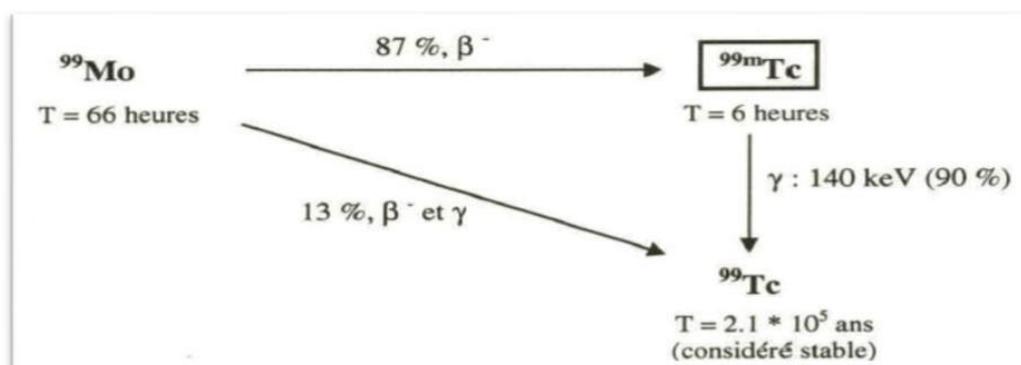


Schéma 4 : Désintégration de molybdène-99 en technétium. ⁽⁵⁹⁾



Figure 28 : Représentation schématique du générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. ⁽⁶³⁾

III.2.4.4 Le contrôle qualité et la libération des produits ⁽⁵⁸⁾

Le contrôle de qualité a pour but de vérifier que le lot de produit fini a une qualité conforme aux exigences prévues dans son autorisation de mise sur le marché.

Les contrôles d'un médicament radiopharmaceutique sont réalisés conformément aux essais décrits dans les monographies de la Pharmacopée européenne, notamment dans la monographie « préparations radiopharmaceutiques ». Ces essais comprennent :

- **Des contrôles physico-chimiques** : pH, identité, couleur, limpidité, teneur en principe actif, pureté radiochimique ;
- **Des contrôles radio métrologiques** : pureté radio nucléidique et concentration radioactive ;
- **Des contrôles biologiques** : stérilité, endotoxines bactériennes, absence de toxicité anormale.

Pour la plupart des produits, seuls les résultats des tests de stérilité et de toxicité anormale ne sont obtenus qu'après libération du lot, en raison de la nécessité d'expédier les produits radioactifs très rapidement après leur fabrication. Une procédure doit décrire les mesures à prendre si des résultats de contrôles se révèlent non satisfaisants après l'expédition.

Partie Pratique

Le circuit des médicaments radio- pharmaceutiques

Le circuit des médicaments radiopharmaceutiques

I Introduction

Le circuit du médicament radiopharmaceutique est semblable à celui d'un médicament classique, complexifié par les dispositions particulières applicables aux radionucléides. Il doit être organisé sur un modèle de dispensation et non pas d'une simple distribution dont la maîtrise des différentes étapes doit être respectée par un ordre spécial.

Le circuit du médicament radiopharmaceutique recouvre deux circuits distincts et interconnectés. Le premier circuit est clinique. Il concerne la prise en charge médicamenteuse du patient hospitalisé et il inclut les phases de prescription, de dispensation et d'administration. Le second circuit est logistique, il traite le médicament radiopharmaceutique en tant que produit. Il s'étend de l'achat à la délivrance, en passant par la gestion des stocks, la préparation et le transport.

Le circuit du médicament radiopharmaceutique est un acheminement complexe constitué d'étapes sensibles et s'il n'est pas bien décrit et maîtrisé, il constitue une source d'erreurs médicamenteuses et d'irradiation inutile du patient, du professionnel de santé et de l'environnement.

II Présentation du service de médecine nucléaire de l'HCA

II.1 Organisation

II.1.1 Conception architecturale et aménagement du service

Pour des questions de radioprotection l'aménagement du service fait ressortir deux grandes parties (zones) : la zone froide qui est accessible au public et la zone réglementée (dite chaude) qui est accessible au personnel qui a déjà reçu une formation, des moyens de protection et un dosimètre.

II.1.1.1 La zone froide ou zone surveillée

Elle comprend :

- Une salle d'attente du public avec un bureau d'accueil.
- Secrétariat ; là où les patients déposent leur dossier médical.
- Des bureaux et des salles pour le personnel.
- Des toilettes.
- Une salle de cours.
- La chambre froide pour les réactifs (in vitro).

II.1.1.2 La zone chaude ou zone contrôlée

Elle comprend :

- Deux (2) salles de gamma caméra prolongées par des salles de console.
- Le laboratoire chaud qui est la salle de préparation.
- Une salle d'injection.
- Une salle d'attente des patients injectés.
- Une salle de stockage des déchets radioactifs.
- Une salle d'épreuve d'effort pour les scintigraphies myocardiques.
- Des toilettes pour les patients injectés.
- Une salle de consultation pour la thyroïde.
- Une salle d'échographie.
- 4 chambres individuelles d'hospitalisation d'irathérapie avec leurs toilettes.
- Un laboratoire de radio immunologie.

II.1.2 Le personnel

Le personnel du service de médecine nucléaire de l'HCA est composé principalement de médecins spécialistes en médecine nucléaire, des médecins résidents en médecine nucléaire, de radio physiciens, de techniciens manipulateurs, d'infirmiers et de secrétaires.

II.2 Les activités du service de médecine nucléaire de l'HCA

Le service de médecine nucléaire de l'HCA accueille environ une cinquantaine de patients par jour à des fins diagnostiques (examens scintigraphiques) qui représentent 90% de l'activité et 10% à des fins thérapeutique (l'iratherapie...etc.).

II.2.1 Les actes diagnostiques

II.2.1.1 les examens scintigraphiques

La « scintigraphie » vient du mot latin « scintillare » qui signifie « scintiller, briller », dans cet examen, c'est le patient qui émet des rayonnements provenant d'un produit radiopharmaceutique qui est composé par :

- Un marqueur : un radioisotope qui est en général le technétium 99.
- Le vecteur : une molécule non radioactive à marquer (trousse).

Ces rayonnements sont captés par les caméras.

La gamma caméra est un appareil qui reçoit les rayons gamma et qui dispose de tête de détection qui a son tour va amplifier ce minuscule phénomène d'émission sous la forme d'un signal électrique qui pourra être détecté.

La tête de détection d'une gamma-caméra comprend :

- Un collimateur ;
- Un cristal scintillateur ;
- Un réseau de photomultiplicateurs ;
- Une électronique de détection et de positionnement.

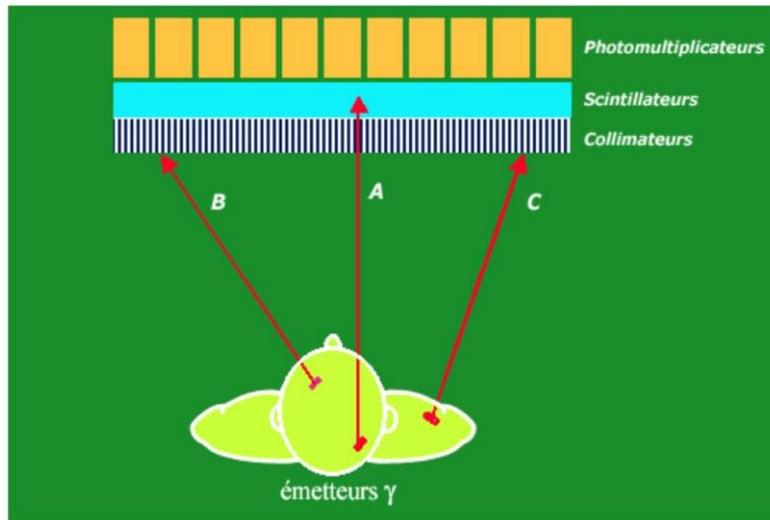


Figure 29 : Principe de détection d'une gamma-caméra. ⁽⁶⁴⁾

II.2.1.2 Les différents examens scintigraphiques réalisés à l'HCA

- **La scintigraphie pulmonaire**

Cet examen permet la recherche d'embolie pulmonaire principalement ; une perfusion aux macroagrégats d'albumine humaine (MAA) marqués au Tc-99m ; il fait partie des rares examens d'urgence en médecine nucléaire.

- **La scintigraphie osseuse**

La scintigraphie osseuse est indiquée dans :

- La recherche de fractures ;
- L'exploration d'une douleur aux articulations ;
- La recherche d'une infection osseuse ;
- La recherche de certains cancers et de leurs métastases. Il permet aussi de mieux analyser l'évolution sous traitement (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie ...etc.).

Cet examen d'imagerie nécessite l'injection du méthylène diphosphonate couplé au technétium 99 tel que l'oxidronate de sodium (hydroxyde méthylène diphosphonate de sodium,) qui est beaucoup utilisé.

Ces biphosphonates possèdent une affinité particulière pour l'os surtout pour les zones à activité ostéoblastique accrue.

- **La scintigraphie rénale**

La scintigraphie rénale au succimère (ou acide dimercaptosuccinique – DMSA- DTPA) marqué au technétium 99, en complément des autres examens (échographie, scanner...etc.), permet l'exploration de certaines pathologies rénales comme :

- Infection urinaire haute (pyélonéphrite aiguë).
- Rechercher les séquelles des infections rénales à répétition.
- Malformations ou emplacement anormal du rein.

- **La scintigraphie cardiaque**

La scintigraphie myocardique permet le diagnostic et la localisation d'un infarctus du myocarde ou d'autres pathologies coronaires. Les MRP utilisés sont principalement le MIBI ^{99m}Tc.

Ce MRP se fixe au niveau de la cellule myocardique et permet l'évaluation de l'état et de l'irrigation du muscle cardiaque.

- **La scintigraphie thyroïdienne**

La scintigraphie de la glande thyroïdienne est utilisée pour diagnostiquer des anomalies de fonctionnement de la thyroïde. Elle représente la majorité des explorations endocriniennes de médecine nucléaire.

Le MRP utilisé est l'Iode 123. Il est capté par la glande thyroïde.

- **La scintigraphie parathyroïdienne**

Après une confirmation d'une hyperthyroïdie (taux élevé de l'hormone PTH et/ou calcium). La scintigraphie parathyroïdienne permet de :

- Déterminer la situation et le nombre des glandes parathyroïdes hyperactives et les adénomes (tumeurs bénignes).
- Met à la disposition du chirurgien l'information importante pour l'exérèse d'un adénome parathyroïdien.

Le traceur de choix est ^{99m}Tc -MIB.

- **La scintigraphie cérébrale**

La scintigraphie cérébrale a pour indication principale la détection des maladies neuro-dégénératives comme la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer.

Les traceurs utilisés sont principalement l'HMPAO ou le Biscate (Neurolite®). Il s'agit d'une scintigraphie de perfusion à la recherche des anomalies de perfusion régionale cérébrale.

Au service de médecine nucléaire de l'HCA c'est ^{99m}Tc -HMPAO qui est utilisé.

- **La scintigraphie ophtalmique**
- **La scintigraphie biliaire**
- **La scintigraphie gastrique**
- **La scintigraphie œsophagienne**
- **La scintigraphie de la vessie**
- **La scintigraphie surrénale**
- **La scintigraphie lymphatique**

II.2.2 Quelques actes thérapeutiques

II.2.2.1 L'irathérapie ou le traitement par l'iode radioactif (iode 131)

Le traitement à l'iode 131 consiste en l'ingestion d'une gélule d'Iode 131 pour le traitement de pathologies thyroïdiennes. On distingue deux types d'irathérapie (traitement à l'iode radioactif) :

- Le traitement des pathologies bénignes de la thyroïde comme les hyperthyroïdies (maladie de Basedow, nodule toxique, goitre multinodulaire toxique ...etc.)
- Le traitement des pathologies malignes de la thyroïde comme les cancers différenciés de la thyroïde.

II.2.2.2 Synoviorthèse par le Citrate d'yttrium (⁹⁰Y), Sulfure de rhénium (¹⁸⁶Re)

Elle consiste en une injection intra-articulaire d'une substance ayant pour but de détruire une synoviale (membrane tapissant l'intérieur de la capsule des articulations mobiles) pathologique.

Une synoviorthèse se pratique lorsqu'une synoviale est enflammée du fait d'une arthrite ; cette technique fait notamment partie du traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

II.2.2.3 Traitement du craniopharyngiome par Y⁹⁰/Re

Le craniopharyngiome est formé de nombreux kystes, on peut administrer une radiothérapie directement à la tumeur en insérant une substance radioactive, comme l'yttrium-90 dans les kystes. On parle alors de radiothérapie intrakystique. La tumeur reçoit la plus grande partie de la radiation et le tissu qui l'entoure est habituellement épargné.

Chez les enfants âgés de moins de 3 ans, la radiothérapie peut endommager les cellules cérébrales en développement. Dans ce cas-là, les médecins tentent de retarder la radiothérapie jusqu'à ce que l'enfant soit plus âgé.

II.2.2.4 Traitement des méta-osseuses par le Samarium-153

L'administration de radio-isotopes à affinité pour l'os, pour traiter les douleurs parfois intolérables de certaines métastases osseuses est possible avec du Quadramet (Cs) avec une dose de 0.8-1 mCi/Kg, qui varie selon le poids des patients. Le médicament peut être utilisé pour traiter les métastases osseuses quelle que soit leur origine. Un effet antalgique est obtenu dans 70 % des cas avec 30 % de résultats complets. Cela se produit en 8 à 15 jours et l'effet peut persister pendant 6 mois, et parfois plus. Ce traitement est appliqué dans le service de médecine nucléaire sans hospitalisation. Le patient doit rester 6 heures dans le service, pour permettre de collecter les urines contaminées par la radioactivité. L'intérêt de la méthode est de pouvoir traiter tous les sites osseux douloureux en une seule fois.

II.2.2.5 Traitement des kystes intracrâniens

Ça se fait selon les données les données suivantes : Âge, volume du kyste, dose à injecter.

III Les médicaments radiopharmaceutiques utilisés à l'HCA

III.1 Le générateur de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

Le générateur de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ est un dispositif qui permet d'obtenir le $^{99\text{m}}\text{Tc}$, utilisé pour la préparation de nombreux MRP.

L'intérêt de ce dispositif est de produire in situ un radionucléide de période courte et d'intérêt clinique. Le principe réside dans la désintégration d'un nucléide parent, le ^{99}Mo en un nucléide fils, le $^{99\text{m}}\text{Tc}$, également radioactif mais de période plus courte (6 heures contre 66 heures). Le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ est recueilli par élution, « technique consistant à récupérer ce dernier issu de la désintégration du ^{99}Mo , par passage d'une solution aqueuse de chlorure de sodium à 9 % sur une colonne d'alumine » sur laquelle est adsorbé le ^{99}Mo , l'activité de l'éluat recueilli est alors mesurée à l'activimètre.

Cet éluât est du pertechnétate de sodium (TcO_4), il est indiqué :

- Dans les scintigraphies de la thyroïde, des glandes salivaires, de l'estomac, du cerveau et des canaux lacrymaux ;
- Dans le radiomarquage de diverses troussees froides comme le DMSA pour la réalisation de scintigraphies également.

Le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ est le principal radio-isotope utilisé en médecine nucléaire de diagnostic (70% de toutes les procédures de diagnostic par radio-isotope). Au service de médecine nucléaire de l'HCA, un générateur de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ est reçu chaque début de semaine pour servir pour toute la semaine.

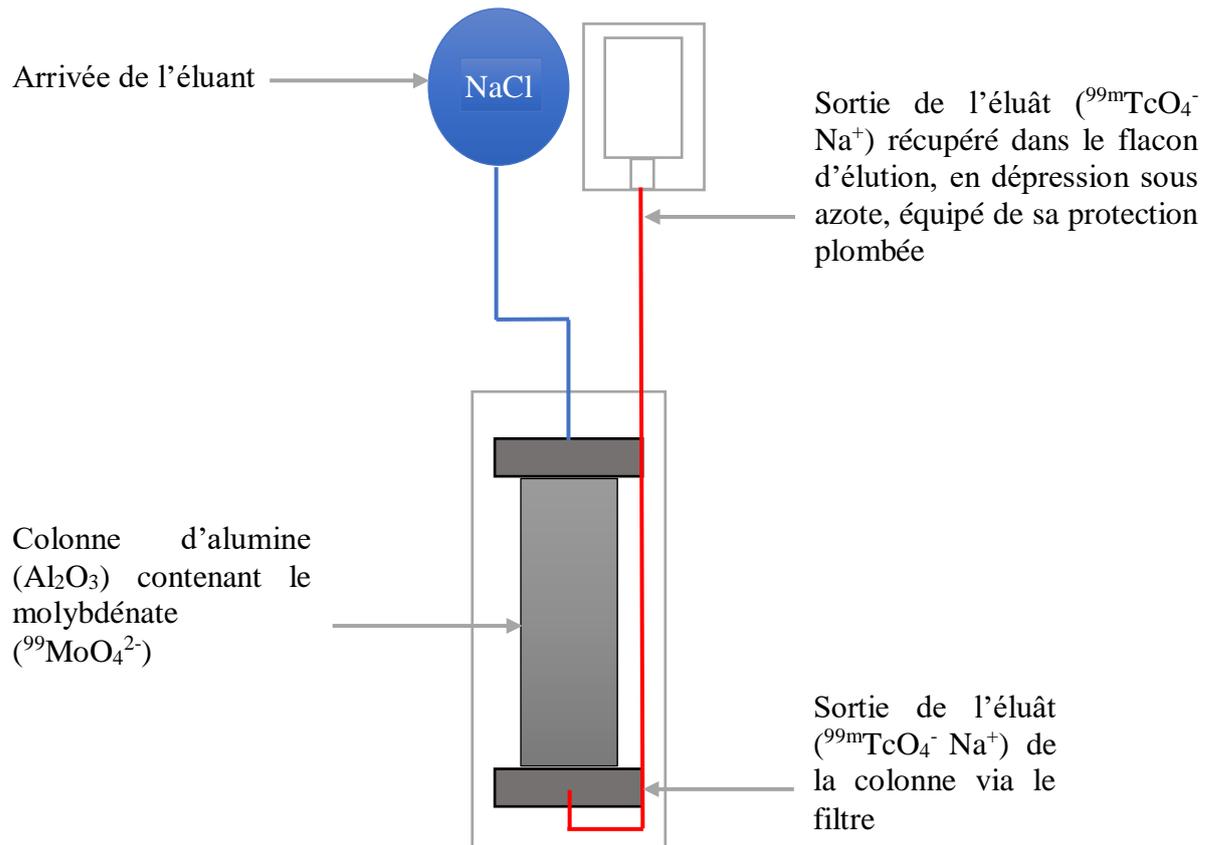


Schéma 5 : Schéma expliquant les différents composants du générateur $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$.

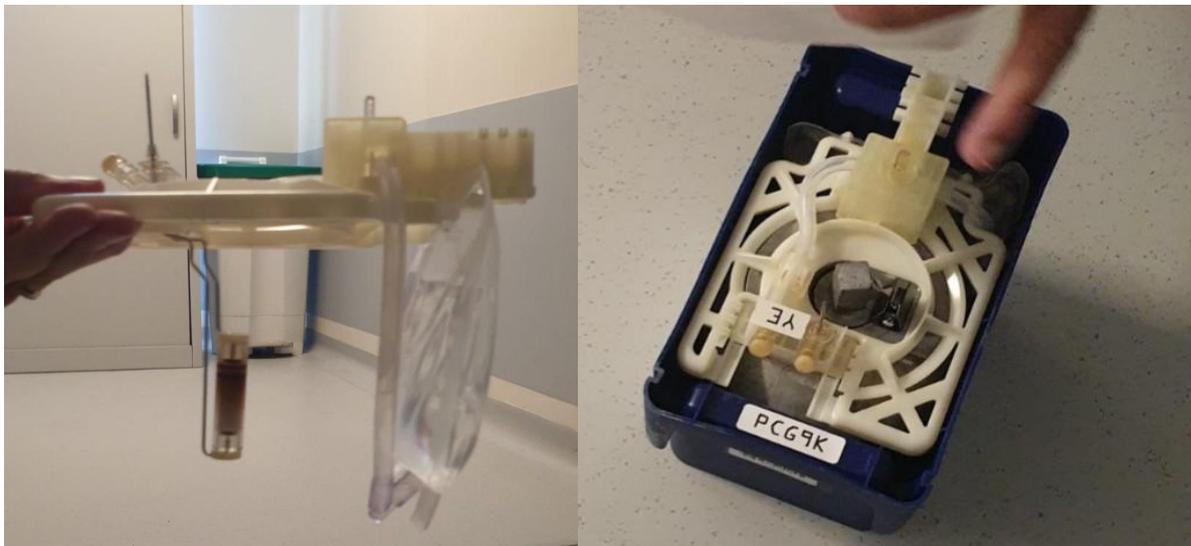


Figure 30 : Les différents composants du générateur du technétium $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$.

III.2 L'iode 131 (¹³¹I)

L'iode 131 (¹³¹I) est un radio-isotope d'intérêt majeur en médecine nucléaire, c'est le radio-isotope le plus connu et le plus utilisé en radiothérapie. Il a une période de 8,02 jours. Il émet des rayonnements bêta moins (β^-) avec une énergie maximale de 606 keV ainsi que des rayonnements X et gamma avec une raie principale à 364 keV.

L'¹³¹I est utilisé dans le traitement du cas d'hyperthyroïdie. Le service de médecine nucléaire de l'HCA dispose de quatre chambres plombées individuelles radio-protégées avec leur toilette chaude liée à des cuves de décontamination. La gélule d'iode toujours dans son conteneur en plomb est donnée au patient qui va l'avaler avec un grand verre d'eau. Le patient est gardé dans des chambres radio-protégées pendant trois (03) jours ou plus pour des questions de radioprotection.

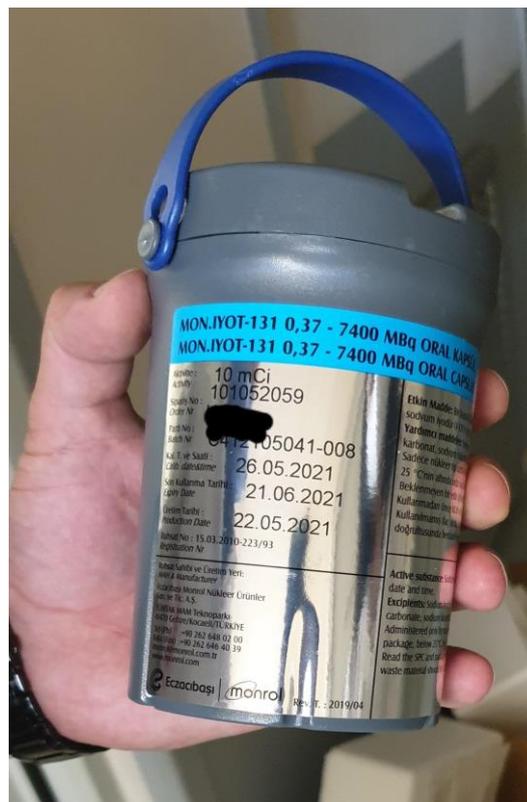


Figure 31 : Gélule d'iode 131 dans son conteneur plombé.

III.3 Le MIBG

L'ioberguane, connu aussi sous le nom de méta-iodo-benzyl-guanidine ou MIBG est un médicament radioactif qui a la particularité d'émettre des rayonnements utilisés en diagnostic mais également pour le traitement des tumeurs telles que le phéochromocytome, le neuroblastome, les tumeurs carcinoïdes et le cancer médullaire de la thyroïde. La MIBG, à dose thérapeutique, permet une irradiation ciblée de ces tumeurs. L'administration de la MIBG se fait par une lente injection intraveineuse le jour de l'hospitalisation.

III.4 Le norcholesterol iodé (^{131}I)

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Ce produit est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant de plus d'un mois pour l'exploration du tissu hyperfonctionnel surrénalien.

En général avant la réalisation de la scintigraphie, les propriétés morphologiques des glandes surrénales (situation, taille) sont étudiées par tomодensitométrie et par échographie. De même, le diagnostic du dysfonctionnement surrénalien (hypercorticisme, hyperaldostéronisme ou hyperandrogénisme) est établi au vu des résultats des dosages hormonaux. La scintigraphie permet de préciser la localisation du tissu hyperfonctionnel (hyperplasie diffuse ou adénome).

III.5 Citrate de gallium (^{67}Ga)

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

La scintigraphie au gallium-67 ne doit être utilisée que lorsque la tomographie par émission de positons au fludésoxyglucose (^{18}F) (TEP – FDG) n'est pas accessible.

- **Imagerie non spécifique et/ou localisation des tumeurs**

La scintigraphie au citrate de gallium (^{67}Ga) peut être utilisée en association avec d'autres techniques d'imagerie en vue du diagnostic, de la définition du stade et de la prise en charge ultérieure de lymphomes malins tels que les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens. Elle peut être utilisée pour évaluer la réponse à la chimiothérapie.

- **Localisation de lésions inflammatoires**

La scintigraphie au citrate de gallium (^{67}Ga) peut être utilisée pour le diagnostic de certaines pathologies inflammatoires, notamment celles affectant le tissu pulmonaire telles que la sarcoïdose.

Lors de la sarcoïdose et des pneumopathies interstitielles, l'intensité de la fixation dépend de la gravité de la maladie.

La scintigraphie au citrate de gallium (^{67}Ga) peut contribuer à mettre en évidence et/ou préciser la localisation de lésions inflammatoires extra-pulmonaires telles que les adénopathies tuberculeuses. Elle peut également être utilisée dans le cadre du bilan d'une fièvre d'étiologie indéterminée. Cette technique ne fournit que des données non spécifiques concernant les foyers inflammatoires au sein de l'organisme. Des biopsies ou d'autres techniques d'imagerie sont nécessaires pour confirmer et compléter l'information.

III.6 Samarium (^{153}Sm)

Le samarium (^{153}Sm) ou le xidronam pentasodium est commercialisé sous le nom de Quadramet, il est utilisé pour traiter la douleur dans les cancers osseux.

Le Quadramet agit au niveau des lésions osseuses, ce qui permet une action palliative vis-à-vis des douleurs osseuses.

III.7 Sulfure de rhénium (^{186}Re)

Ce médicament est indiqué chez l'adulte dans le traitement des arthrites inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde et l'arthropathie hémophilique, lors des poussées inflammatoires au niveau des articulations de l'épaule, du coude, du poignet, de la cheville et de la hanche.

III.8 Chlorure de thallium (^{201}Tl)

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Le chlorure de thallium (^{201}Tl) est indiqué chez l'adulte pour la scintigraphie du myocarde pour l'évaluation de la perfusion coronarienne et de la viabilité cellulaire en cas de cardiopathie ischémique, de

cardiomyopathie, de myocardite, de contusion du myocarde ou d'atteinte cardiaque secondaire.

III.9 Citrate d'yttrium (⁹⁰Y)

Il est indiqué dans la radiothérapie interne de l'hypertrophie de la synoviale du genou (synoviorthèse), principalement dans le cas des mono- ou des oligo-arthrites chroniques et, en particulier, de la polyarthrite rhumatoïde.

Tableau 9 : Les radionucléides utilisés dans le service médecine nucléaire de l'HCA selon leurs utilisations.

Diagnostic in vivo	Diagnostic in vitro	Thérapie	Recherche
Iode 131	Iode 125	Iode 131	Iode 131
Gallium 67		Rhénium 186	Iode 125
Thallium 201		Yttrium 90	Gallium 67
Indium 111		Samarium 153	Thallium 201
Technétium 99			Indium 111
			Rhénium 186
			Yttrium 90
			Samarium 153

III.10 Les troussees froides

Une trousse est un produit pharmaceutique non radioactif se présentant sous la forme de lyophilisat, stérile et apyrogène. Elle est constituée du vecteur qui est le principe actif et éventuellement d'un réducteur (un sel d'étain comme le SnCl₂) pour les marquages par le ^{99m}Tc. Il peut également contenir d'autres adjuvants comme des antioxydants ou des agents gonflants. Le vecteur peut être une hormone, un anticorps, un peptide ou autre particule. La trousse est marquée par un radionucléide pour devenir un MRP. Le rôle du vecteur étant de

transporter et de conduire le radionucléide au niveau du site à explorer ou à traiter. C'est pour cela que chaque vecteur est spécifique d'un organe.

Quelques exemples :

- Oxidronate HMDP pour la scintigraphie osseuse ;
- Acide Dimercaptosuccinique (DMSA) pour les scintigraphies rénales ;
- MétoxyIsobutylIsonitril (MIBI) pour les scintigraphies de perfusion myocardiques et les scintigraphies de parathyroïdes ;
- Macroagrégats d'albumine humaine (MAA) pour les scintigraphies pulmonaires de perfusion ;
- L'hexa Méthyl propylène amine oxime (HMPAO) pour les scintigraphies cérébrales de perfusion.

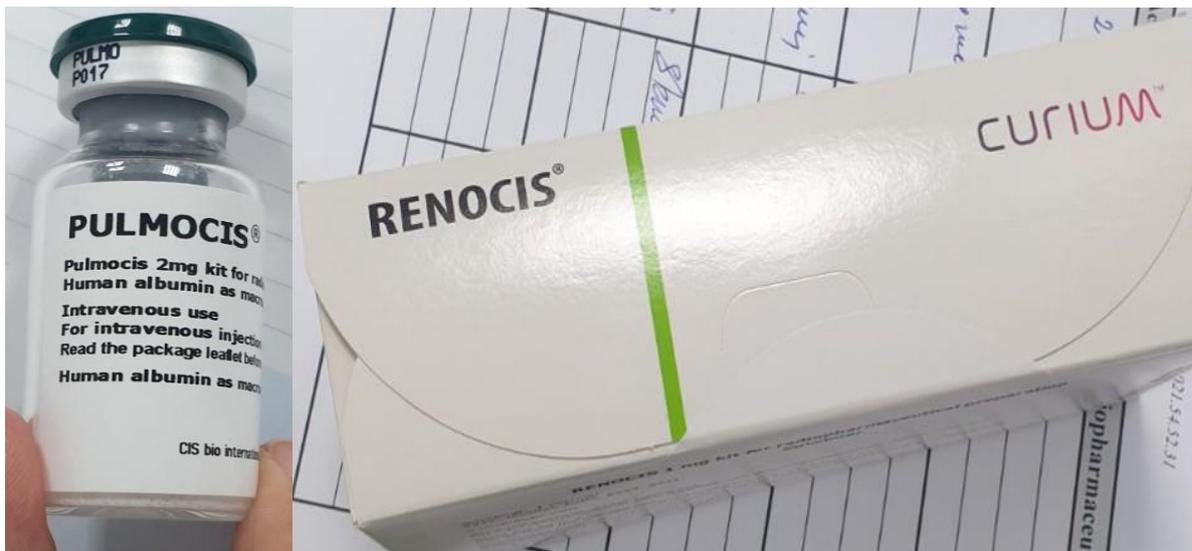


Figure 32 : Exemple de deux troussees froides PULMOCIS et RENOCIS.

IV Le circuit du médicament radiopharmaceutique à l'HCA

L'ensemble du circuit des produits radiopharmaceutiques, en tenant compte de leur particularité, doit permettre de dispenser « le bon médicament radiopharmaceutique, au bon moment, au bon patient dans des conditions optimales de sécurité et de gestion des coûts ».

Nous exposerons ainsi les spécificités dans chacune des étapes du circuit du médicament radiopharmaceutique.

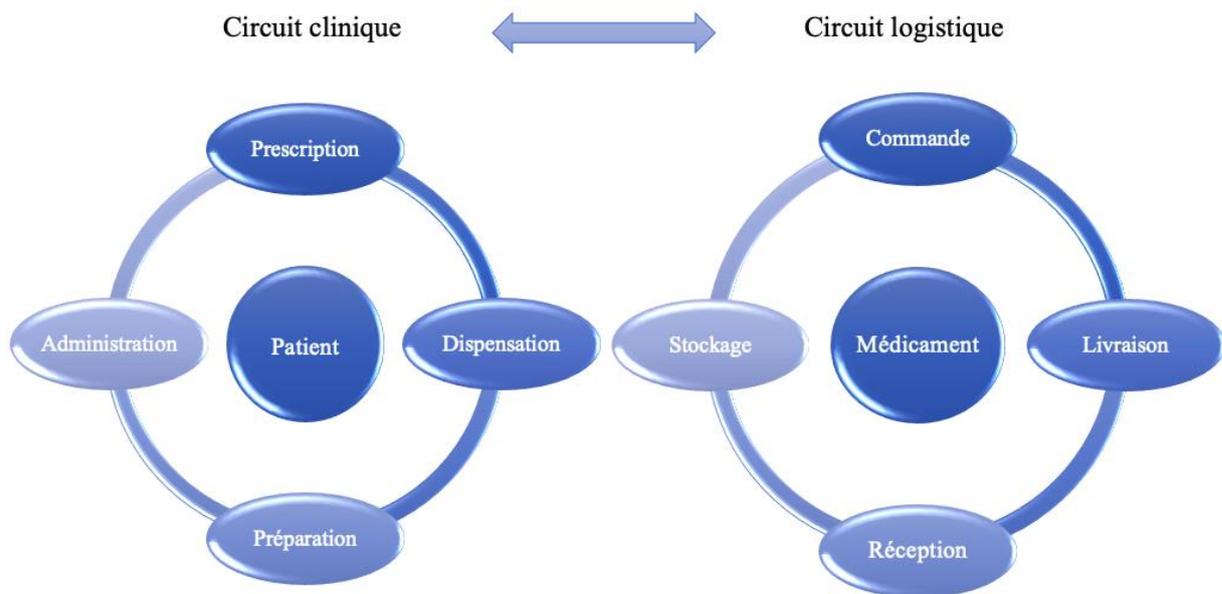


Schéma 6 : Les deux circuits du médicament dépendent l'un de l'autre.

IV.1 Le circuit logistique du médicament radiopharmaceutique

IV.1.1 La commande des MRP

IV.1.1.1 Pour les médicaments radio-pharmaceutiques

Les commandes sont réalisées en 3 étapes entre le fournisseur et le service :

1- la première étape : dépend du calendrier de marquage/production donné par le fournisseur

: Actuellement le marché des MRP est dominé par 5 fournisseurs essentielles :

- **Curium pharma** : née en 2017 de la fusion de Mallinkrodt (Pays bas) et **Cis Bio international** : Société française.
- **Eczacibasi-Monrol** : société turque.
- **Polatom – Levalis** : Société polonaise.
- **Beckman Coulter**
- **Général Électrique GE Healthcare.**

Avant chaque commande il faut consulter le calendrier de marquage/production voir en **annexe 1** un exemple, chaque fournisseur a son propre calendrier de production.

Ce dernier comprend les informations suivantes :

- La description du produit et sa DCI.
- La référence (nom donné par le fournisseur).
- Une date de délai de commande.
- Date de production.
- Date de fin de production.
- Date d'expiration du produit.
- Date de calibration.

2- La deuxième étape : dépend du programme de l'activité du service :

- Pour les scintigraphies :
 - Des examens hebdomadaires :
 - Dimanche et lundi pour les scintigraphie osseuse (90%) et rénal (10%).
 - Mardi, mercredi et jeudi pour les scintigraphie myocardique (90%) et parathyroïde (10%)
 - Des examens mensuels : comme la scintigraphie cérébrale
 - Des examens semestriels ou annuels : qui sont réalisés selon la demande des patients.
- Pour la thérapie :
 - IRA thérapie : lundi.
 - Samarium : mercredi.
 - Y⁹⁰/Re : Dimanche.
 - MIBG : lundi.

3- La troisième étape : Le radio-physicien prépare le bon de commande en fonction des deux programmes précédents, prenant en compte la date de calibration des médicaments radio-pharmaceutiques avec la date du traitement des patients pour savoir s'il fait la commande soit : sur calibrée (+), soit sous calibrée (-), pour objectifs d'adapter l'activité reçue à l'activité nécessaire et payer juste l'activité nécessaire, donc ne pas mettre en déchets et gérer de surplus d'activités. **Le tableau** ci-dessous représente le programme.

Exemple : on prend l'exemple du samarium qui est dans le tableau : on aura une injection pour le mercredi de (80 mCi) ; et notre radionucléide est calibré pour le jeudi à (60 mCi), du coup le mercredi il est sur calibré (+) à (80 mCi) qui est la dose souhaitée donc l'injection se fera le mercredi à (80 mCi).

Le bon de commande est ensuite signé par le chef de service de médecine nucléaire et le pharmacien responsable de la pharmacie centrale de l'HCA.

Tableau 10 : Exemple du programme de certains radionucléides utilisés pour les actes thérapeutiques en fonction de la date de calibration et le jour du traitement.

	Calibration	Traitement	Livraison
Y ⁹⁰/Re	Samedi -	Dimanche	Dimanche
Samarium	Jeudi +	Mercredi	Mercredi
Iode	Mardi +	Lundi	Dimanche
MIBG	Mardi +	Lundi	Dimanche

Remarque : Pour les générateurs de molybdène-technétium (⁹⁹Mo^{99m}Tc) un abonnement annuel avec livraison chaque dimanche pour installation et utilisation immédiates.

IV.1.1.2 Pour les trousse

La commande des trousse (produits non radioactifs) pour les scintigraphies, sont passées de manière ponctuelle en fonction des besoins.

IV.1.1.3 Pour les réactifs

Les réactifs pour le radioimmunodosage : en fonction des prélèvements des patients.

La commande se fait aussi en fonction d'un calendrier de marquage.

Note : ce calendrier de marquage ne contient pas de date de calibration car ils ne sont pas des radionucléides.

IV.1.2 La livraison et la réception

IV.1.2.1 La livraison

L'acheminement des médicaments radio-pharmaceutiques doit respecter l'indice de transport qui doit être inférieur à 10 ; ils sont récupérés de l'aéroport par une personne compétente en radioprotection qui va vérifier le bon de livraison et les colis avec un radiamètre (vérification de l'activité et voir s'il y a des fuites) ; elle accuse réception avec le transit.

Les médicaments radio-pharmaceutiques sont ensuite acheminés au service par un véhicule blindé adéquat doté par des espaces de chargement rayonné pour immobiliser les colis commandés ; ce véhicule doit être bien fermé, condamné et aussi escorté.

IV.1.2.2 La réception

La réception est effectuée par le radio-physicien. À son arrivée, le manipulateur déballe les colis reçus et il effectue un contrôle entre la commande, les produits reçus et les bons de livraison ainsi qu'une vérification de l'étiquetage, date de livraison et les dates de péremption surtout pour les trousseaux froids. Le contrat du marché stipule généralement que les trousseaux froids doivent être livrés avec une date de péremption supérieure à six (6) mois et la date de calibration pour les médicaments radiopharmaceutique.

La livraison se fait selon un programme précis, comme pour le générateur de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, elle est faite chaque dimanche matin au service de médecine nucléaire.

Le radio-physicien note les informations suivantes dans le registre de gestion des produits radio-pharmaceutique pour la traçabilité et la bonne gestion des produits :

- Numéro de visa d'importation ;
- Référence de commande ;
- Numéro d'expédition ;
- Le numéro LTA (lettre de transport aérien) ;
- Nombre de colis ;
- Le poids brut ;
- Le nom du fournisseur ;

- Le numéro de facture ;
- Le nom du médicament ;
- La quantité ;
- Le numéro de lot ;
- La date de commande ;
- La date de réception.

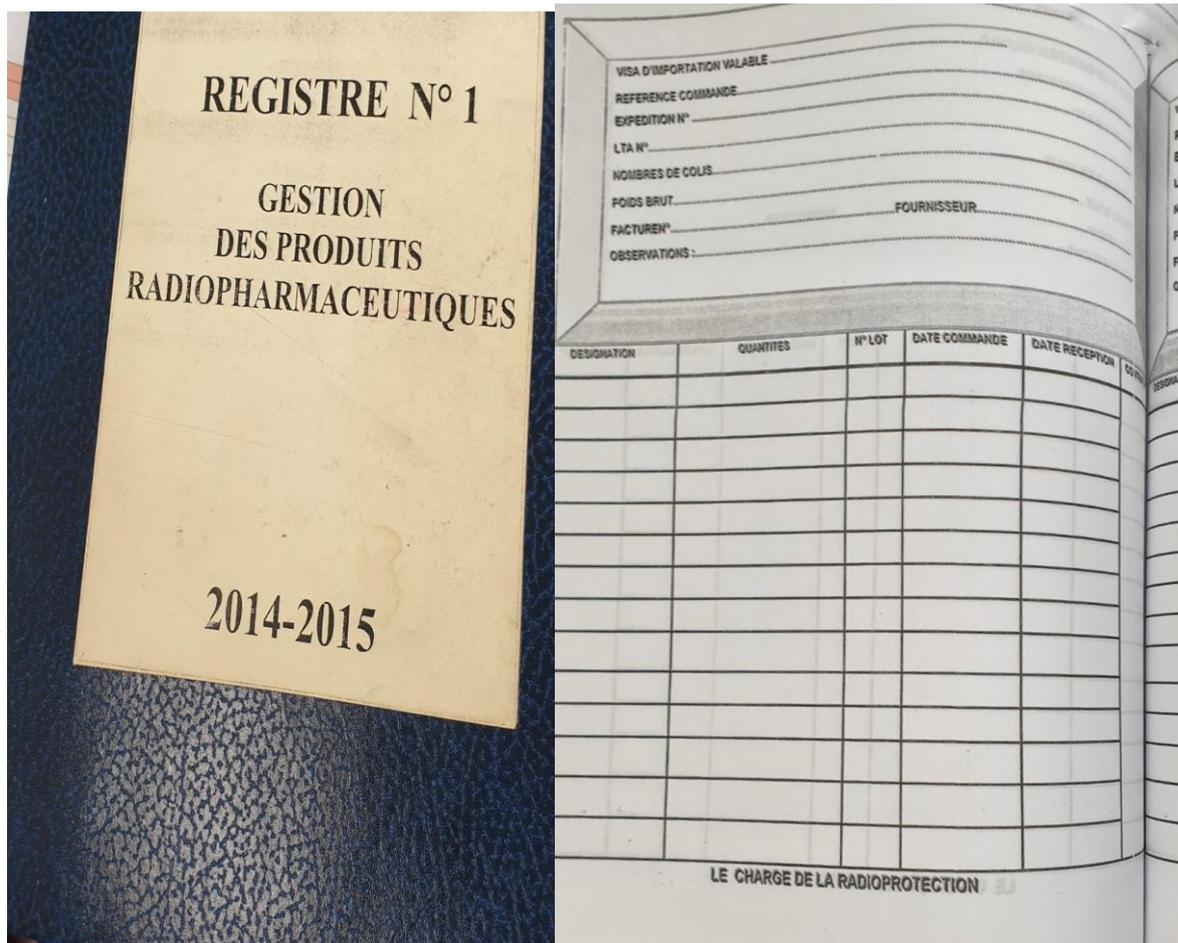


Figure 33 : Le registre des gestions de produits radiopharmaceutiques.

IV.1.2.3 Le stockage

Les troussees froides sont livrées et réceptionnées dans le service de médecine nucléaire ; elles sont stockées dans un réfrigérateur entre 2° et 8°C. Les règles de bonne gestion des médicaments sont applicables pour constituer les quantités à stocker afin d'éviter les péremptions.

Les radionucléides comme le générateur de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ est livré et réceptionné directement dans le service de médecine nucléaire et ne sont pas stockés car ils sont utilisés directement.

IV.2 Le circuit clinique des médicaments radio-pharmaceutiques

IV.2.1 La prescription médicale et la prise de rendez-vous (RDV)

Les demandes d'examen en médecine nucléaire sont formulées par divers cliniciens. C'est à partir de ces demandes que le médecin nucléaire va faire sa consultation. La prescription consiste à renseigner sur l'identité du patient : le nom et prénom du patient ainsi que sa date de naissance. Il en est de même du nom du clinicien demandeur de l'examen de médecine nucléaire, sa spécialité ainsi que sa signature tout en renseignant sur la nature de la maladie, les antécédents et les examens déjà réalisés ainsi que le motif de la présente demande.

Le patient amène ensuite la prescription au niveau du service de médecine nucléaire pour une prise de rendez-vous (RDV). Le médecin nucléaire étudie le dossier, juge de l'opportunité de faisabilité de l'examen et atteste de sa justification en collaboration avec le radio-physicien (discussion sur les points de la radioprotection), en donnant toutes les explications au patient sur le moment convenable de la réalisation de l'examen, du déroulement pratique de celui-ci ainsi que les règles de radioprotection pendant et après la réalisation de l'examen.

Le médecin nucléaire en consultation est en droit de refuser :

- Les examens de scintigraphie ou de traitements non justifiés.
- Les examens qui doivent être différés (prise médicamenteuse).
- Le cas particulier de la femme enceinte (sauf urgence de suspicion d'embolie pulmonaire) et pour certains MRP chez la femme qui allaite (Iode 131).

Le RDV n'est donné qu'après vérification stricte de ces contre-indications. Le RDV est inscrit au secrétariat, qui donne au patient la date et l'heure de l'examen. Les secrétaires tiennent à leur niveau un registre pour les RDV.

A l'HCA, les RDV sont aussi inscrits chez le médecin nucléaire dans des registres spécifiques à chaque activité (consultation pour l'hyperthyroïdie ; irathérapie...etc.).

IV.2.2 La dispensation

IV.2.2.1 La préparation des MRP

IV.2.2.1.1 la préparation

Les médicaments radio-pharmaceutiques peuvent être livrés prêts à l'emploi comme le MIBG, ou sous forme de trousse à reconstituer avec un produit de générateur au cours d'un acte de préparation magistrale appelé radio-marquage ou préparation radiopharmaceutique.

Le service de médecine nucléaire de l'HCA ne disposant pas encore de radio-pharmacien, les préparations radio-pharmaceutiques sont réalisées au laboratoire chaud par des techniciens sous la supervision des médecins et des physiciens nucléaires. Elles sont réalisées dans une hotte blindée selon des protocoles décrits qui reprennent les principes de marquage décrits dans les Résumé des Caractéristiques du Produit de chaque trousse.

Exemple 1 : une préparation avec la trousse EDICIS :

- 1-Introduire 2 ml de Tc^{99m} , avec une activité de 20 mCi à 40 mCi au flacon de l'EDICIS.
- 2-Prendre le flacon et introduire 2 ml de NaCl (9 mg/ml). Agiter pour dissoudre le mélange.
- 3-Transférer 0.5 ml de la solution au flacon de l'EDICIS.
- 4-Laisser l'EDICIS dans la température ambiante pendant 15 minutes.
- 5-Prendre le flacon tampon « vert » et introduire 1 ml de NaCl (9 mg/ml). Agiter pour dissoudre le mélange.
- 6-Transférer toute la solution « verte » au flacon de l'EDICIS.

Exemple 2 : une préparation avec la trousse NANOCIS :

- 1-Prendre le flacon (B) du kit.
- 2-Introduire 0.5 ml de NaCl. Agiter pour dissoudre le mélange.
- 3-Introduire 0.5 ml de solution (B) dans un flacon (A).
- 4-Introduire 1 à 2 ml du Tc^{99m} avec une activité de 10 à 150 mCi dans le flacon (A).

5-Mettre le flacon (A) dans le système d'échauffement pendant 15 à 30 minutes.



Figure 34 : Hotte blindée du laboratoire chaud.

La hotte blindée est liée à un activimètre ; « Un activimètre est un système de mesure utilisé pour la mesure d'activité de sources radioactives liquides de volumes variables contenues en général dans des flacons ou des seringues “. (65)

Le laboratoire chaud dispose aussi d'un mouchard ; un appareil de contrôle et de surveillance, une sorte d'alarme en cas de surdosage.

Après avoir choisi le MRP approprié ainsi que l'activité à administrer ; ils sont mentionnés sur un registre de traçabilité qui est rempli manuellement. Il s'agit de la fiche de préparation.

L'activité à injecter est calculée et tient compte du poids du patient. Il y a des tableaux pour cela. À noter que sur internet il y a un calculateur automatique.

La fiche de préparation comporte :

- La date et l'heure.
- L'activité éluee.
- La préparation pharmaceutique : l'activité et le nom de la trousse.
- Le nom du technicien préparateur.

Date	Activité (mCi)	Préparation des radiopharmaceutiques	
Dimanche			
Lundi			
Mardi			
Mercredi			
Jeudi			

Figure 35 : Une feuille du registre où sont enregistrées les informations sur les préparations.

Poids	Activité (mCi)	Poids	Activité (mCi)
3 kg	0,4*	32 kg	1,212
4 kg	0,4*	34 kg	1,248
6 kg	0,473	36 kg	1,286
8 kg	0,550	38 kg	1,344
10 kg	0,624	40 kg	1,380
12 kg	0,701	42 kg	1,418
14 kg	0,756	44 kg	1,457
16 kg	0,814	46 kg	1,495
18 kg	0,872	48 kg	1,534
20 kg	0,926	50 kg	1,569
22 kg	0,984	52-54 kg	1,608
24 kg	1,023	56-58 kg	1,685
26 kg	1,077	60-62 kg	1,759
28 kg	1,116	64-66 kg	1,817
30 kg	1,174	68 kg	1,856

Figure 36 : Exemple sur un tableau de posologie poids (kg)/activité (mCi).

IV.2.2.1.2 L'étiquetage

Une fois la préparation terminée, on procède à l'étiquetage de la préparation. Cet étiquetage doit comprendre :

- Le nom de la préparation.
- L'activité de la préparation.
- La date et l'heure de préparation.
- Le symbole signalant la présence de substances radioactives.



Figure 37 : Une seringue qui contient une préparation radiopharmaceutique.

IV.2.3 L'administration

Au service de médecine nucléaire de l'HCA, la salle d'injection est concomitante au laboratoire chaud. Les MRP passent donc directement du labo à la salle d'injection conditionnés dans des protège-seringues et mis sur des plateaux par un guichet transmurale entre les deux salles.

L'administration est ensuite réalisée par un infirmier qui doit préalablement vérifier l'identité du patient, contrôler les informations portées sur l'étiquette (nom du patient, nom du produit, activité...etc.) et après injecter le patient.

Une fiche d'injection est remplie pour chaque patient et comporte les informations suivantes :

- Nom et prénom du patient.
- L'âge.
- La date.
- L'heure.
- Le type d'examen.
- La dose injectée.
- Le protocole d'examen.
- Les antécédents du patient.



Figure 38 : Protège seringue blindée.

IV.3 La gestion des déchets radioactifs

L'utilisation des MRP générant des déchets radioactifs à tous les niveaux (préparation, contrôle qualité, administration...etc.), nécessite un plan de gestion de ces déchets radioactifs afin de protéger aussi bien le personnel de médecine nucléaire, le patient et l'environnement.

Ce plan de gestion permet, en fonction de la nature du déchet (solide, liquide, gazeux) et de la demi-vie du radionucléide utilisé, d'établir des conduites à tenir pour la mise en déchets et en cas de contamination radioactive.

IV.3.1 Cadre réglementaire ⁽⁶⁶⁾

Selon le journal officiel de la République Algérienne N°27 : Le décret présidentiel n° 05-119 du 2 Rabie El Aouel 1426 correspondant au 11 avril 2005 relatif à la gestion des déchets radioactifs a pour objet de définir les règles relatives à la gestion des déchets radioactifs solides, liquides et des effluents gazeux générés par toute activité mettant en œuvre des matières nucléaires ou des substances radioactives :

Obligations :

➔ *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'effectue selon les normes, les modalités et les conditions déterminées par le commissariat à l'énergie atomique.*

➔ *L'exploitant d'une installation doit assurer l'ensemble des opérations de gestion des déchets radioactifs, à l'exception du stockage définitif qui doit être pris en charge par le commissariat à l'énergie atomique ou un organisme désigné par ce dernier.*

➔ *Tout producteur ou exploitant doit désigner un coordonnateur chargé de la gestion des déchets radioactifs à l'intérieur de l'installation et des relations avec tous les organismes et autorités concernés par la gestion des déchets radioactifs.*

➔ *Les opérations de gestion des déchets radioactifs produits par les installations nucléaires sont subordonnées à l'obtention d'une autorisation délivrée par le commissariat à l'énergie atomique sur la base d'un cahier des charges.*

Mesures techniques :

➔ *Le producteur ou l'exploitant doit veiller à ce que les déchets radioactifs produits par son installation en attente de traitement ou d'évacuation, soient entreposés d'une manière appropriée dans des infrastructures répondant aux exigences de sûreté radiologique et de protection physique telles que définies par la réglementation en vigueur.*

➔ *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.*

Dispositions spécifiques aux déchets radioactifs solides et liquides :

➔ *Les déchets radioactifs solides et liquides sont recueillis soigneusement dans des récipients appropriés assurant une protection suffisante, puis traités de manière à éviter tout risque de dispersion de la radioactivité sous quelque forme que ce soit.*

➔ *L'évacuation des déchets radioactifs solides est interdite dans les eaux de surface, les égouts et les collecteurs.*

➔ *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*

Exigences de sûreté radiologique :

➔ *Le producteur ou l'exploitant doit disposer d'un registre d'inventaire des déchets radioactifs tenu à jour et mis à la disposition des agents chargés du contrôle relevant des autorités compétentes en la matière. Ce registre, coté et paraphé, doit contenir les informations retraçant :*

- *l'origine des déchets, le numéro du colis, leur nature physico-chimique, leur activité et la date d'entreposage ;*

- *la quantité des déchets radioactifs générés et entreposés ;*

- *les rejets gazeux autorisés dans l'atmosphère ;*

- *les rejets autorisés dans les voies et réseaux divers ou évacués à des fins de traitement ;*

- les rejets autorisés dans les sites appropriés ;
- les volumes évacués sur les lieux de dépôts spéciaux ;
- tout incident survenu lors des opérations de gestion de ces déchets.

Classification des déchets radioactifs :

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

- **Type I** : $T < 6J$
- **Type II** : $6J \leq T \leq 74J$
- **Type III** : $74J < T \leq 30 \text{ ans}$
- **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 radiotoxicité 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.

IV.3.2 Cas du service de médecine nucléaire de l'HCA

La gestion des déchets au service de médecine nucléaire de l'HCA suit en général les recommandations du cadre réglementaire. Il existe un plan de gestion des déchets et effluents contaminés par des radionucléides dont la mise en œuvre est dirigée par les radio-physiciens du service. En résumé, ce plan de gestion permet, en fonction de la nature (solide, liquide) et de la demi-vie du radionucléide utilisé, d'établir des conduites à tenir pour cette mise en déchet.

Le tri des déchets radioactifs :

IV.3.2.1 Déchets solides radioactifs

Dans le service de médecine nucléaire de l'HCA, les déchets radioactifs solides sont collectés dans des :

- Sacs jaunes susceptibles de contenir de la radioactivité et des liquides biologiques provenant des salles de gamma-caméras, des salles d'injection, des salles chaudes, des toilettes patients et de la salle des patients hospitalisés.
- Collecteurs d'aiguilles provenant des poubelles plombées des salles d'injection, des salles chaudes (enceintes blindées), des salles d'examens et des salles d'épreuve d'effort de cardiologie.



Figure 39 : 3 poubelles plombées du labo chaud : la première pour les gants et papiers, la deuxième pour les seringues et la troisième pour les flacons.

L'élimination journalière des déchets radioactifs solides provenant du service de Médecine Nucléaire est gérée par le manipulateur affecté en salle chaude.

Sur l'emballage de tous les déchets sont étiqueter : l'origine, la date, l'UF du service et le nom du radioélément (si plusieurs radioéléments, noter le radioélément ayant la plus grande période).

L'organigramme de tri des déchets est décrit ci-après :

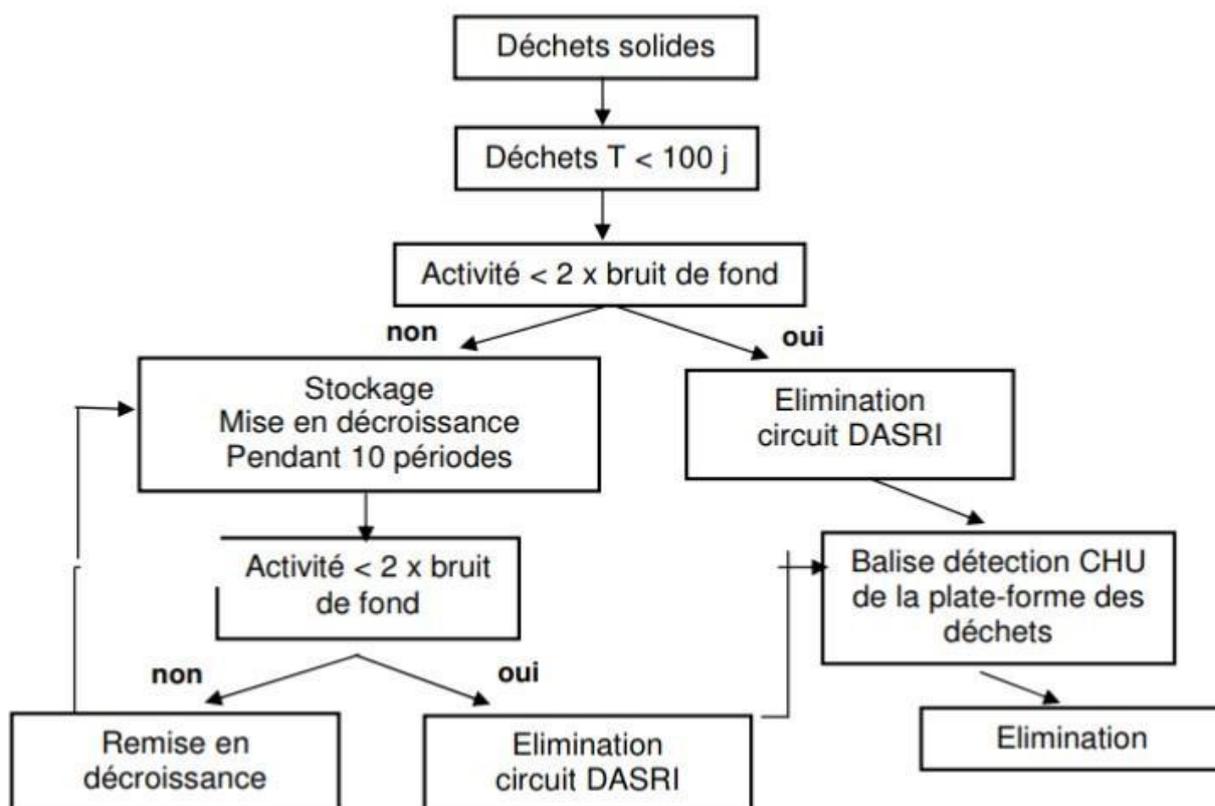


Schéma 7 : Gestion des déchets radioactifs solides (T < 100 jours) dans le service de Médecine Nucléaire de l'PHCA.

L'activité des déchets solides doit être systématiquement vérifiée devant la balise de détection avant élimination ou stockage en décroissance. Avant toute mesure d'activité, il est indispensable de réduire le bruit de fond à environ 0.1 $\mu\text{Sv/h}$ en éloignant si nécessaire les déchets à proximité de la balise. Un déchet peut être évacué selon le circuit habituel des DASRI si le débit mesuré est strictement inférieur à 1,5 à 2 fois le bruit de fond.

IV.3.2.2 Effluents et déchets radioactifs liquides

Les déchets radioactifs sous forme liquide proviennent des urines des patients injectés et hospitalisés en chambre plombée au service, sont collectés dans deux grandes cuves très profondes.

Quand la première cuve est pleine, la durée de remplissage est d'environ 3 mois (elle est calculée par rapport au radioactif qui a la période la plus lente, dans le cas de l'HCA, c'est l'iode 131 = 8 jours, donc c'est au moins 10 fois la période de l'iode), elle est mise en décroissance et une deuxième cuve est ouverte afin de récupérer en permanence les effluents radioactifs de la première. Le contrôle de l'activité volumique est calculé à un jour donné. Le calcul prend en compte toutes les activités radioactives administrées aux patients durant le remplissage de la cuve.

La vidange de la deuxième cuve peut être effectuée dès que le débit de dose inférieur à 2 fois le bruit de fond ou l'activité volumique est inférieure à (100 Bq/L). Les effluents sont alors rejetés dans le circuit des eaux usées.

Et très prochainement ils vont envisager un système informatisé sur la gestion des déchets liquides qui va faciliter la surveillance et le contrôle à distance des cuves lors de la vidange qui se fait maintenant manuellement par des techniciens.

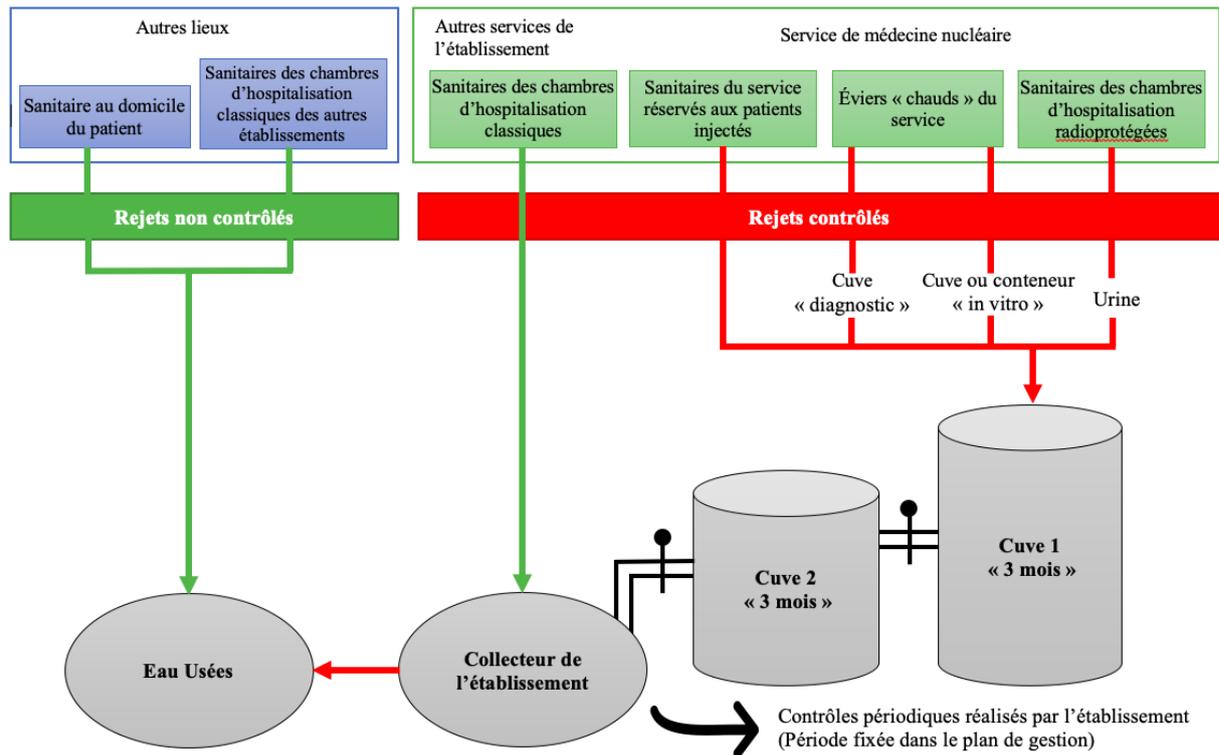


Schéma 8 : Gestion des effluents liquides contaminés par des radionucléides de période inférieure à 100 jours générés par les installations de médecine nucléaire de l'HCA.

IV.3.2.3 Effluents gazeux

Les enceintes blindées sont munies d'une extraction d'air spécifique indépendante du système d'aération de l'établissement. Les enceintes blindées sont munies de filtre à charbon actif. Les filtres sont changés annuellement dans le cadre d'un contrat de maintenance établi avec les fournisseurs des enceintes. Lors de leurs remplacements, ces filtres sont déposés dans le local de décroissance des déchets radioactifs.

V Discussion

Afin de bien mener ce travail, nous avons choisi d'observer les pratiques et aussi d'interroger les radio-physiciens, les médecins nucléaires ainsi que l'ensemble du personnel du service de médecine nucléaire de l'Hôpital Central de l'Armée. Il ressort donc de cette étude que le circuit général suit les grandes lignes du circuit du médicament avec cependant des insuffisances à certains niveaux.

V.1 Au niveau du circuit logistique

Le circuit logistique du MRP est bien géré. La commande, étant l'étape la plus importante, sa maîtrise est assurée par des médecins nucléaires et des radio-physiciens afin d'établir un bon programme dans le but d'éviter les ruptures et les péremptions.

V.2 Au niveau du circuit clinique

Le circuit clinique du MRP est conduit selon les règles et répond aux exigences grâce au travail fourni par les médecins nucléaires, radio-physiciens, infirmiers et techniciens qui collaborent pour le bon déroulement, toutefois la présence d'un radio-pharmacien est essentielle.

V.3 Propositions d'éléments d'amélioration du circuit du médicament radiopharmaceutique

V.3.1 Réglementation

En Algérie, le cadre réglementaire est insuffisant, nous retrouvons uniquement certaines lois sur la radioprotection et la gestion des déchets. Cependant, il faudra penser à améliorer cette réglementation.

V.3.2 Amélioration des ressources humaines

Les personnes déjà présentes mènent un travail admirable cependant la présence d'un radio-pharmacien est essentielle pour améliorer d'avantage les résultats de ce travail.

Même si la réglementation nationale en Algérie n'exige pas pour le moment la présence d'un radio-pharmacien dans les services de médecine nucléaire contrairement à certains pays comme la France. La présence d'un radio-pharmacien serait un atout majeur dans la sécurisation du circuit et la gestion du médicament radiopharmaceutique. Et permettrait d'améliorer considérablement :

- La gestion et les commandes de MRP.
- La préparation et les contrôles qualité des MRP, surtout pour certains marquages spécifiques.

- La délivrance des MRP.
- La gestion, en collaboration avec la personne compétente en radioprotection, des déchets radioactifs et assure un rôle de formation et d'information concernant ces produits auprès du personnel de l'établissement.
- Établit des recommandations de manipulation, d'entretien et de nettoyage des équipements et du petit matériel.

V.3.3 Amélioration des équipements

Les contraintes liées aux patients sont effectivement rendues au manque d'équipements, la présence de la TEP est uniquement disponible à L'hôpital Chahid Mahmoudi.

La TEP est un examen qui présente beaucoup d'avantages :

- **Pour le patient**

La TEP est un examen non douloureux ne durant que 15 minutes et ne présente aucun effet secondaire.

La durée de vie de la radioactivité est courte (une demi-journée pour le fluor 18). L'exposition aux rayonnements est donc très faible.

La quantité de substance radioactive injectée est tellement faible qu'elle n'affecte pas le fonctionnement normal du corps.

- **Pour les médecins**

La TEP scan peut aider à détecter des altérations suggérant la présence d'une maladie avant même que des changements visibles ne soient détectables par d'autres examens d'imagerie comme l'IRM.

Dans le cas du cancer, la TEP scan est plus précise que l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) et possède le grand avantage de pouvoir repérer la présence de métastases chez le patient.

V.3.4 Informatisation du circuit du MRP

L'informatisation est une démarche importante à la sécurisation du circuit du médicament en raison des possibilités offertes : automatisation, lisibilité des prescriptions, absence de recopie, amélioration du respect des procédures, diminution des risques (édition d'étiquettes).

Elle permet :

- Une meilleure efficacité dans le traitement de l'information concernant le médicament radiopharmaceutique entraînant un gain de productivité par la mise à disposition de protocoles opératoires prédéfinis ;
- Une meilleure gestion des dépenses de médicaments ;
- Une réduction du risque d'incidents et d'erreurs de la prescription à l'administration du MRP entraînant un gain économique lié à une meilleure qualité des soins ;
- Une meilleure gestion des déchets radioactifs.

Conclusion

Conclusion

La radiopharmacie est une activité de pharmacie clinique, qui regroupe toutes les activités de la pharmacie hospitalière, de la gestion-approvisionnement à la dispensation en passant par la préparation et le contrôle autour d'un médicament particulier : le médicament radiopharmaceutique. Une bonne gestion de ces derniers permet une meilleure prise en charge du patient, une meilleure radioprotection du personnel et une meilleure gestion du coût.

Le circuit du médicament radiopharmaceutique est un processus complexe qui mobilise différentes catégories de professionnels de santé.

De la prescription à l'administration, nombreuses sont les étapes et les risques d'erreur.

La maîtrise de la qualité et la sécurisation de ce circuit permet une bonne prise en charge médicamenteuse et minimise les risques d'erreurs et d'irradiations inutiles aussi bien du patient que des professionnels de santé impliqués.

L'étude de ce circuit dans ce travail a permis de cibler des points à améliorer et de proposer des actions correctives afin d'augmenter et d'optimiser la qualité de la prise en charge médicamenteuse des patients.

En Algérie, la radiopharmacie n'a pas connu une évolution simultanée avec la médecine nucléaire, due à l'absence d'une formation dans ce domaine et le non-développement de la réglementation.

L'intégration d'un radiopharmacien au sein d'un service de médecine nucléaire apportera une grande amélioration au circuit du médicament radiopharmaceutique, de sa sécurisation ainsi que de sa bonne gestion.

D'autre part, l'informatisation du circuit du MRP est une nécessité aussi bien pour le patient que pour l'ensemble des acteurs de santé pour perfectionner la qualité de soin.

Enfin, toutes ces solutions, combinées avec ce qui se fait déjà, rendront le circuit du MRP plus sécurisé et de qualité accrue permettant l'amélioration de la prise en charge médicamenteuse des patients au service de médecine nucléaire.

Annexes

Annexe 1 : Calendrier de marquage/production du fournisseur Cis Bio du mois de Juillet

AVAILABILITY CALENDAR

ORDERING DEADLINES in working days before the shipment day (CET)

	Orders should be placed 3 days before the shipment day, before 12 a.m.
	Orders should be placed 5 days before the shipment day, before 12 a.m.
	Orders should be placed before Friday 12 a.m.
	Orders should be placed on Thursday 12 a.m. the week before the shipment day.
	Orders should be placed 2 days before the shipment day, before 12 a.m.
	Orders should be placed on Tuesday 12 a.m. the week before the shipment day.
	Orders should be placed on Wednesday 12 a.m. the week before the shipment day.
	Orders should be placed 1 day before the shipment day, before 12 a.m.
	See calendar below
	NO PRODUCTION

July

SHIPPING DATES

1	2	3	4	5	8	9	10	11	12	15	16	17	18	19	22	23	24	25	26	29	30	31
---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

RADIOPHARMACEUTICALS

	Week 27				Week 28				Week 29				Week 30				Week 31						
	Mo	Tu	We	Th	Fr	Mo	Tu	We	Th	Fr	Mo	Tu	We	Th	Fr	Mo	Tu	We	Th	Fr	Mo	Tu	We
CAPSION																							
TEKCIS																							
ERMM-1		Tu					Tu					Tu					Tu					Tu	
GA-67-MM-1	Mo				Fr	Mo				Fr	Mo				Fr	Mo				Fr	Mo		
I-131-S-2				Th					Th					Th					Th				
MIBG-131-D	Mo										Mo										Mo		
MIBG-131-T	Mo										Mo										Mo		
NORCHOL-131				Th										Th									
QUDRAMET	Mo					Mo					Mo					Mo					Mo		
RE-186-MM-1		Tu					Tu					Tu					Tu					Tu	
SERALB-125																			Th				
TL-201-S-1	Mo	Tu	We	Th	Fr	Mo	Tu	We	Th	Fr	Mo	Tu	We	Th	Fr	Mo	Tu	We	Th	Fr	Mo	Tu	We
YMM-1		Tu					Tu					Tu					Tu					Tu	
YTRACIS						Mo										Mo							

1	2	3	4	5	8	9	10	11	12	15	16	17	18	19	22	23	24	25	26	29	30	31
---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

SERALB-125			
Deadline for ordering before 12 a.m.	Shipping dates	Calibration dates	Expiry dates
07/06/19	27/06/19	28/06/19	01/08/19
08/07/19	25/07/19	26/07/19	29/08/19

Orders Department: +33 1 69 85 72 53/72 87
Fax: +33 1 69 85 75 21

Bibliographie

Bibliographie

1. Livre blanc de la médecine nucléaire
2. ZIMMERMANN R. La médecine nucléaire, la radioactivité au service du diagnostic et de la thérapie. Les Ulis : EDP Sciences, 2006, page 7
3. Légifrance : article L 6122_2 Code de santé publique
4. Jean-Louis BARAT, Dominique DUCASSOU, Nathalie VALLI (NUCLEAIRE MEDECINE), encyclopaedia universalis . disponible sur : <https://www.universalis.fr/encyclopedie/medecine-nucleaire/>
5. La radioactivité . disponible sur:https://www.laradioactivite.com/site/pages/Imagerie_Nucleaire.htm
6. Cité des sciences et de l'industrie .disponible sur: <https://www.cite-sciences.fr/fr/au-programme/lieux-ressources/bibliotheque/cherchertrouver/ressources-en-ligne/dossiers/regards-sur-lhistoire-de-limageriemedicale/limagerie-nucleaire/>
7. Christine Jimonet et Henri Métivier, chapitre numéro 5 , personne compétente en radioprotection principe de radioprotection-réglementation Les Ulis : EDP Sciences, 2007
8. La Radioactivité .www.laradioactivite.com. disponible sur : <https://www.laradioactivite.com/site/pages/leexamensscintigraphiques.htm>
9. Florence Klotz, Lucia Le Clech et Juliette Bergdolt. Livret pédagogique la radioactivité. < <https://www.cea.fr/> >. Novembre 2018. Disponible sur < <https://www.cea.fr/multimedia/Documents/publications/livrets-thematiques/Livret-radioactivite-version-2018.pdf> >
10. Jean-Christophe de Mestral. Title: L'atome vert. novembre 2011. page 35-36
11. www.espacesoigant.com
12. A.BRAMKI, mesure Par Spectrométrie Gamma De La Radioactivité Naturelle Présente Dans Des Échantillons De L'environnement, Mémoire De Magister En Physique Option: Rayonnement Et Applications Université Mentouri Constantine. 121p, 2011.)
13. CHRISTINE JIMONET et HENRI MÉTIVIER. Livre : Personne compétente en radioprotection : Principes de radioprotection - réglementation . coordonnateurs (CEA , INSTN)
14. Informations sur la radioactivité : <http://www.laradioactivite.com/> - septembre 2010.

15. Livret pédagogique la radioactivité. Version 2002.
<https://www.cea.fr/multimedia/Documents/publications/livrets-thematiques/livret-radioactivite.pdf>
16. Les médicaments radiopharmaceutiques. Dossier CNHIM ; 2005, XXVI, p 4-5.
- 17 Y. CHELET, La radioactivité : manuel d'initiation, Nucléon Paris 557 p., 2006.)
18. Bernard SILVESTRE-BRAC. Article de la loi de décroissance radioactive. La radioactivité <https://www.universalis.fr/encyclopedie/radioactivite/2-la-loi-de-decroissance-radioactive/>
19. André Aurengo, Thierry Petitclerc. Biophysique. 3^{ème} édition 2006 Médecine science –Flammarion-
20. L'essentiel sur la radioactivité <<https://www.cea.fr>>
[/https://www.cea.fr/comprendre/Pages/radioactivite/essentiel-sur-la-radioactivite.aspx](https://www.cea.fr/comprendre/Pages/radioactivite/essentiel-sur-la-radioactivite.aspx)
21. J. Tafani, J. Monteil, M. Balard, I. Quelven. Les médicaments radiopharmaceutiques fluorés. Volume n° 4 ; 2005, pages 46-55
22. Y-S. Cardolien, H. Foehrenbach. Radioprotection en milieu médical: principes et mises en pratique. 2^{ème} édition 2008 Masson
23. I. Quelven, J. Monteil, J-A-M. Tafani. Les médicaments radiopharmaceutiques. Actualités pharmaceutiques hospitalières, volume 1 ; Mars 2005, pages 45-56.
24. Le Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives
https://www.cea.fr/multimedia/Documents/publications/livrets-thematiques/CEA_Livret_HommesEtRayonnements.pdf
25. Centre hospitalier de valencienne. <https://www.ch-valenciennes.fr/>. disponible sur :
<https://www.ch-valenciennes.fr/services/medecinucleaire/>
26. Légifrance : le service public de la diffusion du droit. Article R.5126-8 du code de la santé publique. En ligne
27. Le syndicat national des radiopharmaciens . <http://www.snrph.org/>
disponible sur : http://www.snrph.org/web/qu-est-ce-que-laradiopharmacie-_56.html
28. Centre hospitalier de valencienne. <https://www.ch-valenciennes.fr/>. disponible sur:
<https://www.ch-valenciennes.fr/services/pharmacie/charges/radiopharmacie/>
29. S. Makram, M. Ait el cadi1, I. Zakariya, B. Zoubir, Y.Cherrah1 .doctinews.com .
disponible sur : <https://www.doctinews.com/index.php/archives/45-univers-pharma-/1948-les-radiopharmaceutiques-reglementation-et-role-du-pharmacien>

30. Ordre national des pharmaciens français. <http://www.ordre.pharmacien.fr/> .diponible sur :<http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Le-metier-du-pharmacien/Fiches-metiers/Etablissements-de-sante/Radiopharmacien>
31. Arrêté du 01/12/03 relatif aux qualifications et à la formation des pharmaciens utilisant des médicaments radiopharmaceutiques dans les établissements de santé et les syndicats interhospitaliers
32. Nova radioprotection . <https://www.nova-radioprotection.com/> disponible sur : [https://www.nova-radioprotection.com/radioprotection-definition/ XVIII](https://www.nova-radioprotection.com/radioprotection-definition/)
33. Le cahier de prévention • Guide Risques radioactifs et Radioprotection, 2ème Edition 2018
34. ASN _ autorité de sûreté nucléaire en ligne .(www.asn.fr)
35. Monographie de radioprotection française, 2012
36. Fiche d'information du public numero 2 : les principes de radioprotection .Autorité de Sûreté Nucléaire . www.asn.fr
37. Institut national de recherche et de sécurité. www.inrs.fr. dossier:rayonnement ionisant disponible sur : <https://www.inrs.fr/risques/rayonnementsionisants/effets-sur-la-sante.html>
38. CEA .www.cea.fr.Les effets des rayonnements ionisants sur le vivant disponible sur : <https://www.cea.fr/comprendre/Pages/sante-sciences-du-vivant/essentiel-sur-effets-des-rayonnements-ionisants-sur-vivant.aspx#:~:text=A%20l%C3%A9chelle%20du%20corps%20entier%2C%20les%20rayonnements%20ionisants%20peuvent,%20apparition%20d'un%20cancer>.
39. Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire.[www. irsn.fr](http://www.irsn.fr) . Radioprotection Services utilisant les RX Guide pratique
40. Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire. www.irsn.fr .disponible sur : https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Sante/rayonnements-ionisants-effets-radioprotection-sante/effets-rayonnements-ionisants/Pages/3-contamination-irradiation.aspx#.YP7vXb_fswB
41. Médecine et rayonnements ionisants: fiches d'aide à l'analyse des risques en médecine nucléaire
42. Cours régional supérieur de formation sur la sûreté radiologique et le contrôle des sources de rayonnements.

43. Christine Jimonet et Henri Métivier . principes de radioprotection-réglementation. Les Ulis : EDP Sciences, France 2007
44. « Initiation à la radioprotection » Marc AMMERICH .
45. A. Dumont, N. Rizzo-Padoin, D. Darsin, Colombet-Lamau Cécile, K. Felice, F. Moati. Référentiel de radiopharmacie. Société française de pharmacie clinique, 2000
46. Les déchets radioactifs (www.ANDRA.fr)
47. IRSN – La gestion et le stockage des déchets radioactifs - Avril 2019
48. ANDRA gestion des déchets radioactifs (www.andra.fr)
49. Déchets d'activité de soins à risques _ 3ème édition, décembre 2009
50. Guide risques radioactifs et radioprotection – Les cahiers de prévention – 2ème édition janvier 2018
51. F BLANC-BÉGUIN - V GUILLOUX - A FIEDLER, circuit du médicaments radio pharmaceutiques _ 7/10/2013 _ CHRU Brest. XIX
52. medisystem . <http://www.medisystem.fr/> . disponible sur : <http://www.medisystem.fr/catalogue.php>
53. Règlement de transport des matières radioactives collection sécurité 6, AIEA
54. Code de la santé publique - Article L5111-1.
https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006798596/2021-04-25/
55. Code de la santé publique - Article L.44-2 .
https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006798596/2021-04-25/
56. JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 46 “2018” - Article 210 <https://www.joradp.dz/FTP/jo-francais/2018/F2018046.pdf>
57. <https://www.scintidoc.fr/?s=LES+DESSOUS+DE+VOTRE+EXAMEN>
58. les radiopharmaceutiques et la radiopharmacie : aspect réglementaire et techniques <https://documentation.ehesp.fr/memoires/2000/phisp/desuzinges.pdf>
59. I. Quelven, J. Monteil, J-A-M. Tafani. Les médicaments radiopharmaceutiques. Actualités pharmaceutiques hospitalières, volume 1 ; Mars 2005, pages 45-56.
60. F BLANC-BÉGUIN - V GUILLOUX - A FIEDLER , circuit du médicaments radio pharmaceutiques_7/10/2013_CHRUBrest.
http://www.smno.fr/IMG/pdf/circuit_du_medicament_radiopharmaceutique.pdf

61. Les médicaments radiopharmaceutiques. Dossier CNHIM ; 2005, XXVI, p 4-5.
62. Y-S. Cardolian, H. Foehrenbach. Radioprotection en milieu médical: principes et mises en pratique. 2^{ème} édition 2008 Masson.
63. Hélène Carpenet, Assemae El Badaoui, Isabelle Quelven. Diagnostic et thérapie des pathologies thyroïdiennes en médecine nucléaire. Actualités pharmaceutiques hospitalières n°19, août 2009.
64. (<https://www.laradioactivite.com/site/pages/gammacamera.htm>)
65. Philippe Blanchis, Marie noëlle Amiot, Muriel Moune. guide d'utilisation et de contrôle qualité des activimètres cea , laboratoire national henri becquerel. http://www.nucleide.org/Publications/Guide_Acti_NT06-033.pdf
66. le journal officiel de la république algérienne N°27 : Le décret présidentiel n° 05-119 du 2 Rabie El Aouel 1426 correspondant au 11 avril 2005 relatif à la gestion des déchets radioactifs.

Résumé

Les médicaments radiopharmaceutiques sont des médicaments qui, lorsqu'ils sont prêts à l'emploi, contiennent un ou plusieurs radionucléides incorporés à des fins médicales diagnostiques ou thérapeutiques.

Le circuit du MRP est un macroprocessus complexe mobilisant de nombreuses catégories de professionnels de santé devant se coordonner dans l'espace et dans le temps.

Ce circuit se compose de deux parties interconnectées à savoir le circuit logistique qui va de la commande à la mise en stock du médicament en passant par la livraison et la réception et le circuit clinique qui va de la prescription du médicament à son administration en passant par la préparation et en clôturant par la gestion des déchets qui proviennent de ces deux circuits.

Du fait de son caractère particulier (radioactif), le circuit du MRP se doit d'être bien maîtrisé afin de permettre son utilisation efficiente, appropriée et sécurisée.

Mot clés : Radio-pharmacie, médicaments radio-pharmaceutiques, le circuit des médicaments radio-pharmaceutiques, radio-pharmacien, gestion des déchets radioactifs.

Abstract

Radiopharmaceuticals are drugs that, when ready for use, contain one or more radionuclides incorporated for medical diagnostic or therapeutic purposes.

The MRP circuit is a complex macro-process involving many categories of health professionals who must coordinate in space and time.

This circuit is composed of two interconnected parts, namely the logistical circuit, which goes from the order to the storage of the drug, through delivery and reception, and the clinical circuit, which goes from the prescription of the drug to its administration, through preparation and ending with the management of waste from these two circuits.

Because of its particular character (radioactive), the MRP circuit must be well controlled in order to allow its efficient, appropriate and safe use.

Key words: Radiopharmacy, radiopharmaceutical drugs, the radiopharmaceutical drug circuit, radiopharmacist, radioactive waste management.