



République Algérienne Démocratique et Populaire
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique**
Université Saad Dahleb – BLIDA 1



Mémoire de fin d'étude

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de doctorat en pharmacie

Thème

Les médicaments radiopharmaceutiques : généralités, aspects réglementaires et techniques.

Présenté par :

- Lamri Kadidja
- Semlil Nawel
- Largat Hadjer

Devant le jury :

Dr.DJELLOULI Salim	Maître Assistant en pharmacologie	Univ. Blida 1	Président
Dr.BENGHEZAL Islem	Maître Assistant en biophysique	Univ. Blida 1	Examineur
Pr.GHARBI Abdelaziz	Professeur en chimie analytique	Univ. Blida 1	Promoteur

❧ Session = 2020-2021 ❧

Remerciements

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la volonté et la force afin d'accomplir ce travail.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement du Professeur Gharbi Abdelaziz, on le remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

On tient également, à exprimer nos vifs respects et nos forts remerciements au pharmacien assistant directeur technique à la PCH d'Alger monsieur Khalifa ABDLEGHANI pour son accueil, son assistance et son sens d'informer.

On remercie tout particulièrement madame Bendali Djahida pharmacienne directrice des produits radioactifs pour le temps qu'elle a consacré et pour les précieuses informations qu'elle nous a prodiguées avec intérêt et compréhension.

Par ailleurs on remercie Dr. TAIBI Amel maitre-assistant en chimie thérapeutique pour son accueil chaleureux dans le service de médecine nucléaire, sa disponibilité, et son aide à enrichir ce travail.

On tient également à exprimer une reconnaissance aux membres du jury :

Docteur BENHAMIDA Soumia maitre assistante en pharmacologie de nous avoir honorés de présider le jury de la soutenance.

Docteur DJELLOULI Salim maitre-assistant en pharmacologie et Docteur BENGHEZEL Islem maitre-assistant en biophysique d'avoir bien accepter d'examiner le présent travail.

Enfin, nous adressons nos vifs remerciements et reconnaissance a tous le corps enseignants du département de pharmacie et particulièrement toutes celles et tous ceux qui nous ont enseigné durant notre cursus universitaire.

Dédicace

Avec joie, fierté et respect, je dédie ce travail

A la mémoire de mon père qui me comblait d'amour et d'affection et qui a toujours garni mes chemins avec force et lumière, tu resteras à tout jamais gravé dans mon cœur "qu'Allah t'accordes une demeure meilleure encore que celle qui fut la sienne".

A la plus belle perle du monde ma tendre mère qui a su m'aimer me soutenir m'encourager de toute ces force que Dieu te protège et te donne langue vie et santé.

A celle que j'aime beaucoup ma chère sœur Choucha pour sa présence à mes côtés, son aide, ainsi qu'à son mari Ahmed.

A mes deux chères frères Djilali et Abdel Waheb en leurs souhaitant la réussite dans leurs études et leurs vies.

A Rania mon âme sœur ma complice Tu es toujours là pour moi, que cela soit dans les moments de joie ou de désespoir merci pour tout ainsi Qua toute mes cousines à ma grand-mère mes oncles mes tentes que Dieu leur donne une longue et joyeuse vie.

À ma moitié ma plus belle amitié et consœur Nawel je la remercie du fond du cœur da voir été a mes cotes je te souhaite de réaliser toutes tes rêves avec tout mon amour merci.

à mes chères amies Hadjer et Rym pour leur belle amitié leur soutiens leur aide merci infiniment.

A toute personne qui m'a aidé à franchir un horizon dans ma vie.

Je remercie aussi toutes personnes ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

-Khadidja-

Dédicace

*DU profond de mon cœur je dédie ce travail à tous ceux qui me
sont chères.*

A la mémoire de mon père

*Ce travail est dédié à mon père, décédé trop tôt, qui m'a toujours
poussé et motivé dans mes études.*

A ma chère maman

*Qui m'a soutenu et encouragé durant ces années d'études que dieu
la garde et la protège pour nous.*

*A mes deux chères frères Ridha et Mahmoud .Pour leurs aides et
leurs conseils précieux.*

*A ma petite sœur wiaam. Qui a partagé avec moi tous les moments
d'émotions lors de la réalisation de ce travail.*

*A mes chères amies, khadidja, Nawel, Rym et à qui je souhaite
plus de succès.*

*A ma famille, mes proches et à ceux qui me donnent de l'amour et
de la vivacité.*

-Hadjer-

Dédicaces

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

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

À mes très chères parents, source de vie, de soutien et d'affection. Que dieu leur donne une longue vie.

À mes chères sœurs : Nora, Kahina, Chahinez et leur maris ainsi que leurs enfants, source de joie et de bonheur. Qui n'ont pas cessée de me conseiller, m'encourager, et me soutenir tout au long de mes études. Que dieu les protèges et leurs offre la chance et le bonheur.

À ma bien aimée Rym pour l'aide qu'elle m'a apporté pour ce travail.

À ma belle Khadidja pour sa gentillesse et sa présence incontournable et Aujourd'hui je te remercie d'être une amie si merveilleuse.

À ma jolie Hadjer pour sa belle amitié et à qui je souhaite plus de succès.

Et à l'ensemble d'étudiants de la promotion pharmacie de l'année 2015/2016.

Enfin à tous ceux qui ont contribué à l'élaboration de ce travail de près ou de loin.

-Nawel-

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Résumé

Introduction

1

Chapitre I : Rappel sur la radioactivité

I.1. la découverte de la radioactivité	4
I.2. Définition	4
I.2.1. La radioactivité	4
I.2.2. Un atome	4
I.2.3. Noyau	5
I.2.4. Le nucléide (ou le noyau d'atome)	5
I.2.5. Les isotopes	5
I.3. Les principales transformations radioactives	5
I.3.1. La radioactivité alpha	5
I.3.2. la radioactivité beta	6
I.3.2.1. la radioactivité beta moins	6
I.3.2.2. Radioactivité bêta plus	6
I.3.3. La radioactivité gamma	7
I.4. La stabilité des noyaux	7
I.5. les lois de la radioactivité	8
I.5.1. L'activité radioactive	8
I.5.2. Décroissance radioactive	9
I.5.3. Filiation radioactive	9
I.6. Effets des rayonnements	10

I.6.1.Quand les rayonnements traversent la matière	10
I.6.2.Effets des rayonnements ionisants sur le vivant	10

Chapitre II : les médicaments radiopharmaceutiques

II.1.Définition	12
II.1.1.Le générateur	12
II.1.2.Trousse	12
II.1.3.Le précurseur	13
II.2.mode d'administration des médicaments radiopharmaceutiques	13
II.3.mode d'utilisations	13
II.4.Les principaux statuts des radiopharmaceutiques	13
II.5.Pharmacologie des médicaments radio pharmaceutique	14
II.5.1.Mode d'action et classification	14
II.5.1.1.Passive	14
II.5.1.2.Localisation active	15
II.6.Les effets indésirables	15
II.7.Les interactions médicamenteuses des radiopharmaceutiques	16
II.8.Les contre-indications des radiopharmaceutiques	16
II.9.Les applications des médicaments radiopharmaceutiques en médecine nucléaire	16
II.9.1.Les actes diagnostiques	17
II.9.2.Les actes thérapeutiques	17
II.10.Quelques bases physiques	18
II.11.1.La tomographie par émission de positons(TEP)	19
II.11.2.Tomographie par émission monophotonique (TEMP)	20
II.12.Médicaments radiopharmaceutique à usage diagnostique	20
II.12.1.Médicaments à base d'iode 123	20
II.12.1.1.Prprétés du radionucléide	20
II.12.1.2.Principales indication	20
II.12.2.Médicaments à base d'indium 111	21
II.12.2.1.Propriétés du radionucléide	21

II.12.2.2.Propriétés du radionucléide	21
II.12.3.Médicament à base de thallium 201	21
II.12.3.1.Propriétés du radionucléide_	21
II.12.3.1.Principales indication_	21
II.12.4.Médicaments à base de Technétium ^{99m} (^{99m} Tc)	21
II.12.4.1.Propriétés du radionucléide	21
II.12.4.1.Principale indication	22
II.13.Médicaments radiopharmaceutiques à usage thérapeutique	24
II.13.1.Médicament à base d'iode 131	24
II.13.1.1.Propriétés du radionucléide	24
II.13.1.2.Principales indications	24
II.13.2.Médicaments à base de phosphore 32	25
II.13.3.Médicament à base de Strontium-89	25
II.13.3.1. Propriétés du radionucléide	25
II.13.4. Médicaments à base de Samarium-153	25
II.13.4.1. Propriétés du radionucléide	25
II.13.5.Médicaments à base de L'yttrium 90	25
II.13.5.1. Propriétés du radionucléide	25
II.13.6.Médicaments à base de Radium 224	26
II.13.6.1. Propriétés du radionucléide	26
II.13.6.2.Principales indications	26
II.13.7.Médicaments à base de Rhénium 186	26
II.13.7.1. Propriétés du radionucléide	26
II.13.7.2.Principales indications	26
II.14.La radiothérapie	26
II.14.1.La radiothérapie externe	26
II.14.2.La radiothérapie interne	26

II.14.2.1.La curiethérapie	26
II.14.2.2.La radiothérapie métabolique	27
II.15.critères de choix des médicaments radiopharmaceutiques	27
II.15.1.Critères de choix liés au radionucléide	27
II.15.2. Critères de choix liés à la molécule vectrice	28
Chapitre III le contexte réglementaire relatif aux médicaments radiopharmaceutiques	
<hr/>	
III.1.La réglementation européenne	30
III.1.1.Autorisation de détention et d'utilisation des radionucléides	30
III.1.2.Gestion des sources radioactives- Institut de radioprotection et de sureté nucléaire (IRSN)	30
III.1.3.Aspect réglementaire pharmaceutiques liés à la gestion et à la prise en charge médicamenteuse	31
III.1.3.1.Législation des médicaments	31
III.1.3.2.Autorisation et prescription	31
III.1.4. Réglementation liée à la gestion et à la préparation des médicaments radio-pharmaceutiques	31
III.1.5.Principes généraux de radioprotection	32
III.1.6.Radioprotection du personnel	33
III.1.7.Aménagement des locaux de travail	34
III.1.7.1.Reglementation des lieux de travail	34
III.1.8.Surveillance dosimétrique des travailleurs	35
III.1.9.Radioprotection du public et de l'environnement	36
III.2.CONTEXTE RÉGLEMENTAIRE MAROCAIN	36
III.2.1.Acquisition et gestion	37
III.2.1.1.Importation et détention	37
III.2.2.Utilisation	38
III.2.3.Transport	38
III.2.4.Gestion de déchets	39

III.2.5.Réglementation relative à l'utilisation des sources de Rayonnements ionisants :	39
III.2.5.1.Travailleurs	39
III.2.5.1.1.Catégories des travailleurs	40
III.2.6.Application de principes généraux de radioprotection	40
III.2.7.Les limites pour les différentes catégories de travailleurs exposés	41
III.2.7.1.Travailleurs exposés	41
III.2.7.2.Radioexposition accidentelle ou due aux situations d'urgence	41
III.2.7.3.Condition de travail	42
III.2.7.4.Personne publique	42
III.2.8.Gestion des déchets selon le décret n° 2-97-132	43
III.3.réglementation Algérienne	44
III.3.1.Réglementation liée au caractère radioactif des médicaments radiopharmaceutiques et à l'utilisation des sources radioactives	44
III.3.1.1.Autorisation de détention et d'utilisation des radionucléides	44
III.3.2.Aspect réglementaire pharmaceutiques liés à la gestion et à la prise en charge médicamenteuse	46
III.3.2.1.Législation des médicaments	46
III.3.2.1.1.Définition	46
III.3.3.Exposition professionnelles	47
III.3.4.Limites de dose	47
III.3.4.La radioprotection du personnel de médecine nucléaire	47
III.3.5.Radioprotection des lieux de travail	48
III.3.6.Dosimétrie du personnel professionnellement exposé et évaluation des Expositions	49
III.3.7.Protection médicale des travailleurs exposés à des rayonnements Ionisants	50
III.3.8.Gestion des déchets	50
III.3.8.1.CLASSIFICATION DES DECHETS RADIOACTIFS	51

Chapitre IV : fabrication et préparation des médicaments radiopharmaceutique

IV.1. Les bonnes pratiques de fabrication des radiopharmaceutiques	54
IV.1.1.Le personnel	54

IV.1.2. Locaux et matériels	55
IV.1.3. La production	55
IV.1.4. Contrôle qualité	56
IV.1.5. La fabrication des radiopharmaceutiques	56
IV.1.5.1. les matières premières	57
IV.1.5.2. Modalités de fabrication	57
IV.1.5.2.1. Pour les trousse	57
IV.1.5.2.2. Pour les radiopharmaceutiques prêts à l'emploi	58
IV.1.6. Les contrôles de la qualité des radiopharmaceutiques	58
IV.1.6.1. Contrôles galéniques	59
IV.1.6.2. Contrôles physiques	59
IV.1.6.2.1. Identification de l'isotope	59
IV.1.6.2.2. Pureté radio nucléidique	59
IV.1.6.2.3. L'activité de la source	59
IV.1.6.2.4. Concentration radioactive	59
IV.1.6.2.5. Radioactivité spécifique	59
IV.1.6.3. Contrôles chimiques	60
IV.1.6.3.1. Pureté radiochimique	60
IV.1.6.3.2. Pureté chimique	60
IV.1.6.3.3. Détermination du pH	60
IV.1.6.3.4. L'isotonicité	60
IV.1.6.4. Contrôles biologiques	60
IV.1.6.4.1. Stérilité	60
IV.1.6.4.2. Apyrogénicité	61
IV.1.7. Étiquetage, conditionnement et libération de lots	61
IV.1.7.1. Étiquetage et conditionnement	61
IV.1.7.2. Libération des médicaments radiopharmaceutiques	62

IV.1.8.Le transport des radiopharmaceutiques	62
IV.1.9.La pharmacovigilance et la matériovigilance	62
IV.1.10.Développement des radiopharmaceutiques et contraintes industrielles	63
IV.2. Bonnes pratiques de production	63
IV.2.1.Définition	63
IV.2.1.1.radiopharmaceutiques prêts à l'emploi	64
IV.2.1.2.les radiopharmaceutiques obtenus par radiomarquage	64
IV.2.2.Personnel	65
IV.2.3.Locaux et équipements	66
IV.2.4.contrôles de qualité	67
IV.2.5.Libération des médicaments radiopharmaceutiques	67

Chapitre V : Radioprotection

V .1. Définition	69
V.2.Principes généraux de radioprotection	69
V .2.1.Principe de justification	69
V.2.2.principe d'optimisation	69
V.2.3 principe de limitation de dose	69
V.3.Principales institutions à l' origine des normes de radioprotection	69
V .3.1.Commission internationale de protection radiologique (CIPR)	69
V .3.2.L'autorité de sureté nucléaire(ASN)	70
V.3.3.Institut de radioprotection et de sureté nucléaire(IRSN)	70
V.3.4.Communauté européenne de l'énergie atomique (CEEA)	70
V.3.5.Comité scientifique des nations unies (UNSCEAR)	70
V.4.Unités et grandeurs utilisées en radioprotection	70
V.4.1.La dose absorbé(D)	70
V.4.2.La dose équivalente(H)	71
V.4.3.La dose efficace(E)	71

V.5.Conditions d'accès aux différentes zones	71
V.5.1.Classification des travailleurs	72
V.6.Surveillance de l'exposition individuelle des travailleurs	72
V.6.1.Mode d'exposition	73
V .6.1.1.exposition externe sans contact cutané	73
V .6.1.2.exposition externe par contact cutané	73
V .6.1.3exposition interne	73
V .6.2.La dosimétrie	73
V.6.2.1.La mesure de L'exposition externe	74
V.6.2.2.La mesure de la contamination interne	75
V.6.3.Les effets sur l'organisme d'exposition à la radioactivité	75
V.6.3.1.les effets à incidences déterministes (non stochastiques)	75
V .6.3.2. Les effets à incidences aléatoires (stochastiques)	75
V.6.4.Moyens de radioprotection	76
V.6.4.1.Pour le personnel	76
V.6.5.Différents acteurs de la radioprotection professionnelle	77
V.6.5.1.La Personne Compétente en Radioprotection (PCR)	77
V .6.5.2.La Personne Spécialisée en Radiophysique Médicale (PSRPM)	78

Chapitre VI : Radiopharmacie et la gestion des médicaments radiopharmaceutiques

VI.1.la radiopharmacie	80
VI .2.Les missions du radiopharmacien	80
VI.3.Gestion des médicaments radiopharmaceutiques	81
VI.3 .1.Commande	81
VI.3.2.La réception et stockage	81
VI .3.2.1. La réception	81
VI.3.2.1. stockage	82

VI.4.Circuit	82
VI .4.1.Prescription médicale	82
VI.4.2.dispensation et préparation	83
VI.4.3.Transport et administration	83
VI.5.Gestion des déchets	83
CONCLUSION	84
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	85
ANNEXE 1 : Passage au service de médecine nucléaire au Centre Hospitalier Universitaire Lamine Debaghine	93
ANNEXE 2 : Passage à la pharmacie centrale des hôpitaux d'Alger (PCH)	94

Liste des figures

Figure N°	Titres	N° page
Figure 1	Schéma illustratif d'un atome.	04
Figure 2	les différents isotopes d'hydrogène.	05
Figure 3	exemple de la désintégration du radium.	06
Figure 4	émission beta.	06
Figure 5	émission gamma.	07
Figure 6	les caractéristiques des rayonnements radioactifs.	07
Figure 7	diagramme de Segré.	08
Figure 8	filiation radioactive.	10
Figure 9	générateur molybdène 99/technétium 99m.	12
Figure 10	radiopharmaceutique prêts à l'emploi.	13
Figure 11	précurseur radiopharmaceutique.	13
Figure 12	tomographie par émission de positon.	19
Figure 13	Scintigraphie osseuse en vue postérieure (à droite) et antérieure (à gauche).	23
Figure 14	IRM et scintigraphie de perfusion cérébrale réalisée à l'aide du Cérétec.	24
Figure 15	production des radiopharmaceutiques.	54
Figure 16	Vue de l'intérieur du Triumf, en Colombie-Britannique (Canada), un des 1300 cyclotrons répertoriés dans la nouvelle base de données de l'AIEA (Photo : Gordon Roy/Triumf).	56
Figure 17	genèse des médicaments radiopharmaceutiques.	57
Figure 18	enceinte blindée.	65
Figure 19	détecteur.	65
Figure 20	gants stériles.	66
Figure 21	Inauguration du TEP SCAN à l'hôpital Mohamed Lamine Debaghine.	93

Liste des figures

Figure 22	zonage radiologique.	72
Figure 23	dosimètre.	74
Figure 24	écran plombé de radioprotection.	76

Liste des Tableaux

Tableau N°	Titres	N° page
Tableau 1	Exemples d'effets indésirables induits par des médicaments radiopharmaceutiques.	16
Tableau 2	Les radioéléments les plus fréquemment utilisés en médecine nucléaire.	18
Tableau 3	Exemples de troussees marquées au ⁹⁹ mTc.	22
Tableau 4	la liste des radiopharmaceutiques importé par la PCH.	95

Liste des abréviations :

AFSSAPS: agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé.

ASN : Autorité de Sûreté Nucléaire.

ANSM: agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

IRSN: Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire.

AMM : autorisation de la mise sur le marché.

RI : rayonnement ionisant.

LDP : lignes directives particulières.

IRM : imagerie par résonance magnétique.

CEEA : Communauté européenne de l'énergie atomique.

TLD : Dosimètres thermoluminescents.

RPL : dosimètre radio photo tumescent.

CEE : communauté économique européenne.

CSP : code de la santé publique.

DESC : du diplôme d'études spécialisées complémentaires.

PUI : pharmacie à usage intérieur.

COMINA : commissariat à l'énergie atomique.

LAL : lysat d'améobocyte de limule.

CHSCT : comité d'hygiène et sécurité et des conditions de travail.

ZAC : zone d'atmosphère contrôlée.

MER : manipulateurs en électrodiagnostic médicale.

CNPR : centre national de radioprotection.

PCR : Personne Compétente en Radioprotection.

ADN : acide désoxyribonucléique.

MRP : Médicament Radiopharmaceutique.

FDG : 18 fluorodésoxyglucose

PCH : pharmacie centrale des hôpitaux

TEP : Tomographie par émission de positons.

Résumé

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

Aujourd'hui nous assistons à une évolution de la recherche, avec l'arrivée de nombreuses nouvelles molécules et l'enrichissement lié aux traceurs TEP. Ces médicaments sont produits dans des établissements ayant une autorisation spécifique d'activité nucléaire, qui doivent fonctionner conformément aux principes généraux des BPF. Les médicaments radiopharmaceutiques sont des produits qui ont pour particularité d'associer deux exigences réglementaires très contraignantes dépendantes de deux autorités différentes : celle du médicament au sens pharmaceutique et celle d'une source radioactive liée à un régime d'autorisation spécifique. Cependant, le statut réglementaire des radiopharmaceutiques varie d'un pays à l'autre.

Les MRP sont aujourd'hui gérés dans les établissements de santé par la radiopharmacie qui fait partie intégrante de la pharmacie à usage intérieur. Cette unité doit être étroitement liée à celle de médecine nucléaire et elles agissent en constante collaboration. Un des rôles du radiopharmacien est de sécuriser le circuit du MRP en passant par la mise en place de procédures, et mode opératoire au sein d'un système qualité clair, organisé et connu, ainsi que par la formation continue du personnel.

A l'heure actuelle, la quasi-totalité des spécialités médicales fait fréquemment appel aux radio-isotopes que ce soit en vue du diagnostic ou de la thérapie (cancérologie notamment).

Mots-clés : radiopharmaceutiques-scintigraphie-radioprotection-radionucléide-radiothérapie

ABSTRACT

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

Today we are witnessing an evolution in research, with the arrival of many new molecules and the enrichment linked to PET tracers. These drugs are produced in establishments with a specific authorization for nuclear activity, which must operate in accordance with the general principles of GMP. Radiopharmaceuticals are products that have the particularity of associating two very restrictive regulatory requirements that depend on two different authorities: that of a drug in the pharmaceutical sense and that of a radioactive source linked to a specific authorization regime. However, the regulatory status of radiopharmaceuticals varies from one country to another.

Today, MRPs are managed in health care institutions by the radiopharmacy, which is an integral part of the internal use pharmacy. This unit must be closely linked to the nuclear medicine unit and they work in constant collaboration. One of the roles of the radiopharmacist is to ensure the safety of the MRP circuit by implementing procedures and operating methods within a clear, organized and known quality system, as well as by continuous training of personnel.

At present, almost all medical specialties frequently use radioisotopes for diagnosis or therapy (cancerology in particular).

Keywords: radiopharmaceuticals, scintigraphy, radioprotection, radionuclide, radiotherapy.

ملخص

الأدوية المشعة هي أدوية جاهزة للاستخدام التي تحتوي على واحد أو أكثر من النويات المشعة أدرجت لأغراض طبية تشخيصية أو علاجية.

اليوم نشهد تطورا في البحوث، مع وصول العديد من الجزيئات الجديدة والإثراء المرتبط بأجهزة تتبع.

هذه الأدوية يتم إنتاجها في مؤسسات ذات ترخيص محدد للنشاط النووي التي يجب أن تعمل وفقا للمبادئ العامة للممارسات الجيدة للتصنيع.

إن المواد الصيدلانية المشعة عبارة عن منتجات تجمع بين شرطين تنظيميين ملزمين للغاية ويعتمدان على سلطتين مختلفتين: المنتج الطبي بالمعنى الصيدلاني والمصدر الإشعاعي المرتبط بمخطط ترخيص محدد غير ان الوضع التنظيمي للمستحضرات الصيدلانية المشعة يختلف من بلد الى اخر.

ويجب أن تكون هذه الوحدة مرتبطة ارتباطا وتدار الآن في المرافق الصحية بواسطة جهاز الإشعاع الإشعاعي MRP وثيقا بوحدة الطب النووي

المضي في تنفيذ الإجراءات و اجراءات التشغيل في اطار نظام واضح للنوعية و منظمة و معروفة. وكذلك من خلال أحد أدوار النشاط الإشعاعي هو تأمين دائرة MRP من خلال التدريب المستمر للموظفين .

في الوقت الحالي جميع التخصصات الطبية تقريبا تستخدم النظائر المشعة بشكل متكرر أو العلاج (بما في ذلك رعاية السرطان

الكلمات الرئيسية : المشعة الصيدلانية ، المسح الضوئي ، الوقاية من الإشعاع ، النويات المشعة ، العلاج الإشعاع

Les applications de la radioactivité et des rayonnements ionisants à la recherche médicale, aux soins et à la thérapeutique soulagent aujourd'hui des millions de malades dans le monde entier. La radioactivité a constitué l'élément du développement de deux spécialités différentes mais complémentaires : la Médecine nucléaire et la radiopharmacie.

En 1965, apparition de la notion « médicament radiopharmaceutique » défini par un médicament dont le principe actif est basé sur les propriétés de l'émission radioactive d'un radioélément. Ces médicaments sont destinés à la médecine nucléaire, qui utilise des sources non scellées dans le but de pratiquer un traitement ou d'établir un diagnostic in vivo (imagerie ou exploration fonctionnelle), et sont aujourd'hui gérés dans les établissements de santé par la radiopharmacie qui fait partie intégrante de la pharmacie à usage intérieur. [68]

Les obligations de la production, l'importation la détention et l'utilisation des radios isotopes a usage médical a été fixé par la Belgique en 1963. Arrive en 1970 plusieurs pays européens (France, Royaume uni Danemark Belgique) règlementent la production la préparation et l'usage de ces médicaments. [24]

Du fait de leur nature radioactive, les radiopharmaceutiques sont soumis à une double réglementation : celle des médicaments et celle des radioéléments, avec pour conséquence une double référence législatif, réglementaire et normatif, ainsi des contraintes spécifiques à toutes les étapes de leur circuit. [68]

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

Cette étude a pour l'objet :

- D'obtenir les définitions des différents statuts des médicaments radiopharmaceutiques et d'aborder leur circuit à l'échelle industriel.
- Faire le point sur les différents aspects réglementaires des radiopharmaceutiques en Algérie, Europe ainsi qu'au Maroc.
- Faire le point sur le manque de production de ces médicaments en Algérie vu qu'ils sont importés uniquement.

Ainsi, ce travail est organisé en six chapitres:

-Premier chapitre : qui consiste à rappeler les généralités sur la radioactivité.

- Deuxième chapitre : qui traite les médicaments radiopharmaceutiques.
- Troisième chapitre: qui aborde l'aspect réglementaire : européen, marocain et algérien concernant les médicaments radiopharmaceutiques.
- Quatrième chapitre : qui porte sur la fabrication et la préparation des médicaments radiopharmaceutiques.
- Cinquième chapitre : qui traite essentiellement la radioprotection.
- Sixième chapitre : qui aborde principalement la radiopharmacie et la gestion des médicaments radiopharmaceutique.

Chapitre I : rappel sur la radioactivité

I.1. la découverte de la radioactivité :

La radioactivité n'est pas une invention humaine. Ce phénomène naturel a été découvert à la fin du XIXe siècle par un français : Henri Becquerel. Tout au long du XXe siècle, des physiciens devenus célèbres ont appris à apprivoiser ses propriétés si fascinantes

En décembre 1895, le physicien allemand Wilhelm Röntgen découvre les rayons X, utilisés aujourd'hui dans de nombreuses applications comme l'imagerie médicale.

L'année suivante, un physicien français, Henri Becquerel, cherche à approfondir les observations de Röntgen.

Par un jour nuageux, Becquerel ne peut exposer ses sels d'uranium phosphorescents à la lumière du soleil. Il les stocke alors dans un tiroir où il a déjà rangé une plaque photographique vierge, protégée par du papier noir. Au bout de quelques jours, cette plaque porte la trace d'un rayonnement alors que les sels sont restés à l'abri de la lumière. Le physicien s'aperçoit ensuite que ce rayonnement, qu'il appelle "rayons uraniques", est émis par plusieurs sels d'uranium, phosphorescents ou non. [76]

I.2. Définition :

I.2.1. La radioactivité : est un phénomène qui se produit dans un noyau atomique instable au plus profond des atomes. [81]

I.2.2. Un atome : est composé de son noyau et son nuage électrique. Le noyau est constitué de protons et de neutrons (**Fig.1**). Le nuage électrique est un cortège d'électrons gravitant à grande vitesse autour du noyau 100 000 fois plus petit. [81]

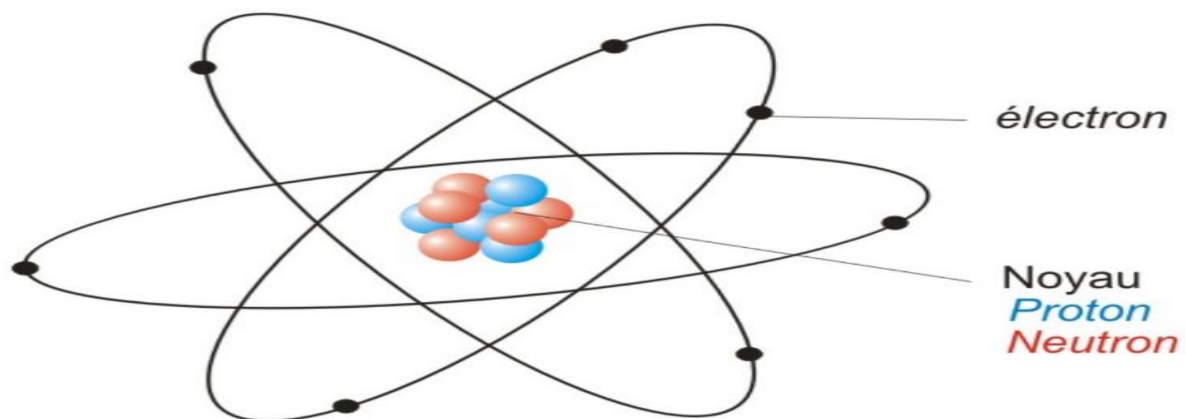


Figure 1 : Schéma illustratif d'un atome. [81]

I.2.3.Noyau : Le noyau atomique est constitué de protons et neutrons. Ces constituants du noyau sont appelés nucléons. Les noyaux atomiques de nombre de masse A sont constitués de Z protons et N neutrons. On a : $A = N + Z$. [64]

I.2.4.Le nucléide (ou le noyau d'atome) : est décrit par un symbole d'élément chimique, un nombre de masse A et un nombre atomique Z. [64]

I.2.5.Les isotopes : sont des noyaux atomiques avec le même nombre de protons mais des nombres de neutrons différents (**Fig.2**), La plupart des noyaux d'atomes sont naturellement stable. [64]

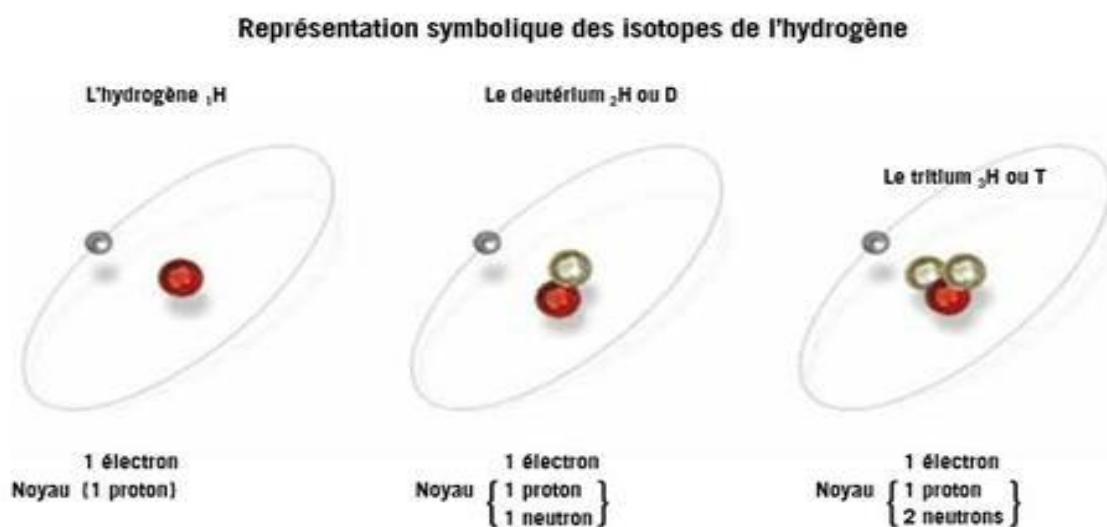


Figure 2 : les différents isotopes d'hydrogène. [68]

I.3.Les principales transformations radioactives :

On distingue trois types :

I.3.1.La radioactivité alpha : L'émission d'une particule alpha concerne surtout les très gros noyaux, dont le plus gros observé dans la nature est celui de l'uranium-238 De tels noyaux, instables, émettent un noyau léger d'hélium afin de devenir moins volumineux et ainsi de se rapprocher de la stabilité (**Fig.3**). [81]



Figure 3 : exemple de la désintégration du radium. [81]

I.3.2. La radioactivité bêta_:

I.3.2.1. La radioactivité bêta moins :

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 (Fig4). Un des neutrons au sein du noyau se désintègre en un proton plus un électron, ce dernier étant éjecté. Ainsi l'atome s'est transformé en autre élément chimique. [82]

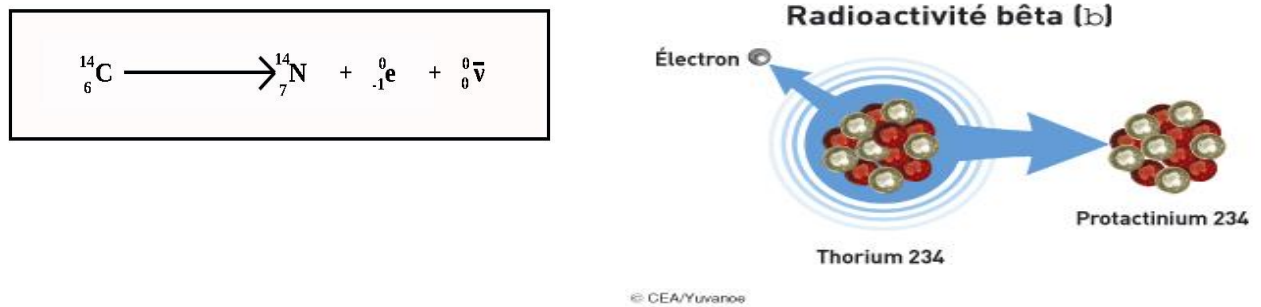
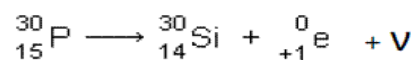


Figure 4 : émission bêta. [68]

I.3.2.2. Radioactivité bêta plus_:

Le rayonnement bêta plus est constitué d'un positon (particule de même masse que l'électron mais chargé positivement). Certains atomes dont les noyaux sont trop chargés en protons émettent un rayonnement bêta plus. Un des protons au sein du noyau se désintègre en un neutron plus un positon, ce dernier étant éjecté. Ainsi l'atome s'est transformé en autre élément chimique. [82]

le phosphore 30 est un radio émetteur β^+ . Son équation de désintégration est:



I.3.3. La radioactivité gamma_:

Le rayonnement gamma est une onde électromagnétique comme la lumière visible ou les rayons X mais plus énergétique ce rayonnement suit souvent une désintégration alpha ou bêta. Après émission de la particule alpha ou bêta, le noyau est encore excité car ses protons et ses neutrons n'ont pas trouvé leur équilibre. [82]

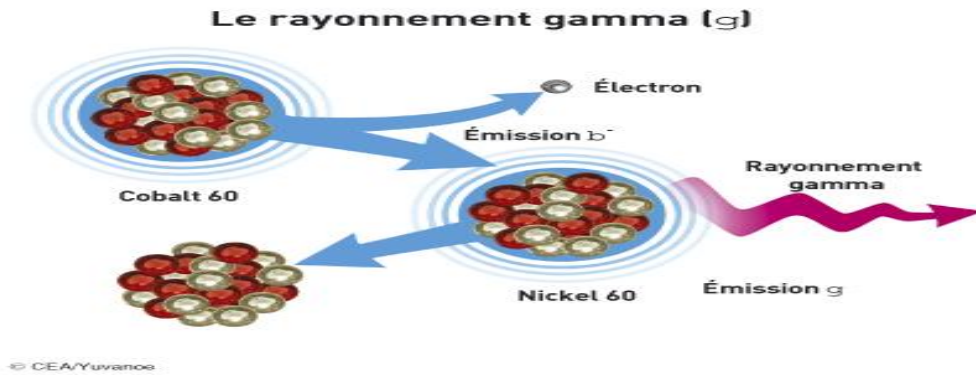


Figure 5 : émission gamma. [68]

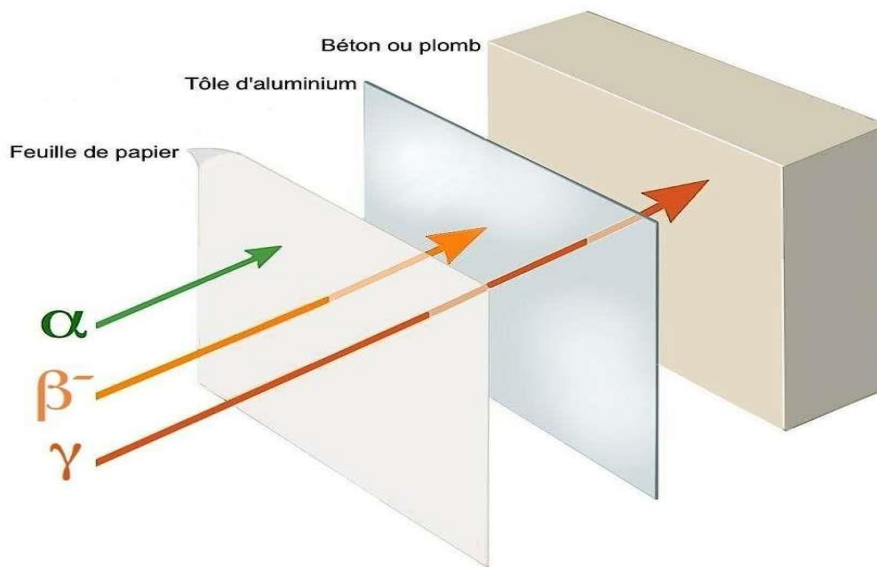


Figure 6 : les caractéristiques des rayonnements radioactifs. [60]

I.4.La stabilité des noyaux :

Le diagramme de Segré indique les isotopes stables ou radioactifs et fournit le type d'émission radioactive. (Fig.7)

- Pour $Z < 20$: les isotopes stables suivent à peu près la droite $Z = N$. Le nombre de neutrons est à peu près égal à celui des protons.
- Au-delà, la stabilité est obtenue quand N est supérieur à Z .
- Les noyaux dont le nombre de protons est trop grand sont du type émetteur bêta plus (β^+).
- Les noyaux dont Z est trop faible sont du type émetteur bêta moins (β^-)

- Enfin les noyaux lourds avec un excès de protons sont des émetteurs alpha (α).
[82]

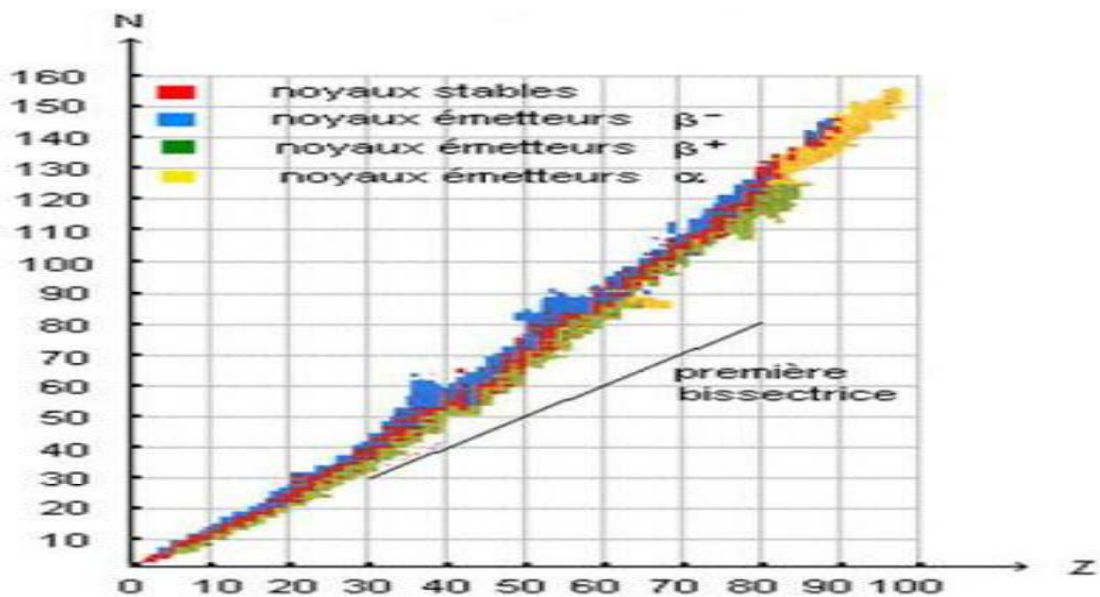


Figure 7 : diagramme de Segré. [82]

❖ Au sein du noyau 3 forces interviennent : [82]

- ✚ L'interaction forte : répulsive, agit à très faible distance
- ✚ L'interaction faible : ni attractive, ni répulsive. Elle est responsable de la transformation d'un neutron en proton (émission bêta).
- ✚ L'interaction électromagnétique : répulsive entre proton.

I.5.les lois de la radioactivité : [25] [68]

I.5.1. L'activité radioactive :

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

$$A(t) = \lambda \cdot N(t) \quad , \quad \text{Où } \lambda \text{ est la constante de radioactivité,}$$

Et (t) est le temps

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

I.5.2. Décroissance radioactive :

La désintégration radioactive d'un noyau donné est un phénomène aléatoire. En revanche, le calcul de la probabilité permet de savoir avec précision le nombre de noyaux qui vont se transformer par unité de temps

$$dN = -\lambda \cdot N \cdot dt$$

Si on connaît l'activité du radionucléide et le nombre d'atomes présents N_0 , on peut alors déduire le nombre d'atomes restants N_t en fonction du temps écoulé :

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

C'est la décroissance radioactive, qui est donc fonction exponentielle du temps. Cependant pour chaque radionucléide on définit une période radioactive T au bout de laquelle la moitié des atomes radioactifs disparaît par transformation spontanée.

$$T = \log 2 / \lambda$$

I.5.3. Filiation radioactive :

Est la transformation d'un radioélément « père » d'activité $A_1(t)$ et de constante radioactive λ_1 , qui conduit à un nucléide « fils » lui-même radioactif, d'activité $A_2(t)$ et de constante λ_2 , pour donner un troisième noyau et ainsi de suite jusqu'à un noyau stable.

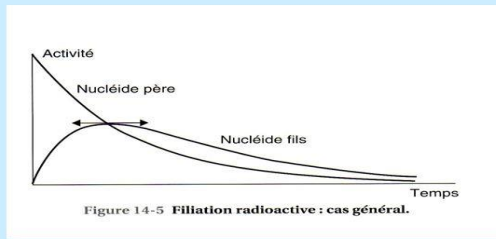
$$dN_1 = -\lambda_1 \cdot N_1 \cdot dt$$

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

On déduit l'activité :

$$A_1(t) = A_1(0) \cdot e^{-\lambda_1 t} \quad , \quad A_2(t) = A_1(0) \cdot \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} (1 - e^{-(\lambda_2 - \lambda_1)t})$$

Filiation radioactive, cas général



$A_{1(t)}$ décroît de façon exponentielle
 $A_{2(t)}$ croît jusqu'à une valeur maximale puis décroît
parallèlement à $A_{1(t)}$
Le maximum de $A_{2(t)}$ est obtenu pour le temps

$$t = (\ln \lambda_2 - \ln \lambda_1) / (\lambda_2 - \lambda_1) \quad \text{et} \quad A_{1(t)} = A_{2(t)}$$

Figure8 : filiation radioactive. [68]

I.6.Effets des rayonnements :

I.6.1.Quand les rayonnements traversent la matière :

Les effets d'un rayonnement et son parcours dans la matière dépendent de la nature de la particule émise et du milieu traversé.

La charge électrique de la particule ou son absence détermine sa façon d'agir. Une particule chargée arrache des électrons en traversant des atomes, un phénomène appelé « ionisation ».

Les effets ne se limitent pas à l'ionisation. En arrachant des électrons, les rayonnements perturbent les atomes et brisent des molécules, électrisent et échauffent le milieu. [81]

I.6.2.Effets des rayonnements ionisants sur le vivant :

Les effets d'un rayonnement ionisant dépendent de sa nature, de la dose absorbée, de l'organe touché. Les effets d'une irradiation sont bénéfiques, quand l'irradiation touche des cellules malades, ou nocives s'ils touchent des cellules saines. 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 ainsi que La matière vivante possède aussi une certaine faculté de réparation, du moins quand l'irradiation reste faible. [81]

Chapitre II : les médicaments radiopharmaceutiques

II.1.Définition_:

« Tout produit radio pharmaceutique prêt à être administré à l'homme et qui contient un ou plusieurs radionucléides ». [48]

La notion de médicament radiopharmaceutique est apparue dans la loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 (article L.5121-1 du CSP, qui définit un médicament radiopharmaceutique comme tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales. Les médicaments radiopharmaceutiques font donc partie du monopole pharmaceutique et sont soumis à la même réglementation. Ils sont inscrits sur la liste I des substances dans le CSP (loi n° 92-1279, Article L.5121-1).

Les différents produits pouvant servir à la production des médicaments radiopharmaceutiques sont définis comme ce ci.

II.1.1.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. [58] (Fig.)

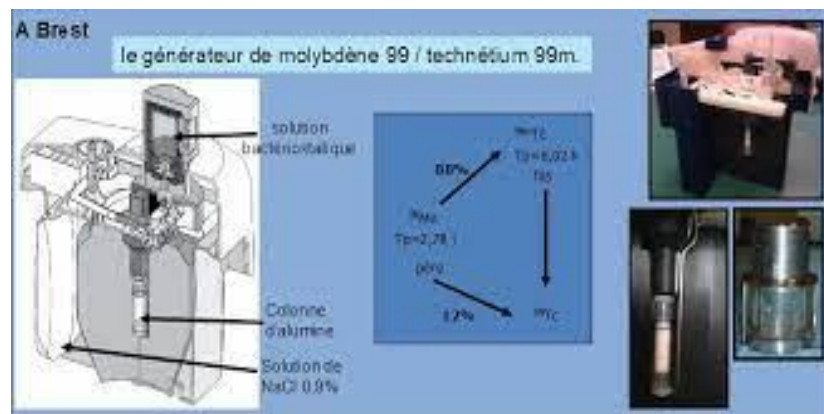


Figure 9 : générateur molybdène 99/technétium 99m. [68]

II.1.2.Trousse_: Toute préparation qui doit être reconstitué ou combiné avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique finale. [1] (Fig.)



Figure 10 : radiopharmaceutiques prêts à l'emploi. [67]

II.1.3. Le précurseur :

Tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration. [58] (Fig.)



Figure 11 : précurseur radiopharmaceutique. [42]

II.2. Mode d'administration des médicaments radiopharmaceutiques :

Les médicaments radiopharmaceutiques utilisés en médecine nucléaire sont des médicaments contenant des éléments radioactifs. Se présentent sous forme de sources non scellées destinées à être administrées par voie parentérale (chlorure de thallium²⁰¹), pulmonaire (ventilation pulmonaire au Xe¹³²) ou orale (iode marqué) dans un but diagnostique ou thérapeutique. [20]

II.3. Mode d'utilisations :

Ils peuvent être utilisés seuls sous une forme simple ou liés à des vecteurs spécifiques d'organes d'une fonction physiologique ou d'une pathologie. [48]

II.4. Les principaux statuts des radiopharmaceutiques : [48]

- ❖ **En tant que spécialité pharmaceutique :** qui ne nécessitent qu'une étape de conditionnement unitaire, avant administration au patient (prêt à l'emploi).
- ❖ **En tant que médicament nécessitant une préparation in situ :**

Ces médicaments soient préparés in situ par marquage de molécules vectrices (trousses)

Avec un radionucléide choisi (générateur ou précurseur).

1 /Préparation magistrale_ :

Est tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé.

ex : préparation de l'IBZM (Iodobenzamide technétié).

2/ Préparation hospitalière_ :

Tout médicament préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques (**ex :** préparation d'eau marquée (H_2O_{15}), pour réaliser des examens de perfusion cérébrale en imagerie TEP.

II.5.Pharmacologie des médicaments radio pharmaceutique_ :

II.5.1.Mode d'action et classification_ : [48]

Les médicaments radiopharmaceutiques sont de complexité variée, allant du radioisotope sous forme élémentaire (iode : scintigraphie Thyroïdienne, thallium: scintigraphie myocardique à des molécules vectrices radiomarquées de plus en plus élaborées, telles que des ligands de récepteurs (récepteur à la somatostatine : Octreoscan") ou des anticorps ciblant un antigène précis (antigène CD 20 : Zevalin).

Ils peuvent être classés en fonction du mode de leur localisation.

II.5.1.1.Passive :

Par diffusion simple :

- ✚ Elle se fait à travers la membrane cellulaire puis la liaison à un composant intracellulaire.

Ex : Thallium 201 (^{201}Tl) utilisé pour l'imagerie cérébrale tumorale.

✚ **Blocage capillaire :**

Se traduit par une embolie intensive d'un capillaire par des particules.

Ex : Tc^{99m} macro-agrégat de sérum albumine humaine : utilisé pour L'exploration de la perfusion pulmonaire.

- ✚ **Phagocytose :** Par capture d'une particule des cellules de Kupffer dans le foie **ex :** le ^{99m}Tc -Colloïde pour l'imagerie hépatique

- ✚ **Séquestration cellulaire :** Injection de globules rouges abîmées marquées par le Tc^{99m} pour L'imagerie sélective de la rate.

✚ **Dilution isotopique :**

Ex : ^{51}Cr -GR : pour le diagnostic de polyglobulie, d'anémies liées à une splénomégalie.

Le marquage des GR par le chromate de sodium (hydrosoluble) permet la détermination du volume total des globules rouges circulants par mesure de l'intensité de rayonnement émis.

II.5.1.2. Localisation active :

+ Voie métabolique (substitution isotopique)

Ex : ^{123}I et ^{131}I : pour l'imagerie ou la thérapie thyroïdienne.

+ Voie métabolique

Ex 18 F-DOPA : synthèse de la dopamine par les neurones dopaminergiques.

+ Captation métabolique : Certains radionucléides peuvent être fixés sur des analogues du substrat métabolique de l'organisme humain.

Ex : ^{18}F -FDG : Métabolisme cellulaire glucidique.

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

Ex : ^{99}Y -antiCD20 : Thérapeutique des lymphomes.

Il est important de noter que les radiopharmaceutiques à visée diagnostique sont administrés à des doses extrêmement faibles (de l'ordre du nmol) et n'ont donc pas d'effets pharmacologiques au sens strict.

II.6. Les effets indésirables :

Le nombre des effets indésirables observés avec les radiopharmaceutiques semble assez faible par rapport à celui des effets indésirables observés avec un médicament conventionnel. Ceci s'explique par l'absence des effets pharmacologiques propres aux radiopharmaceutiques. Aussi certains effets indésirables ne sont pas forcément signalés par les patients d'autant plus qu'ils sont généralement bénins et régressent spontanément. [48]

Tableau1 : Exemples d'effets indésirables induits par des médicaments radiopharmaceutiques. [48]

Exemples des Radiopharmaceutiques	Effets indésirables observés
Technescan® HDP Ostéocis®	Rash, malaise, démangeaison, nausées, goût métallique, œdème de la face.
Technescan® MAG3	Rash, démangeaison.
Macro-agrégat d'albumine humaine : Technescan ® Lyomaa	Démangeaison, rash, oppression, nausées, vomissement.

II.7. Les interactions médicamenteuses des radiopharmaceutiques:

Certains principes actifs peuvent avoir une action sur le devenir des radiopharmaceutiques. La fixation hépatique du phytate de technétium [⁹⁹mTc] (Phytacis®) indiqué dans la Scintigraphie hépatique, est diminuée lors de la prise de médicaments hépatotoxiques (Paracétamol). La modification de la fixation protéique d'iode radioactif en présence de certains médicaments tels que : les antithyroïdiens, salicylés, corticoïdes. [48]

II.8. Les contre-indications des radiopharmaceutiques :

Les radiopharmaceutiques ont une contre-indication absolue durant les trois premiers mois de grossesse et une contre-indication relative durant le reste de la grossesse, en période de lactation et chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'un des composants ou excipients et à l'iode pour les radiopharmaceutiques iodés. [48]

II.9. Les applications des médicaments radiopharmaceutiques en médecine nucléaire :

La médecine nucléaire constitue une des plus anciennes modalités de l'imagerie médicale actuelle. Son histoire est intimement liée à celle de la radioactivité (naturelle puis surtout artificielle) et de l'instrumentation associée, elle a en effet très largement bénéficié des progrès réalisés dans des domaines aussi divers que la physique et la chimie nucléaires, la physique des détecteurs de radiation et l'électronique ses développements récents et actuels continuent de lui assurer une place importante dans le diagnostic médical. À l'inverse de l'imagerie médicale dite conventionnelle (radiologie, scanner, échographie) qui permet d'obtenir des images anatomiques et d'analyser la structure des organes.

La médecine nucléaire utilise les rayonnements émis par les noyaux des atomes radioactifs à des fins non seulement diagnostiques (détection) mais également thérapeutiques. Cette spécialité rassemble les techniques utilisant aussi bien in vivo qu'in vitro des radioéléments artificiels en sources non scellées.

Les radiopharmaceutiques utilisés en médecine nucléaire sont destinés à 95% à des actes diagnostiques et à 5 % pour des actes thérapeutiques ils sont administrés au patient à des activités variables selon l'utilisation, l'âge, le poids du patient. [73]

II.9.1.Les actes diagnostiques_:

Sont les explorations cinégraphique ou tomosintégraphique. 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 (émetteurs gamma ou gamma +béta) .Pour ces examens les radiopharmaceutiques doivent être administrés à une dose dépourvue de toxicité chimique et à une activité la plus faible possible, de façon à limiter l'exposition du patient aux radiations. Les isotopes utilisés sont caractérisés par la délivrance d'une faible dose d'irradiations pour les organes cibles et le corps entier. [26]

II.9.2.Les actes thérapeutiques_:

utilisent des radiopharmaceutiques contenant des radioéléments à haute énergie (émetteurs béta) 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 pour le tissu cible et être d'une grande pureté nucléaire .Les principales pathologies traitées sont les affections thyroïdienne,ostéo articulaire et les douleurs osseuses métastatiques .(Tab.2) [26]

Tableau 2 : Les radioéléments les plus fréquemment utilisés en médecine nucléaire. [24]

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
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	Traitement des douleurs liées aux
Strontium 89 (⁸⁹ Sr)	50.6 j	déphosphorâtes Chlorure	métastases osseuses

II.10. Quelques bases physiques :

À la différence de la radiologie qui montre la densité des tissus, de l'échographie qui visualise les interfaces acoustiques et de la résonance magnétique nucléaire qui objective la densité des noyaux d'hydrogène de l'eau, la médecine nucléaire réalise l'imagerie moléculaire de cibles cellulaires.

L'obtention de l'image se fait en deux étapes successives :

- l'administration au patient d'un radiotracer (ou radiopharmaceutique) qui va se fixer sur l'organe cible.
- la détection du rayonnement émis par le radiotracer et sa transformation en une image reflétant la distribution de la radioactivité de l'organe exploré. Cette opération est effectuée par un détecteur associé à un système informatique de traitement des données et de visualisation des résultats. Radiotraceurs et détecteurs sont donc les deux piliers de l'imagerie scintigraphique [72]. Il existe deux principales modalités d'imagerie nucléaires :

II.11.1. La tomographie par émission de positons (TEP) :

La Tomographie par Emission de Positons (TEP) est basée sur l'injection, chez l'Homme ou l'animal, de molécules marquées par un atome radioactif dit « émetteur de positons » (appelés aussi particules β^+). (Fig.12) Cet isotope radioactif est instable en raison d'un excès de protons et va alors effectuer une désintégration β^+ , l'un de ses protons va se transformer spontanément en neutron, ce qui entraîne l'émission d'un positon et d'un neutrino.

La tomographie par émission de positons permet de mesurer en trois dimensions, l'activité métabolique d'un organe à l'aide d'une molécule marquée par un émetteur de positon : un traceur, le traceur est composé d'une molécule vectrice qui se localise de manière sélective sur une structure de l'organisme et d'un marqueur radioactif qui permet de suivre la position du vecteur. [51]

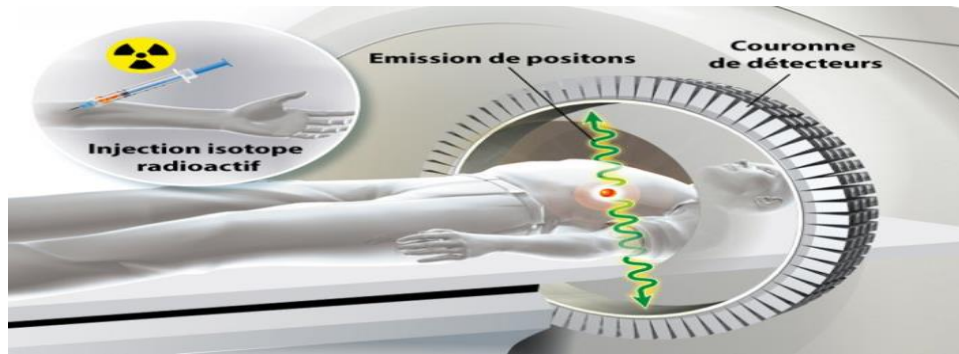


Figure 12 : tomographie par émission de positon. [28]

II.11.2. Tomographie par émission monophotonique (TEMP) :

La scintigraphie monophotonique permet d'obtenir des images planaires à l'aide d'une gamma-caméra. La source de rayonnement émettant des photons gamma dans toutes les directions de l'espace seuls les rayons émis perpendiculairement à la surface de la caméra sont sélectionnés par un collimateur de façon à mieux déterminer leur origine. [51]

II.12. Médicaments radiopharmaceutique à usage diagnostique :

II.12.1. Médicaments à base d'iode 123 :

II.12.1.1. Propriétés du radionucléide :

L'iode 123 est un radio-isotope de choix pour l'imagerie scintigraphique Il est non seulement capté, mais aussi organifié par les cellules thyroïdiennes. La fixation d'iode reste proportionnelle au métabolisme du tissu thyroïdien Il se désintègre par capture électronique en tellure 123, en émettant un rayonnement gamma de 159 KeV et avec une période physique de 13 heures. [73]

II.12.1.2. Principales indications :

- La scintigraphie de la thyroïde : exploration morphologique et surtout fonctionnelle.
- L'étude neurologique : exemple : maladie de Parkinson.
- L'étude du métabolisme cardiaque. (ex : Scintigraphie cardiaque à la $^{123}\text{I-MIB}$). [69]

(MIBG (Méta-Iodo-Benzyl-Guanidine) est un dérivé de la guanéthidine).

II.12.2.Médicaments à base d'indium 111 :

II.12.2.1.Propriétés du radionucléide :

L'indium 111 est un produit de cyclotron, se désintègre en émettant un rayonnement gamma de 172 KeV et avec une demi vie de 2,83 jours pour former le cadmium stable. [60]

II.12.2.2.Principales indications :

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

Exemple d'utilisation : **Octréoscan®** (pentétréotide marqué à l'indium 111). [38]

II.12.3.Médicament à base de thallium 201_:

II.12.3.1.Propriétés du radionucléide_:

Le thallium 201 est un radioélément émetteur de rayonnement de 80 KeV .Le thallium 201 est un cation monovalent analogue au potassium (K+) qui rentre dans la cellule par l'intermédiaire de la pompe Na+/K+/ATPase. L'affinité du thallium à ce transporteur est 10 fois supérieure à celle du potassium. [13]

II.12.3.2.Principales indications:

La scintigraphie des glandes parathyroïdiennes, la scintigraphie du myocarde au repos et à l'effort pour l'évaluation de la perfusion coronarienne et de la viabilité cellulaire en cas de cardiopathie ischémique, de cardiomyopathie, de myocardite .La visualisation des tumeurs fixant le thallium dans différents organes, particulièrement les tumeurs cérébrales, thyroïdiennes, ainsi que les métastases de carcinome thyroïdien. [49]

II.12.4.Médicaments à base de Technétium ^{99m} (^{99m}Tc) :

II.12.4.1.Propriétés du radionucléide_:

Le Technétium 99, est le radioisotope le plus utilisé dans la majorité des préparations radiopharmaceutiques à visée diagnostique (80%). Le Tc ^{99m} est un produit de décroissance de ⁹⁹Mo. Il décroît avec une période de 6h, en Émettant une radiation gamma de 140 KeV. [73]

II.12.4.2.Principales indications :

Mise en évidence des atteintes de la barrière hémato-encéphalique en rapport avec la présence de tumeurs, Mise en évidence des affections ostéo articulaire avec notamment la recherche des métastases osseuses. [50]

Tableau 3: Exemples de troussees marquées au ^{99m}Tc . [1]

DCI	Organe ou tissu cible	indication
DPD Médronate Oxidronate	os	Scinti. osseuse
DMSA	Cortex rénal	Scinti. rénale statique
Bétiatide mertiatide	reins	Troubles néphrologiques et urologiques
pentétate	reins	Scinti. rénale
Bicisate Examétazime	cerveau	Étude de la perfusion cérébrale
Macroagrégats d'albumine humaine	poumons	Scinti. de perfusion pulmonaire
Mébrofénine Phytate	Foie Vésicule biliaire	Scinti. Hépatobiliaire
Sestamibi Tétrofosmine	coeur	Exploration myocardique
Nanocolloïdes d'albumine humaine Sulfure de rhénium colloïdal	MO Système lymphatique	Scinti. MO Scinti zones inflammatoires Scinti. Syst. Lymphatique



Figure 13 : Scintigraphie osseuse en vue postérieure (à droite) et antérieure (à gauche). [9]

A : Patient atteint de la maladie d'Alzheimer.
 B : Sujet normal.
 C : Formule chimique du Cérétec® marqué au ^{99m}Tc.

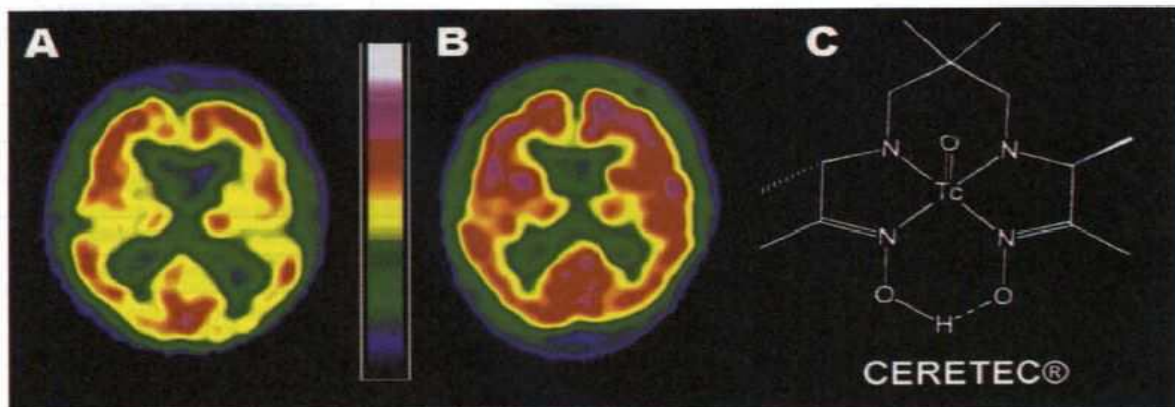


Figure 14 : IRM et scintigraphie de perfusion cérébrale réalisée à l'aide du Cérétec.[48]

II.13.Médicaments radiopharmaceutiques à usage thérapeutique :

Les radionucléides d'intérêt thérapeutique ont des rayonnements alpha ou bêta moins, qui est l'inverse du rayonnement gamma, sont peu pénétrants dans la matière mais interagissent fortement avec cette dernière en déposant localement leur énergie.

II.13.1.Médicament à base d'iode 131 :

II.13.1.1.Propriétés du radionucléide :

L'iode 131 est un radionucléide artificiel issu de la fission de noyaux lourds (uranium, plutonium, etc.). Il est produit artificiellement en réacteur nucléaire, C'est un émetteur bêta- et gamma de période radioactive de 8 jours et d'énergie 0,61 MeV pour bêta- et 0.36 MeV pour gamma. [7]

II.13.1.2.Principales indications :

L'iode 131 est indiqué principalement pour le traitement :

- Des cancers de la thyroïde : La radiothérapie par l'iode 131 est réservée aux formes histologiques susceptibles de fixer l'iode (cancers thyroïdiens différenciés). [66]

Exemple : **-Iodure de sodium®**

- Des hyperthyroïdies : Dans le traitement des hyperthyroïdies dues à une maladie de Basedow ou à un adénome toxique.

II.13.2.Médicaments à base de phosphore 32 :

II.13.2.1.Propriétés du radionucléide_:

C'est un émetteur bêta moins d'énergie égale 1.7 MeV de 14 jours de période, indiqué principalement pour :

- Le traitement palliatif des douleurs dues aux métastases osseuses chez les patients n'ayant pas répondu aux traitements conventionnels.
- Le traitement des leucémies myélocyaires et lymphocytaires chroniques. Exemple : Phosphate de sodium Il est indiqué dans les traitements hématologiques (cas de polyglobulie). [65]

II.13.3. Médicament à base de Strontium-89 :

II.13.3.1. Propriétés du radionucléide_:

Le ^{89}Sr , émetteur bêta moins pur, est un analogue du calcium capté préférentiellement par l'os, se concentre surtout au niveau des métastases ostéo blastiques. Le Strontium 89 est un émetteur de rayonnement bêta-,de période égale à 50.5 jours d'énergie égale à 1,46 MeV. Exemple: METASTRON[®]:c'est chlorure de strontium .Il est indiqué dans le traitement palliatif des douleurs osseuses dues aux métastases osseuses secondaires au cancer de la prostate chez les patients en échec à l'hormonothérapie. [12]

II.13.4. Médicaments à base de Samarium-153 :

II.13.4.1.Propriétés du radionucléide_:

Le Samarium 153 est un émetteur de rayonnement bêta-, gamma à la fois de période égale à 46,3 h et d'énergie maximale de 0,81 MeV pour bêta⁻ et 0.103 MeV pour gamma.

Exemple : QUADRAMET[®] indiqué dans le traitement antalgique de la douleur osseuse chez les patients atteints de métastases osseuses ostéoblastiques douloureuses multiples (lorsqu'un cancer s'est étendu aux os). [12]

II.13.5.Médicaments à base de L'yttrium 90_:

II.13.5.1.Propriétés de radionucléide_:

Les propriétés radiophysiques de l'yttrium-90, semblent favorables pour irradier les lésions de plusieurs centimètre en raison de parcours moyennement élevé des électrons. L'Yttrium 90 est un émetteur de rayonnement bêta- pur, de période égale à 64,1 h et d'énergie maximale de 2,28 MeV. [20].

Exemple ; **ZEVALIN**® il est indiqué dans le traitement des lymphomes non Hodgkiniens.

II.13.6.Médicaments à base de Radium 224 :

II.13.6.1.Propriétés radionucléide_:

Radium 224 est un émetteur de rayonnement alpha de période égale à 3,64 j et d'énergie maximale de 5,68 MeV.

De même que le baryum, le radium forme dans les conditions normales de température et de pression un réseau cristallin cubique centré, de maille 514,8 picamètres.

II.13.6.2.Principales indications : traitement des spondylarthrites ankylosantes. [45]

II.13.7.Médicaments à base de Rhénium 186 :

II.13.7.1.Propriétés du radionucléide :

_un émetteur de rayonnement beta- de période égale à 3,78 j et d'énergie maximale de 5,68 MeV.

Exemple : **sulfure de rhénium**

II.13.7.2.Principales indications :

Traitement de la maladie rhumatoïde, lors des poussées inflammatoires au niveau des articulations de l'épaule, du coude, du poignet, de la cheville et de la hanche. [70]

II.14.La radiothérapie_:

On appelle radiothérapie, l'utilisation des rayonnements ionisants dans un but thérapeutique : antimitotique, antalgique, anti-inflammatoire ou anti-métabolique. L'action antimitotique des radiations ionisants est la plus importante car elle permet le traitement de certaines tumeurs malignes .On distingue deux types de radiothérapie. [4][15]

II.14.1.La radiothérapie externe_:

La source de rayonnement (par exemple un accélérateur des particules) est située à distance du patient. L'irradiation sélective de certaines cellules sera donc possible par la définition d'un champ d'irradiation, particulier si le patient ne présente que quelques foyers à traiter.

Si le nombre de foyers est important, une irradiation entière pourra être nécessaire sans réelle sélectivité ce qui est responsable des effets secondaires importants.

II.14.2.La radiothérapie interne_:

On distingue la curiethérapie et la radiothérapie métabolique :

II.14.2.1.La curiethérapie :

utilise des sources scellées (par exemple des fils ou des grains d'iridium) qui sont insérées dans des tubes placés à l'intérieur de l'organisme du patient. Elle permet un ciblage des cellules à traiter mais reste limitée dans des applications à un ou quelques sites.

II.14.2.2.La radiothérapie métabolique_: (la radiothérapie interne vectorisée) :

Consiste à administrer à un patient un radiopharmaceutique constitué d'une molécule vectrice sur laquelle est fixée un radioisotope émetteur. Le radiopharmaceutique va se distribuer selon les propriétés de la molécule vectrice et permettre ensuite une irradiation sélective des régions de fixation de la molécule par les rayonnements ionisants. Ces techniques de radiothérapie diffèrent par le débit de dose au niveau des cellules irradiées, ainsi que par la durée d'irradiation.

II .15.Critères de choix du médicament radiopharmaceutique :

II.15.1.Critères de choix liés au radionucléide_: [16][21]

1- Nature du rayonnement : en fonction de l'utilisation (diagnostique ou thérapeutique) du médicament radiopharmaceutique le choix se fait entre :

- Des radionucléides émettant des rayonnements beta moins : irradiation localisée pour la thérapeutique.
- Des radionucléides émettant principalement des rayonnements gamma : car ils sont pénétrants, permettant des explorations scintigraphiques.

2-Energie du rayonnement_:

Le radionucléide doit posséder une énergie :

Suffisamment importante ($> 20 \text{ KeV}$) pour ne pas être absorbé par les tissus et permettre la détection des lésions ou organes profonds mais pas trop grande ($<600 \text{ keV}$) pour permettre une détection optimale.

-Pour la **TEMP**, l'énergie émise par le radionucléide, doit être idéalement comprise Entre 100 et 300 KeV.

3-Période physique : pour être utilisable en médecine nucléaire, les radionucléides doivent avoir une période physique suffisamment longue pour permettre une exploration correcte, d'un organe ou l'étude d'un métabolisme mais aussi suffisamment courte pour ne pas entraîner une

irradiation excessive du patient. Les périodes physiques des radionucléides les plus couramment utilisés en médecine nucléaire vont de quelques heures à quelques jours.

II.15.2. Critères de choix liés à la molécule vectrice : [68]

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

1-La période biologique T_b : est définie comme le temps nécessaire pour que l'organisme élimine la moitié des atomes ou des molécules administrées.

2-La période effective : est définie comme le temps nécessaire pour que l'activité dans l'organisme diminue de moitié elle prend en compte la décroissance physique du radionucléide et son élimination biologique. Pour réaliser une exploration fonctionnelle, il est préférable que le médicament radiopharmaceutique ne soit pas éliminé avant la fin de l'examen, mais ne stagne pas, non plus, trop longtemps dans l'organisme.

**Chapitre III : le contexte
réglementaire relatif aux
médicaments radiopharmaceutiques.**

III.3.réglementation Algérienne :

III.3.1.Réglementation liée au caractère radioactif des médicaments radiopharmaceutiques et à l'utilisation des sources radioactives :

L'utilisation des radionucléides en médecine nucléaire doit répondre aux exigences réglementaires relatives à la radioprotection des travailleurs, des patients, du public et de l'environnement.

III.3.1.1.Autorisation de détention et d'utilisation des radionucléides :

La gestion des médicaments radiopharmaceutiques et sous la responsabilité d'un radiopharmacien par délégation du pharmacien gérant de la pharmacie à usage interne (PUI) de l'établissement. [27]

Le Décret présidentiel n° 05-117du 2 Rabie El Aouel 1426 correspondant au 11 avril 2005 relatif aux mesures de protection contre les rayonnements ionisants. [59]

Article 3 :

- La détention et l'utilisation des sources de rayonnements ionisants sont soumises au régime de l'autorisation à l'exception de celle qui satisfait aux conditions d'exemption prévues ci-après et qui ne nécessitent qu'une déclaration au commissariat à l'énergie atomique.

Article 5 :

- L'importation et l'exportation de sources et matière radioactives sont soumises au visa préalable des services du commissariat à l'énergie atomique.

Article 7 :

- La demande d'autorisation est accompagnée d'une déclaration comportant les données ci – après :

1 .Pour la déclaration portant sur les matières radioactives :

- Le nom du radioélément et son activité initiale à la date de fabrication (en multiples de Becquerel).
- L'état physico-chimique de la source.
- Sa forme, scellée ou non scellée.
- Le certificat de conformité de la source radioactive établi par un organisme habilité.

- Le nom et l'adresse complète du fournisseur.
- Le type d'appareil renfermant la source et ses documents de certification.
- L'utilisation prévue de la source.
- La localisation et le lieu d'entreposage de la source.
- Les options d'évacuation envisagées en fin de l'utilisation.

2 .Pour la déclaration portant sur les appareils générateurs de rayonnements ionisants :

- Les caractéristiques techniques de l'appareil et les dispositifs de protection prévue.
- La date et lieu de fabrication de l'appareil.
- Le nom et l'adresse complète du fabricant.
- Les certificats d'homologation de l'équipement selon les normes nationales ou internationales pertinentes.

En outre, tout employeur doit indiquer sa raison sociale, l'activité en cours et celle envisagée pour l'utilisation des sources de rayonnements et les dates envisagées de début et de cessation de l'activité.

En outre, tout employeur doit indiquer sa raison sociale, l'activité en cours et celle envisagée pour l'utilisation des sources de rayonnements et les dates envisagées de début et de cessation de l'activité.

Il peut être requis également :

- a). Le certificat du test de contrôle de qualité lorsqu'il s'agit d'équipements prototypes.
- b).Le certificat de qualification en radioprotection ou le certificat d'aptitude à l'utilisation des radioéléments des personnes appelées à manipuler les sources de rayonnements ionisants.
- c).L'attestation d'affiliation du personnel à un service de médecine du travail.
- d). L'attestation de suivi dosimétrique du personnel.
- e).Un plan d'action et de secours pour les situations d'urgence radiologique, approuvé par les services compétents de la protection civile.
- f).Un certificat d'étalonnage des détecteurs de rayonnements ionisants.

Article 8 :

La demande d'autorisation doit être adressée au commissariat à l'énergie atomique qui doit rendre une décision dans un délai maximum de deux (2) mois. Le refus d'autorisation est motivé.

L'autorisation est délivrée pour une durée déterminée compte tenu de la nature et de l'ampleur des risques liés à la pratique ou de toute autre considération particulière pertinente.

La durée ne peut en aucun cas excéder cinq (5) années.

Le renouvellement de l'autorisation s'effectue trois mois avant sa date d'expiration. La demande de renouvellement doit faire ressortir clairement toute modification.

III.3.2.Aspect réglementaire pharmaceutiques liés à la gestion et à la prise en charge médicamenteuse :

III.3.2.1.Législation des médicaments :

III.3.2.1.1.Définition_:

Selon la loi n° 08-13 du 17 Rajab 1429 correspondant au 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi n° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé, on trouve les articles suivants [48] :

Article.169 : On entend par produit pharmaceutiques, au sens de la présente loi :

- Les médicaments.
- Les réactifs biologiques.
- Les produits chimiques officinaux.
- Les produits galéniques.
- Les objets de pansement.
- Le radionucléide qui est l'isotope radioactif.
- La trousse qui est toute préparation issue de la reconstitution ou de la combinaison avec des radionucléides dans le produit pharmaceutique final.
- Le précurseur qui est radionucléide permettant le marquage radioactif d'une autre substance avant administration à l'homme.

Article.170 : On entend par médicament, au sens de la présente loi :

« Tout produit radio pharmaceutique prêt à être administré à l'homme et qui contient un ou plusieurs radionucléides »

III.3.3.Exposition professionnelles :

Article 17 : Est interdit l'emploi à des travaux sous rayonnements ionisants de personnes âgées de moins de dix-huit (18) ans, à l'exclusion des travaux à des fins de formation pratique ou d'apprentissage, pouvant être entrepris à partir de l'âge de seize (16) ans.

III.3.4.Limites de dose :

Article 18 : L'exposition professionnelle de tout travailleur doit être maîtrisée de sorte que les limites ci-après ne soient pas dépassées :

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

III.3.4.La radioprotection du personnel de médecine nucléaire : [59]

Il convient de protéger les travailleurs des rayonnements ionisants en évaluant leurs risques d'exposition, les professionnels travaillant en zones règlementées suivent une formation de radioprotection, au moins tous les 3 ans, adaptés aux risques auxquels ils peuvent être confrontés. (Art 19 du décret n° 05-117 (2005))

- catégorie A : travailleurs dont les conditions habituelles de travail sont susceptibles d'entraîner le dépassement des trois dixièmes (3/10) des limites annuelles de dose
- catégorie B : travailleurs non susceptibles de recevoir, dans les conditions habituelles de travail, des doses supérieures à trois dixièmes (3/10) des limites annuelles de dose

III.3.5.Radioprotection des lieux de travail :

Selon le Décret présidentiel n° 05-117 du 2 Rabie El Aouel 1426 correspondant au 11 avril 2005 relatif à la gestion des déchets radioactifs. [59]

En outre, l'utilisateur doit veiller à la mise en œuvre d'un programme d'optimisation de la radioprotection pour chacune des installations dont il a la responsabilité, ayant pour objectif de maintenir les doses au niveau le plus bas que l'on puisse raisonnablement atteindre.

Article 25 :

L'utilisateur prend toutes les dispositions pour que soient délimitées des zones spécialement réglementées devant faire l'objet d'une signalisation distincte lorsque le risque d'exposition ou de contamination dépasse les limites de dose fixées pour les personnes du public.

L'utilisateur veille à ce que l'accès à ces zones soit limité aux seules personnes expressément autorisées et que la durée de leur présence dans celles-ci soit la plus réduite possible.

Article 26 :

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

- Une zone contrôlée, dont l'accès est réglementé pour des raisons de protection radiologique, dans laquelle les travailleurs sont susceptibles de dépasser, dans les conditions normales de travail, les trois dixièmes (3/10) de l'une des limites de dose fixées par l'article 18 ci-dessus :
- Une zone surveillée, dans laquelle les travailleurs sont susceptibles de dépasser, dans les conditions normales de travail, un dixième (1/10) de l'une des limites de dose fixées par l'article 18 ci-dessus. Lorsqu'il existe une zone contrôlée, la zone surveillée lui est contiguë. En tout état de cause, l'utilisateur doit tenir compte de la nature et de l'étendue des risques radiologiques dans les zones surveillées en :

a) Délimitant la zone surveillée par des moyens appropriés et en disposant des panneaux réglementaires aux points d'accès de cette zone.

b) Assurant une dosimétrie d'ambiance à l'aide d'un ou de plusieurs dosimètres

Témoins, selon les cas :

c) Vérifiant régulièrement les niveaux d'exposition dans les zones surveillées pour s'assurer que les conditions radiologiques n'ont pas subies de modification défavorable à la radioprotection.

Les accès de chaque zone doivent l'objet d'une signalisation particulière qui sera fixée par arrêté interministériel des ministres chargés de la santé, du travail et de l'intérieur.

Article 28 :

La protection contre l'exposition externe est réalisée par :

- Le blindage de la source radioactive.
- L'installation d'obstacles physiques délimitant un périmètre de franchissement Interdit autour de la source pendant son fonctionnement.
- L'installation d'écrans fixes ou mobiles et l'utilisation d'appareils de manipulation à distance, appropriés au type de rayonnement.
- La vérification périodique du bon fonctionnement de tous les dispositifs de mesure de rayonnements ionisants.
- L'installation de dispositifs de mesure de rayonnements ionisants avec signalisation Sonore et visuelle.
- Le port de dispositifs et équipements de protection individuelle maintenus en bon état.

Article 29 :

La protection contre la contamination est réalisée par :

- Le confinement des sources radioactives.
- L'aménagement efficient du lieu de travail par le confinement de la source, l'emploi de surfaces lisses et imperméables, ainsi que l'enlèvement des objets superflus.
- La mise en place d'une ventilation appropriée qui doit assurer un renouvellement suffisant de l'air et le maintien des locaux en dépression afin d'éviter la dispersion de la contamination.
- La disposition des boîtes à gants qui doivent être hermétiques, ventilées et en dépression par rapport aux locaux de travail.
- Le fonctionnement de la ventilation qui doit pouvoir être assuré en cas de coupure de l'alimentation électrique.
- L'équipement des postes de travail en hottes ou enceintes fermées sous dépression.
- L'équipement en moyens appropriés de lutte contre l'incendie.
- Le port de dispositifs et d'équipements de protection individuelle maintenus en bon état.

III.3.6. Dosimétrie du personnel professionnellement exposé et évaluation des Expositions :

Article 30 :

L'évaluation périodique de doses reçues par les travailleurs affectés à titre permanent ou temporaire à une zone contrôlée est une obligation de l'employeur. Elle est réalisée au moyen de dosimètres individuels appropriés fournis et analysés par les services techniques du commissariat à l'énergie atomique ou par des services agréés par ce dernier. La périodicité du contrôle dosimétrique individuel est déterminée en fonction des conditions radiologiques liées à l'activité exercée.

Article 33 :

Les employeurs veillent à ce que les travailleurs qui peuvent être exposés à une contamination radioactive, y compris ceux qui sont dotés de systèmes respiratoires autonomes, fassent l'objet de contrôles anthropogammamétriques ou radiotoxicologiques ou les deux à la fois selon les cas.

III.3.7. Protection médicale des travailleurs exposés à des rayonnements Ionisants :

Article 35 :

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

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

Article 36 :

Toute femme occupant un poste de travail sous rayonnements ionisants doit informer son employeur et son médecin du travail de son état de grossesse dès qu'elle en a pris connaissance.

Article 37 :

Les travailleurs doivent faire l'objet d'une surveillance individuelle de l'exposition. Pour chaque travailleur, le temps d'exposition doit être déterminé compte tenu du caractère permanent ou occasionnel de son affectation.

III.3.8.Gestion des déchets :

Selon le Décret présidentiel n° 05-119 du 2 Rabie El Aouel 1426 correspondant au 11 avril 2005 relatif à la gestion des déchets radioactifs. [59]

Article 3- on entend par :

— Déchet radioactif : matière contenant ou contaminée par des radioéléments à des concentrations ou activités supérieures aux limites d'exemption et pour laquelle aucune utilisation n'est prévue.

— Limites d'exemption : un ensemble de valeurs exprimées en termes de concentration ou d'activité au-dessous desquelles les déchets ne sont plus soumis au contrôle réglementaire.

— Gestion des déchets radioactifs : toutes les activités administratives et opérationnelles liées au tri, à la collecte, la manipulation, le prétraitement, le traitement, le conditionnement, le transport, l'entreposage et le stockage des déchets radioactifs.

Article 14

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.

Article 15

Pendant toute la durée de l'entreposage et du traitement, les mesures indispensables doivent être prises pour éviter tout risque de dispersion de la radioactivité et pour prévenir toute fermentation incontrôlée des liquides radioactifs, le traitement doit être approprié à la nature, à la toxicité et à l'activité des radionucléides présents. Les boues ou précipités radioactifs obtenus après séchage éventuel seront traités et conditionnés comme des déchets radioactifs solides.

Article 16

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

III.3.8.1. CLASSIFICATION DES DECHETS 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.

Et à la fin, on peut dire que la réglementation des médicament radiopharmaceutique est complexe et varie d'un pays à un autre, dont on remarque une mise en place plus ou moins de la réglementation surtout au niveau de la radioprotection pour l'Algérie, mais en même temps on constate un manque de texte réglementaire au niveau du statut pharmaceutique par rapport au Maroc qui a réservé des textes réglementaire concernant les aspects pharmaceutiques tels que prévus dans la loi 17-04de 2006, et sans oublier que ces deux pays s'inspirent de réglementation européennes.

III.3.réglementation Algérienne :

III.3.1.Réglementation liée au caractère radioactif des médicaments radiopharmaceutiques et à l'utilisation des sources radioactives_:

L'utilisation des radionucléides en médecine nucléaire doit répondre aux exigences réglementaires relatives à la radioprotection des travailleurs, des patients, du public et de l'environnement.

III.3.1.1.Autorisation de détention et d'utilisation des radionucléides_:

La gestion des médicaments radiopharmaceutiques et sous la responsabilité d'un radiopharmacien par délégation du pharmacien gérant de la pharmacie à usage interne (PUI) de l'établissement. [27]

Le Décret présidentiel n° 05-117du 2 Rabie El Aouel 1426 correspondant au 11 avril 2005 relatif aux mesures de protection contre les rayonnements ionisants. [59]

Article 3 :

- La détention et l'utilisation des sources de rayonnements ionisants sont soumises au régime de l'autorisation à l'exception de celle qui satisfait aux conditions d'exemption prévues ci-après et qui ne nécessitent qu'une déclaration au commissariat à l'énergie atomique.

Article 5 :

- L'importation et l'exportation de sources et matière radioactives sont soumises au visa préalable des services du commissariat à l'énergie atomique.

Article 7 :

- La demande d'autorisation est accompagnée d'une déclaration comportant les données ci – après :

1 .Pour la déclaration portant sur les matières radioactives :

- Le nom du radioélément et son activité initiale à la date de fabrication (en multiples de Becquerel).
- L'état physico-chimique de la source.
- Sa forme, scellée ou non scellée.
- Le certificat de conformité de la source radioactive établi par un organisme habilité.
- Le nom et l'adresse complète du fournisseur.
- Le type d'appareil renfermant la source et ses documents de certification.
- L'utilisation prévue de la source.
- La localisation et le lieu d'entreposage de la source.
- Les options d'évacuation envisagées en fin de l'utilisation.

2 .Pour la déclaration portant sur les appareils générateurs de rayonnements ionisants :

- Les caractéristiques techniques de l'appareil et les dispositifs de protection prévue.
- La date et lieu de fabrication de l'appareil.
- Le nom et l'adresse complète du fabricant.
- Les certificats d'homologation de l'équipement selon les normes nationales ou internationales pertinentes.

En outre, tout employeur doit indiquer sa raison sociale, l'activité en cours et celle envisagée pour l'utilisation des sources de rayonnements et les dates envisagées de début et de cessation de l'activité.

En outre, tout employeur doit indiquer sa raison sociale, l'activité en cours et celle envisagée pour l'utilisation des sources de rayonnements et les dates envisagées de début et de cessation de l'activité.

Il peut être requis également :

- a). Le certificat du test de contrôle de qualité lorsqu'il s'agit d'équipements prototypes.
- b).Le certificat de qualification en radioprotection ou le certificat d'aptitude à l'utilisation des radioéléments des personnes appelées à manipuler les sources de rayonnements ionisants.
- c).L'attestation d'affiliation du personnel à un service de médecine du travail.

d). L'attestation de suivi dosimétrique du personnel.

e). Un plan d'action et de secours pour les situations d'urgence radiologique, approuvé par les services compétents de la protection civile.

f). Un certificat d'étalonnage des détecteurs de rayonnements ionisants.

Article 8 :

La demande d'autorisation doit être adressée au commissariat à l'énergie atomique qui doit rendre une décision dans un délai maximum de deux (2) mois. Le refus d'autorisation est motivé.

L'autorisation est délivrée pour une durée déterminée compte tenu de la nature et de l'ampleur des risques liés à la pratique ou de toute autre considération particulière pertinente.

La durée ne peut en aucun cas excéder cinq (5) années.

Le renouvellement de l'autorisation s'effectue trois mois avant sa date d'expiration. La demande de renouvellement doit faire ressortir clairement toute modification.

III.3.2. Aspect réglementaire pharmaceutiques liés à la gestion et à la prise en charge médicamenteuse :

III.3.2.1. Législation des médicaments :

III.3.2.1.1. Définition :

Selon la loi n° 08-13 du 17 Rajab 1429 correspondant au 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi n° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé, on trouve les articles suivants [48] :

Article.169 : On entend par produit pharmaceutiques, au sens de la présente loi :

- Les médicaments.
- Les réactifs biologiques.
- Les produits chimiques officinaux.
- Les produits galéniques.
- Les objets de pansement.
- Le radionucléide qui est l'isotope radioactif.

- La trousse qui est toute préparation issue de la reconstitution ou de la combinaison avec des radionucléides dans le produit pharmaceutique final.
- Le précurseur qui est radionucléide permettant le marquage radioactif d'une autre substance avant administration à l'homme.

Article.170 :

On entend par médicament, au sens de la présente loi :

« Tout produit radio pharmaceutique prêt à être administré à l'homme et qui contient un ou plusieurs radionucléides »

III.3.3.Exposition professionnelles :

Article 17 : Est interdit l'emploi à des travaux sous rayonnements ionisants de personnes âgées de moins de dix-huit (18) ans, à l'exclusion des travaux à des fins de formation pratique ou d'apprentissage, pouvant être entrepris à partir de l'âge de seize (16) ans.

III.3.4.Limites de dose_:

Article 18 : L'exposition professionnelle de tout travailleur doit être maîtrisée de sorte que les limites ci-après ne soient pas dépassées :

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

III.3.4.La radioprotection du personnel de médecine nucléaire_ : [59]

Il convient de protéger les travailleurs des rayonnements ionisants en évaluant leurs risques d'exposition, les professionnels travaillant en zones règlementées suivent une formation de radioprotection, au moins tous les 3 ans, adaptés aux risques auxquels ils peuvent être confrontés. (Art 19 du décret n° 05-117 (2005))

- catégorie A : travailleurs dont les conditions habituelles de travail sont susceptibles d'entraîner le dépassement des trois dixièmes (3/10) des limites annuelles de dose
- catégorie B : travailleurs non susceptibles de recevoir, dans les conditions habituelles de travail, des doses supérieures à trois dixièmes (3/10) des limites annuelles de dose

III.3.5. Radioprotection des lieux de travail :

Selon le Décret présidentiel n° 05-117 du 2 Rabie El Aouel 1426 correspondant au 11 avril 2005 relatif à la gestion des déchets radioactifs. [59]

En outre, l'utilisateur doit veiller à la mise en œuvre d'un programme d'optimisation de la radioprotection pour chacune des installations dont il a la responsabilité, ayant pour objectif de maintenir les doses au niveau le plus bas que l'on puisse raisonnablement atteindre.

Article 25 :

L'utilisateur prend toutes les dispositions pour que soient délimitées des zones spécialement réglementées devant faire l'objet d'une signalisation distincte lorsque le risque d'exposition ou de contamination dépasse les limites de dose fixées pour les personnes du public.

L'utilisateur veille à ce que l'accès à ces zones soit limité aux seules personnes expressément autorisées et que la durée de leur présence dans celles-ci soit la plus réduite possible.

Article 26 :

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

- Une zone contrôlée, dont l'accès est réglementé pour des raisons de protection radiologique, dans laquelle les travailleurs sont susceptibles de dépasser, dans les conditions normales de travail, les trois dixièmes (3/10) de l'une des limites de dose fixées par l'article 18 ci-dessus :
- Une zone surveillée, dans laquelle les travailleurs sont susceptibles de dépasser, dans les conditions normales de travail, un dixième (1/10) de l'une des limites de dose fixées par l'article 18 ci-dessus. Lorsqu'il existe une zone contrôlée, la zone surveillée lui est contiguë. En tout état de cause, l'utilisateur doit tenir compte de la nature et de l'étendue des risques radiologiques dans les zones surveillées en :
 - a) Délimitant la zone surveillée par des moyens appropriés et en disposant des panneaux réglementaires aux points d'accès de cette zone.

b) Assurant une dosimétrie d'ambiance à l'aide d'un ou de plusieurs dosimètres

Témoins, selon les cas :

c) Vérifiant régulièrement les niveaux d'exposition dans les zones surveillées pour s'assurer que les conditions radiologiques n'ont pas subies de modification défavorable à la radioprotection.

Les accès de chaque zone doivent l'objet d'une signalisation particulière qui sera fixée par arrêté interministériel des ministres chargés de la santé, du travail et de l'intérieur.

Article 28 :

La protection contre l'exposition externe est réalisée par :

- Le blindage de la source radioactive.
- L'installation d'obstacles physiques délimitant un périmètre de franchissement Interdit autour de la source pendant son fonctionnement.
- L'installation d'écrans fixes ou mobiles et l'utilisation d'appareils de manipulation à distance, appropriés au type de rayonnement.
- La vérification périodique du bon fonctionnement de tous les dispositifs de mesure de rayonnements ionisants.
- L'installation de dispositifs de mesure de rayonnements ionisants avec signalisation Sonore et visuelle.
- Le port de dispositifs et équipements de protection individuelle maintenus en bon état.

Article 29 :

La protection contre la contamination est réalisée par :

- Le confinement des sources radioactives.
- L'aménagement efficient du lieu de travail par le confinement de la source, l'emploi de surfaces lisses et imperméables, ainsi que l'enlèvement des objets superflus.
- La mise en place d'une ventilation appropriée qui doit assurer un renouvellement suffisant de l'air et le maintien des locaux en dépression afin d'éviter la dispersion de la contamination.
- La disposition des boîtes à gants qui doivent être hermétiques, ventilées et en dépression par rapport aux locaux de travail.
- Le fonctionnement de la ventilation qui doit pouvoir être assuré en cas de coupure de l'alimentation électrique.

- L'équipement des postes de travail en hottes ou enceintes fermées sous dépression.
- L'équipement en moyens appropriés de lutte contre l'incendie.
- Le port de dispositifs et d'équipements de protection individuelle maintenus en bon état.

III.3.6. Dosimétrie du personnel professionnellement exposé et évaluation des Expositions :

Article 30 :

L'évaluation périodique de doses reçues par les travailleurs affectés à titre permanent ou temporaire à une zone contrôlée est une obligation de l'employeur. Elle est réalisée au moyen de dosimètres individuels appropriés fournis et analysés par les services techniques du commissariat à l'énergie atomique ou par des services agréés par ce dernier. La périodicité du contrôle dosimétrique individuel est déterminée en fonction des conditions radiologiques liées à l'activité exercée.

Article 33 :

Les employeurs veillent à ce que les travailleurs qui peuvent être exposés à une contamination radioactive, y compris ceux qui sont dotés de systèmes respiratoires autonomes, fassent l'objet de contrôles anthropogammamétriques ou radiotoxicologiques ou les deux à la fois selon les cas.

III.3.7. Protection médicale des travailleurs exposés à des rayonnements Ionisants :

Article 35 :

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

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

Article 36 :

Toute femme occupant un poste de travail sous rayonnements ionisants doit informer son employeur et son médecin du travail de son état de grossesse dès qu'elle en a pris connaissance.

Article 37 :

Les travailleurs doivent faire l'objet d'une surveillance individuelle de l'exposition. Pour chaque travailleur, le temps d'exposition doit être déterminé compte tenu du caractère permanent ou occasionnel de son affectation.

III.3.8. Gestion des déchets :

Selon le Décret présidentiel n° 05-119 du 2 Rabie El Aouel 1426 correspondant au 11 avril 2005 relatif à la gestion des déchets radioactifs. [59]

Article 3- on entend par :

— Déchet radioactif : matière contenant ou contaminée par des radioéléments à des concentrations ou activités supérieures aux limites d'exemption et pour laquelle aucune utilisation n'est prévue.

— Limites d'exemption : un ensemble de valeurs exprimées en termes de concentration ou d'activité au-dessous desquelles les déchets ne sont plus soumis au contrôle réglementaire.

— Gestion des déchets radioactifs : toutes les activités administratives et opérationnelles liées au tri, à la collecte, la manipulation, le prétraitement, le traitement, le conditionnement, le transport, l'entreposage et le stockage des déchets radioactifs.

Article 14

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.

Article 15

Pendant toute la durée de l'entreposage et du traitement, les mesures indispensables doivent être prises pour éviter tout risque de dispersion de la radioactivité et pour prévenir toute fermentation incontrôlée des liquides radioactifs, le traitement doit être approprié à la nature, à la toxicité et à l'activité des radionucléides présents. Les boues ou précipités radioactifs obtenus après séchage éventuel seront traités et conditionnés comme des déchets radioactifs solides.

Article 16

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

III.3.8.1.CLASSIFICATION DES DECHETS 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.

Et à la fin, on peut dire que la réglementation des médicament radiopharmaceutique est complexe et varie d'un pays à un autre, dont on remarque une mise en place plus ou moins de la réglementation surtout au niveau de la radioprotection pour l'Algérie, mais en même temps on constate un manque de texte réglementaire au niveau du statut pharmaceutique par rapport au Maroc qui a réservé des textes réglementaire concernant les aspects pharmaceutiques tels que prévus dans la loi 17-04 de 2006, et sans oublier que ces deux pays s'inspirent de réglementation européennes.

III.1. La réglementation européenne :

Les radiopharmaceutiques sont des produits qui ont la particularité d'associer deux exigences réglementaire très contraignantes dépendantes de deux autorités différentes : celle du médicament au sens pharmaceutique (Afssaps) et celle d'une source radioactive liée à un régime d'autorisation spécifique (ASN). [3]

III.1.1. Autorisation de détention et d'utilisation des radionucléides :

« Les activités comportant un risque d'exposition des personnes aux rayonnements ionisants » (Art.L.1333-1 du CSP) sont soumises à autorisation, délivrée par l'autorité de Sureté Nucléaire (ASN), qui en informe l'ANSM (Art.R.1333-36 du CSP). Le titulaire de l'autorisation est un médecin qualifié en médecine nucléaire qui demande l'autorisation de détenir et d'utiliser des radionucléides : en sources non scellée (médicaments radiopharmaceutiques) et en source scellée (pour le contrôle qualité des équipements comme les gamma-caméra) (Art.1333-4 et R.1333-17 du CSP).

L'autorisation est délivrée pour une période maximale de dix ans. Dans le cas d'une activité nucléaire destinée à la médecine, elle n'excède généralement par cinq ans (Art .R.1333-34 du CSP). [37]

III.1.2. Gestion des sources radioactives- Institut de radioprotection et de sureté nucléaire (IRSN) :

Chaque radionucléide autorisé doit faire l'objet d'un enregistrement auprès de l'Institut de radioprotection et de Sureté Nucléaire (IRSN), à l'aide d'un formulaire numéroté (Art.R.1333-47 du CSP). Pour un radionucléide donné, un numéro IRSN est attribué par fournisseur et il ne

peut être utilisé que dans les conditions fixées au moment de l'autorisation (Art.L.1333-13 du CSP). L'IRSN transmet ces informations à l'ASN.

L'activité nucléaire maximale pouvant être présente à un moment donné est fixée lors de la demande d'autorisation à l'instruction du dossier. Elle est fonction des besoins du service de médecine nucléaire. Le détenteur de l'autorisation doit être en mesure de justifier de l'origine et de la destination des radionucléides présents dans son service. L'inventaire des sources scellées et non scellées doit être tenu à jour (Art.R.1333-50 du CSP).

III.1.3.Aspect réglementaire pharmaceutiques liés à la gestion et à la prise en charge médicamenteuse :

III.1.3.1.Législation des médicaments :

De nombreuses dispositions s'appliquent aux radiopharmaceutiques, parmi ces documents : la directive du conseil européen n° 89/343/CEE du 3 mai, 1989 qui a élargi le champ d'application des directives 65/65CEE (modifiée par la Directive 87/21/CEE) et 75/319/CEE (modifiée par la directive 83/570ICEE) relatives aux spécialités pharmaceutiques en prévoyant des dispositions complémentaires pour les médicaments radio pharmaceutiques

- Elle classe un produit radio pharmaceutique comme un médicament
- Elle rend obligatoire l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les spécialités radio pharmaceutiques.

III.1.3.2.Autorisation et prescription :

Selon l'article L.5121-8 du CSP, les médicaments radio pharmaceutiques prêts à l'emploi, ainsi que tout générateur, trousse ou précurseur fabriqués industriellement doivent faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché comme pour tout médicament. Ils sont considérés comme des substances vénéneuses listées. Ces médicaments doivent donc faire l'objet d'une prescription précise, sur ordonnance, avant préparation et administration.

Selon Article L.5121-8 du code de la santé Publique : « Tout générateur, trousse ou précurseurs doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché ou sa distribution à titre gratuit d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé ». [56]

III.1.4. Réglementation liée à la gestion et à la préparation des médicaments radio pharmaceutiques :

✓ **Personnel :**

Au sein d'une pharmacie à usage intérieur (PUI) pharmaciens assurant l'approvisionnement, la détention, la gestion, la préparation et le contrôle des médicaments radiopharmaceutiques (MRP), générateurs, trousse et précurseur ainsi que leur dispensation doivent être titulaire du diplôme d'études spécialisées complémentaire (DESC) de radiopharmacie et de radiobiologie (Arrêté Du 1^{er} Décembre 2003). [31]

Tel que décrit par l'article L.5126-5 du CSP, le radiopharmacien peut être aidé dans ses missions par des préparateurs en pharmacie hospitalière (PPH), des manipulateurs en électroradiologie médicale (MER), des internes et autres étudiants en pharmacie ou encore de technicien de laboratoire ainsi que d'autres catégories de personnels spécialisés en raison de leur compétences dans le domaine concerné. Toutes ces personnes sont placées sous l'autorité du radiopharmacien.

✓ **Les locaux :**

L'agencement des locaux doit être optimisé aux activités prévues par le service tout en prenant en compte les risques d'exposition aux rayonnements ionisants des patients et des différents professionnels de santé évoluant dans le service. Ces locaux sont donc inaccessibles au public et aux travailleurs non concernés, leur accès est limité aux seules personnes associées à l'exercice de l'activité nucléaire et aux patients et aux accompagnants dont la présence est justifiée. [62]

✓ **Règle d'hygiène :**

La forme galénique finale des médicaments radiopharmaceutiques est essentiellement la forme injectable. Ainsi l'ensemble des étapes de préparation doivent être réalisées dans des conditions garantissant la stérilité, l'absence de particule et l'apyrogénicité du MRP dispensé, tout en protégeant l'environnement et le personnel d'une contamination radioactive c'est pourquoi la préparation des médicaments radiopharmaceutiques est réalisée dans des enceintes blindées, ventilées en dépression et équipées ou non d'un flux d'air laminaire. Ces équipements sont eux même inclus dans des zones d'atmosphère contrôlée (ZAC) et respectent des exigences de qualité microbiologique et particulière de l'air imposées par les Bonnes Pratiques de Fabrication.

Ces exigences sont atteintes grâce à un contrôle de l'air et l'utilisation de tenues adaptés par le personnel (gants, charlotte, masque, sur-chaussure, sur-blouse). [62]

III.1.5.Principes généraux de radioprotection_: [57]

Article L.1333-1 :

Les activités comportant un risque d'exposition des personnes aux rayonnements ionisants et ci-après dénommées activités nucléaires, émanant soit d'une source artificielle, qu'il s'agisse de substances ou de dispositifs, soit d'une source naturelle lorsque les radionucléides naturels sont traités ou l'ont été en raison de leurs propriétés radioactives, fissiles ou fertiles, ainsi que les interventions destinées à prévenir ou réduire un risque radiologique consécutif à un accident ou à une contamination de l'environnement, doivent satisfaire aux principes suivants :

- ✓ **Principe de justification** : une activité nucléaire ou une intervention ne peut être entreprise ou exercée que si elle est justifiée par les avantages qu'elle procure, notamment en matière sanitaire, sociale, économique ou scientifique, rapportés aux risques inhérents à l'exposition aux rayonnements ionisants auxquels elle est susceptible de soumettre les personnes.
- ✓ **Principe d'optimisation** : l'exposition des personnes aux rayonnements ionisants résultant d'une de ces activités ou interventions doit être maintenue au niveau le plus faible qu'il est raisonnablement possible d'atteindre, compte tenu de l'état des techniques, des facteurs économiques et sociaux et, le cas échéant, de l'objectif médical recherché
- ✓ **Principe de limitation de dose** : l'exposition d'une personne aux rayonnements ionisants résultant d'une de ces activités ne peut porter la somme des doses reçues au-delà des limites fixées par voie réglementaire, sauf lorsque cette personne est l'objet d'une exposition à des fins médicales ou de recherche biomédicale.

III.1.6.Radioprotection du personnel_:

Selon le Décret n° 2003-296 du 31 mars 2003 relatif à la protection des travailleurs contre les dangers des rayonnements ionisants. [62]

La radioprotection du personnel exposé repose notamment sur les principes suivants :

- la classification des locaux.
- la classification du personnel dans différentes catégories d'exposition selon l'évaluation préalable du risque encouru en fonction des expositions potentielles.
- la mise en œuvre de moyens de protection et l'optimisation des pratiques.
- la mise en œuvre d'une surveillance adaptée aux différentes zones et aux différentes conditions de travail.

III.1.7. Aménagement des locaux de travail :

III.1.7.1. Réglementation des lieux de travail :

Article R. 231-81 :

Après avoir procédé à une évaluation des risques et recueilli l'avis de la personne compétente en radioprotection mentionnée à l'article R. 231-106, tout chef d'établissement détenteur, à quelque titre que ce soit, d'une source de rayonnements ionisants délimitée, au vu des informations délivrées par le fournisseur de la source, autour de la source :

- Une zone surveillée dès lors que les travailleurs sont susceptibles de recevoir, dans les conditions normales de travail, une dose efficace dépassant 1 mSv par an ou bien une dose équivalente dépassant un dixième de l'une des limites fixées au II de l'article R. 231-76 ;
- Une zone contrôlée dès lors que les travailleurs sont susceptibles de recevoir, dans les conditions normales de travail, une dose efficace de 6 mSv par an ou bien une dose équivalente dépassant trois dixièmes de l'une des limites fixées au II de l'article R. 231-76.

Son accès est réservé aux personnes à qui a été remise la notice prévue à l'article R. 231-90.

Les salles de repos ne doivent pas être incluses dans la zone contrôlée. A l'intérieur de la zone contrôlée et lorsque l'exposition est susceptible de dépasser certains niveaux fixés, compte tenu notamment des débits de dose et de la contamination radioactive, par arrêté des ministres chargés de l'industrie, du travail et de l'agriculture, pris après avis de l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire, le chef d'établissement prend toutes dispositions pour que soient délimitées des zones spécialement réglementées ou interdites.

Art. R. 231-82 :

A l'intérieur des zones définies à l'article R. 231-81, les sources de rayonnements ionisants sont signalées et les risques d'exposition externe et, le cas échéant, interne font l'objet d'un affichage remis à jour périodiquement. Cet affichage comporte également les consignes de travail adaptées à la nature de l'exposition et aux opérations envisagées. Dans les zones où il existe un risque d'exposition interne, le chef d'établissement prend les dispositions propres à éviter tout risque de dispersion des substances radioactives à l'intérieur et à l'extérieur de la zone.

Art. R. 231-83 :

Les conditions de délimitation et de signalisation des zones mentionnées à l'article R. 231-81, les règles d'hygiène, de sécurité et d'entretien qui y sont applicables, celles qui en régissent l'accès, ainsi que celles relatives à l'affichage prévu à l'article R. 231-82, sont fixées par arrêté des ministres chargés du travail et de l'agriculture pris après avis de l'Institut de Radioprotection et de sûreté nucléaire.

Art. R. 231-84 :

Le chef d'établissement procède ou fait procéder à un contrôle technique de radioprotection des sources et des appareils émetteurs de rayonnements ionisants, des dispositifs de protection et d'alarme ainsi que des instruments de mesure utilisés. Ce contrôle technique comprend notamment :

- Un contrôle à la réception dans l'entreprise.
- Un contrôle avant la première utilisation.
- Un contrôle lorsque les conditions d'utilisation sont modifiées.
- Un contrôle périodique des sources et des appareils émetteurs de rayonnements ionisants.

Art. R. 231-86 :

Afin de permettre l'évaluation de l'exposition externe et interne, le chef d'établissement procède ou fait procéder à des contrôles techniques d'ambiance. Ces contrôles comprennent notamment :

- En cas de risques d'exposition externe, la mesure des débits de dose externe avec l'indication des caractéristiques des rayonnements en cause.
- En cas de risques d'exposition interne, les mesures de la concentration de l'activité dans l'air et de la contamination des surfaces avec l'indication des caractéristiques des substances radioactives présentes.
- Lorsque les contrôles techniques d'ambiance ne sont pas effectués de manière continue, leur périodicité est définie par le chef d'établissement selon la nature du risque.

III.1.8.Surveillance dosimétrique des travailleurs :

Selon les Articles R 231-93 et R 231-94

Précisent les modalités de surveillance dosimétrique : passive pour les travailleurs de catégorie B, active et passive pour les travailleurs de catégorie A, ou les travailleurs de catégorie B intervenant en zone contrôlée. Les résultats nominatifs sont communiqués au médecin du travail et, sur une période ne dépassant pas 12 mois, à la personne compétente en radioprotection de l'établissement.

Information du médecin du travail et du chef d'établissement, qui avisent le comité d'hygiène et sécurité et des conditions de travail (CHSCT) de l'établissement et de l'inspection du travail. La personne compétente en radioprotection doit déterminer les causes du dépassement et prendre les mesures nécessaires pour éviter qu'il ne se reproduise.

III.1.9.Radioprotection du public et de l'environnement :

Le chef d'établissement est tenu de mettre à disposition tous les moyens nécessaires pour atteindre et maintenir un niveau optimal de protection de la population contre les rayonnements ionisants » [54]. La dose efficace pour le public, engendrée par l'activité de l'établissement, ne doit ainsi pas dépasser 1 mSv par an. [55]

Les MRP engendrent la production de déchets radioactifs de trois types : solides, liquides et gazeux. Un arrêté du 23 juillet 2008 fixe les règles à respecter pour la gestion et l'élimination de ces déchets. Les principales règles étant :

- Les déchets sont triés selon « leur nature physico-chimique et leurs caractéristiques radioactives ».

« Les déchets solides contenant ou contaminés par des radionucléides de période supérieure à 100 jours sont gérés dans des filières autorisées pour la gestion des déchets radioactifs. »

-Les effluents liquides contaminés de période inférieure à 100 jours peuvent être gérés par décroissance radioactive. Ils sont dirigés vers des cuves d'entreposage fonctionnant alternativement « en remplissage et en entreposage de décroissance. » Le contenu des cuves peut être vidé dans le réseau d'assainissement dès lors que l'activité volumique est « inférieure à 10 Bq/l, ou 100 Bq/l pour les effluents issus des chambres de patients traités à l'Iode 131 ».

-Les systèmes de ventilation des locaux et équipements doivent assurer le rejet le plus faible possible des effluents gazeux contaminés. [30]

III.2.Contexte réglementaire marocain_:

Les radiopharmaceutiques sont doublement soumis aux contraintes réglementaires, l'une concerne leur nature radioactive et demeurent par conséquent soumis à la réglementation relative à la protection contre les rayonnements ionisant, la seconde étant liée à leurs nature médicamenteuse et restent donc soumis aux dispositions réglementaires de la loi 17-04. [37]

Selon l'article2 :

Le médicament radiopharmaceutique qui est tout médicament contenant un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommées radionucléides, incorporés a des fin médicales sous forme de générateur, trousse ou précurseurs. On distingue sous les noms de :

-Générateur, tout système contenant un radionucléide parent déterminé, servant a la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans médicament produit radiopharmaceutique final.

-Précurseur, tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration.

-Trousse, toute préparation qui doit être reconstitué ou combiné avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique final.

III.2.1.Acquisition et gestion :

III.2.1.1.Importation et détention : [38]

Article 48 :

L'importation, l'exportation, l'acquisition, la fabrication, la transformation, la détention, l'utilisation et la vente de substances radioactives ou sources de rayonnements ionisants entraînant le classement de l'établissement détenteur des dites substances ou sources dans l'une des deux catégories prévues à l'article 2, sont subordonnées à autorisation, à l'exception des établissements de 3ème classe de la 2ème catégorie.

Lorsque des substances radioactives ou sources de rayonnements ionisants en transit sur le territoire national y sont débarquées ou transbordées, elles doivent faire l'objet d'une déclaration préalable au ministère de la santé publique précisant la nature et la quantité des substances radioactives transportées par voie terrestre, aérienne, maritime ou fluviale.

Article 60 :

L'importation, l'exportation, l'acquisition, la détention, l'utilisation, la transformation, la vente, le transport, le stockage, la cession et l'élimination de substances radioactives ou sources de rayonnements ionisants par un établissement de 3ème classe de la deuxième catégorie doivent être déclarées au ministre de la santé publique.

Selon le décret n° 2-97-132

L'importation des radio-isotopes sous leur forme scellée et non scellée destinés à être utilisés à des fins médicales ou dentaires est soumise à l'autorisation préalable du ministre chargé de la santé publique et n'est accordée que si le pétitionnaire s'engage à prendre toutes Les mesures prescrites en matière de conditionnement, d'emballage, de transport, de stockage, D'utilisation des radio-isotopes importés et d'élimination des déchets radioactifs. [40]

Selon le Décret n° 2-97-30

Article 61 :

Toute modification des conditions de détention ou d'utilisation de substances radioactives ou sources de rayonnements ionisants doit faire l'objet d'une nouvelle déclaration. [38]

III.2.2.Utilisation_:

Selon le Décret n° 2-97-132 [42]

Article 10 :

A compter de la publication du présent décret au Bulletin officiel, est interdit à tout médecin non spécialiste en radiothérapie l'utilisation de sources de rayonnements ionisants à Des fins thérapeutiques.

Article 11 :

Seuls les médecins spécialisés en radio-isotopes ou médecine nucléaire peuvent administrer à des patients des radioéléments à des fins thérapeutiques ou de diagnostic.

Article 12 :

Tout centre de médecine nucléaire ou de radiothérapie doit disposer d'un radiophysicien chargé de suivre les problèmes de physique médicale et de radioprotection au sein de ce service.

III.2.3.Transport_:[52]

En absence d'une législation nationale sur le transport de la matière radioactive, le règlement de transport élaboré par l'AIEA n'a pas en lui-même force de loi mais ces prescriptions sont adoptées pour transporter les déchets radioactifs puisque ce règlement est à la base de la plus part des législations partout dans le monde. Le rôle du centre national de radioprotection :

- Le contrôle de la conformité avec le règlement de transport se fait par le CNRP.
- Le transport se fait dans un véhicule homologué par le CNRP avec le matériel nécessaire pour assurer la sûreté des colis de déchets radioactifs lors du transport.
- Le transport ne peut avoir lieu qu'à l'obtention d'une autorisation de transport officielle délivrée par le CNRP.

III.2.4.Gestion de déchets_:

Selon le Décret n° 2-97-132 [40]

Article 13 :

Les effluents radioactifs gazeux et liquides ne peuvent, en aucun cas, être évacués sans un contrôle préalable dont les résultats sont inscrits sur un registre contrôlé par le Centre national de radioprotection. Ce registre, constamment tenu à jour, doit être présenté à toute réquisition des autorités de santé. Une feuille trimestrielle extraite de ce registre doit, après signature du titulaire de l'autorisation, être envoyée au centre national de radioprotection.

Article 14 :

Les effluents gazeux ne doivent, en aucun cas, dépasser l'activité volumique de 4 Becquerels (108 pico curies) par mètre cube. Ils doivent être rejetés par une cheminée d'évacuation unique de section et de hauteur suffisantes, disposée de façon à éviter tout recyclage et équipée d'un dispositif permettant l'enregistrement de l'activité. Ces enregistrements sont à conserver pendant au moins 5 ans dans les archives.

Article 15 :

Les effluents liquides sont dirigés par des canalisations spécialisées dans deux cuves de stockage présentant les garanties d'étanchéité nécessaire et dont la capacité totale permet au moins le stockage des effluents en une année. L'évacuation des cuves de stockage des effluents liquides ne peut intervenir que si l'activité volumique est inférieure à 7 becquerels (189 pico curies) par litre, et par une canalisation étanche et accessible aboutissant directement à un cours d'eau ou un émissaire de débit minimal de 5 mètres cubes par seconde, ou grâce à un dispositif présentant des garanties équivalentes.

Article 16 :

L'installation doit disposer, pour le stockage des déchets radioactifs en attente d'enlèvement, d'une aire de stockage extérieure d'au moins 20 mètres carrés, couverte, clôturée et réglementairement balisée, comportant:

- Une zone affectée aux déchets radioactifs mis en fûts appropriés.

- Une zone aux déchets radioactifs liquides conservés en récipients appropriés.

III.2.5.Réglementation relative à l'utilisation des sources de Rayonnements ionisants : [38]

III.2.5.1.Travailleurs :

Les expositions professionnelles individuelles et collectives doivent être maintenues aussi basses qu'il est raisonnablement possible. L'ensemble des matériels, des procédés et l'organisation du travail doivent être conçus dans ce but et doivent être révisés périodiquement selon une fréquence qui est en fonction du niveau d'exposition aux différents postes de travail selon le décret n° 2-97-30.

III.2.5.1.1.Catégories des travailleurs :

Article 2 :

Les établissements exerçant l'une ou plusieurs des activités visées à l'article premier de la loi n° 005-71 [58] susvisée sont répartis en deux catégories définies ci-après :

- **Catégorie I**

Les établissements utilisant les installations nucléaires suivantes :

- Les accélérateurs de particules dont l'énergie est supérieure ou égale à 300 millions électronvolts.
- Les irradiateurs au cobalt 60 dont l'activité de la source est supérieure ou égale à 100000 curies (3700 Téra becquerels).
- Les assemblages critiques et les réacteurs nucléaires, à l'exception de ceux utilisés à des fins de transport.
- Toute installation du cycle du combustible nucléaire, c'est-à-dire les établissements destinés à la préparation, au traitement, à la fabrication ou à la transformation de substances radioactives, à la fabrication ou retraitement du combustible nucléaire, au stockage, au conditionnement ou au traitement des déchets radioactifs.

- **Catégorie II**

-Classe 1 :

Les établissements utilisant les accélérateurs de particules (à l'exclusion des Microscopes électroniques et des générateurs de rayons X) dont l'énergie est inférieure à 300 millions électronvolts.

Classe 2:

Les établissements s'occupant de la collecte, du traitement, du conditionnement, d'emballage, de transport et du stockage des déchets radioactifs naturels ou artificiels à l'exception de ceux visés au troisième alinéa de la catégorie 1 du présent article.

III.2.6.Application de principes généraux de radioprotection_ :

Article 7 :

Les doses d'exposition dues à des sources ou à des pratiques impliquant l'exposition aux rayonnements ionisants doivent faire l'objet d'un système de limitation qui doit inclure les principes de justification et d'optimisation définis aux articles 8, 9 ci-dessous.

Article 8 :

Le **principe de justification** n'exige qu'aucune pratique impliquant une exposition à des rayonnements ionisants ne puisse être autorisée si son application ne produit pas un avantage net positif.

Article 9 :

Le principe d'optimisation implique que l'irradiation des personnes et le nombre des personnes exposées aux rayonnements ionisants doivent être aussi réduits que possible.

III.2.7.Les limites pour les différentes catégories de travailleurs exposés :

III.2.7.1.Travailleurs exposés :

Article 13 :

Aucun travailleur de moins de 18 ans révolus ne doit pas être affecté à un poste de travail qui l'expose aux rayonnements ionisants.

Article 14 :

L'exposition professionnelle de tout travailleur ne doit pas dépassé les limites ci-après :

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

Article 15 :

Dans le cas des femmes en âge de procréer, toute radioexposition doit être répartie aussi uniformément que possible dans le temps. Toute femme qui allaite ne peut être affectée ou maintenue à un poste de travail comportant un risque d'incorporation de radionucléides.

III.2.7.2.Radioexposition accidentelle ou due aux situations d'urgence :

Article 24 :

Le ministre de la santé publique, les ministres chargés de l'intérieur, de l'énergie et de l'emploi, établissent par arrêté conjoint, un plan d'intervention pour toute activité pouvant conduire à une radioexposition accidentelle des travailleurs ou des personnes du public ou à une situation d'urgence radiologique. Ce plan sera mis à jour périodiquement et mis à L'épreuve de temps à autre pour en vérifier l'efficacité.

Article 25 :

Toute dose ou incorporation de radionucléides résultant d'une situation anormale ou accidentelle doit :

- Etre enregistrée et clairement distinguée de la radioexposition normale.
- Faire l'objet d'une enquête spéciale dont les résultats seront portés par le ministère de la santé publique à la connaissance de l'exploitant de l'établissement concerné.

Si cette dose ou cette incorporation dépasse le double des limites annuelles prévues à faire l'objet l'article 14 ci-dessus pour les travailleurs exposés, ces derniers doivent faire d'un examen médical approprié.

III.2.7.3. Condition de travail :

Article 30 :

La surveillance de la santé des travailleurs exposés aux rayonnements ionisants repose sur les principes suivants :

- a) Classification des lieux de travail en différentes zones.
- b) Classification des travailleurs en différentes catégories.
- c) Mise en œuvre des dispositions et mesures de contrôle, afférentes à différentes zones de travail et en fonction des différentes catégories de travailleurs.

Article 31 :

Aux fins de radioprotection, les conditions de travail sont définies comme suit pour la classification des travailleurs :

- a) Les conditions de travail A, dans lesquelles les radioexpositions annuelles, dans des conditions normales de travail, pourraient dépasser les trois dixièmes des limites de doses fixées à l'article 14 ci-dessus. Les travailleurs habituellement affectés à des conditions de travail A sont classés travailleurs exposés A.

b) Les conditions de travail B, dans lesquelles, dans les conditions normales de travail, les radioexpositions annuelles ont peu de chance de dépasser les trois dixièmes des limites de doses fixées à l'article 14 ci-dessus.

III.2.7.4. Personne publique_:

Selon le même décret : [38]

Article 21 :

L'exposition des personnes du public imputable à des pratiques ne doit pas dépasser les limites qui s'appliquent aux doses moyennes estimées au groupe critique.

Ces limites sont :

- a) Dose efficace de 1mSv en un an.
- b) Dans des circonstances particulières, dose efficace allant jusqu'à 5mSv en une seule année à condition que la dose moyenne sur 5 années consécutives ne dépasse pas 1mSv par an.
- c) Dose équivalente au cristallin de, 15mSv en un an.
- d) Dose équivalente à la peau de 50mSv en un an.

III.2.8. Gestion des déchets selon le décret n° 2-97-132_ : [39]

Article 13 :

Les effluents radioactifs gazeux et liquides ne peuvent, en aucun cas, être évacués sans un contrôle préalable dont les résultats sont inscrits sur un registre contrôlé par le Centre National de radioprotection. Ce registre, constamment tenu à jour, doit être présenté à toute.

Article 14 :

Les effluents gazeux ne doivent, en aucun cas, dépasser l'activité volumique de 4 Becquerels (108 pico curies) par mètre cube. Ils doivent être rejetés par une cheminée d'évacuation unique de section et de hauteur suffisantes, disposée de façon à éviter tout recyclage et équipée d'un

dispositif permettant l'enregistrement de l'activité. Ces enregistrements sont à conserver pendant au moins 5 ans dans les archives.

Article 15 :

Les effluents liquides sont dirigés par des canalisations spécialisées dans deux cuves de stockage présentant les garanties d'étanchéité nécessaire et dont la capacité totale permet au moins le stockage des effluents en une année. L'évacuation des cuves de stockage des effluents liquides ne peut intervenir que si l'activité volumique est inférieure à 7 becquerels (189 pico curies) par litre, et par une canalisation étanche et accessible aboutissant directement. À un cours d'eau ou un émissaire de débit minimal de 5 mètres cubes par seconde, ou grâce à un dispositif présentant des garanties équivalentes.

Article 16 :

L'installation doit disposer, pour le stockage des déchets radioactifs en attente d'enlèvement, d'une aire de stockage extérieure d'au moins 20 mètres carrés, couverte, clôturée et réglementairement balisée, comportant:

- Une zone affectée aux déchets radioactifs mis en fûts appropriés.
 - Une zone aux déchets radioactifs liquides conservés en récipients appropriés
- conditions définies ci-dessus

**Chapitre IV : fabrication et
préparation des médicaments
radiopharmaceutique.**

IV.1. Les bonnes pratiques de fabrication des radiopharmaceutiques: [44]

Les entreprises pharmaceutiques doivent respecter et se conformer aux principes généraux des bonnes pratiques de fabrications (BPF les Parties I et II) et aux exigences des lignes directrices particulières (LDP).

De même, pour les radiopharmaceutiques, leur fabrication doit répondre aux exigences des directives spécifiques liées aux radiopharmaceutiques. (Annexe 3).

La manipulation et la fabrication de produits radiopharmaceutiques obligent les entreprises à :

- * Définir les mesures et méthodes de prévention dans les lieux, équipements et personnels
- * Mettre en place un système d'assurance qualité efficace, expliquer en détail la Production, contrôle et libération des lots.



Figure 15 : production des radiopharmaceutiques. [68]

IV.1.1. Le personnel_:

Tout le personnel employé dans la zone de fabrication (y compris ceux concerné par le nettoyage) doit avoir reçu une formation complémentaire spéciale pour s'adapter aux BPF pharmaceutique stérile avec éléments d'hygiène et de microbiologie (LDP1) et formation supplémentaire applicable aux produits radiopharmaceutiques, y compris des informations détaillées et des concepts de radioprotection (LDP 3). Toutes les opérations de fabrication sont effectuées par du personnel certifié qui possède des Capacités de radioprotection.

IV.1.2. Locaux et matériels :

Les produits radioactifs doivent être fabriqués dans des locaux contrôlés (sur le plan de l'environnement et de la radioactivité). Toutes les étapes de fabrication doivent avoir lieu dans des locaux indépendants dédiés aux médicaments radiopharmaceutiques. il est nécessaire :

- * d'établir et de mettre en œuvre des mesures destinées à prévenir les risques de contamination croisée par le personnel, les matériaux, les radionucléides, etc.

- * que L'accès aux zones de fabrication se fait par un vestiaire réservé au personnel autorisé

- * que Les postes de travail et leur environnement sont soumis à un contrôle de la radioactivité, de la qualité particulière et microbiologique

- * d'éviter toute recirculation de l'air provenant de la zone de manipulation de produits radioactifs, sauf si cela est justifié. Les conduites d'évacuation d'air seront conçues pour minimiser le risque de contamination de l'environnement.

IV.1.3. La production :

Les radiopharmaceutiques doivent respecter les conditions de production commune 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.

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

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

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

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

IV.1.4. Contrôle qualité :

Le contrôle qualité a pour but de vérifier si le produit fini répond aux exigences plan. Les divers Contrôles qualité de radiopharmaceutiques décrits dans la Monographie de la pharmacopée Européenne, intitulée (Préparations radiopharmaceutiques).

IV.1.5. La fabrication des radiopharmaceutiques :

Les radiopharmaceutiques contiennent de petites quantités de radio-isotopes. Pour fabriquer ces radio-isotopes, on irradie une cible particulière à l'intérieur d'un réacteur de recherche ou d'accélérateurs de particules, tels que des cyclotrons. Ces radio-isotopes sont ensuite liés à certaines molécules choisies en fonction de leurs caractéristiques biologiques. C'est ainsi qu'on obtient des radiopharmaceutiques (IAEA). [77]

Le cyclotron et les réacteurs de recherche peuvent être considérés comme la première étape de la fabrication des substances actives. (Non inclus dans le périmètre des (BPF). [44]

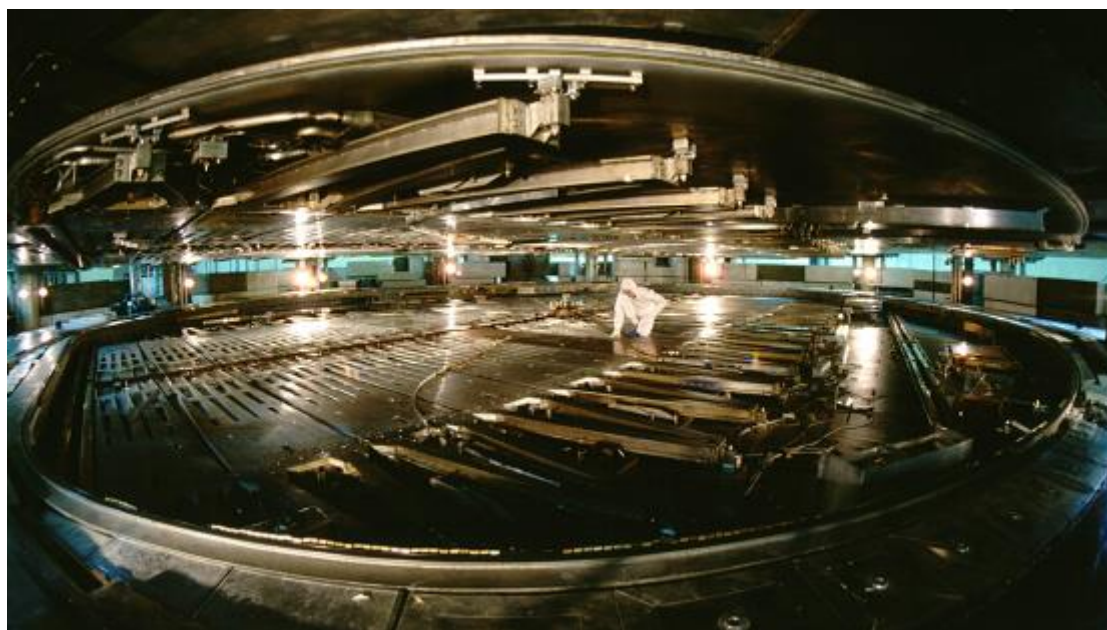


Figure 16 : Vue de l'intérieur du Triumf, en Colombie-Britannique (Canada), un des 1300 cyclotrons répertoriés dans la nouvelle base de données de l'AIEA. [77]

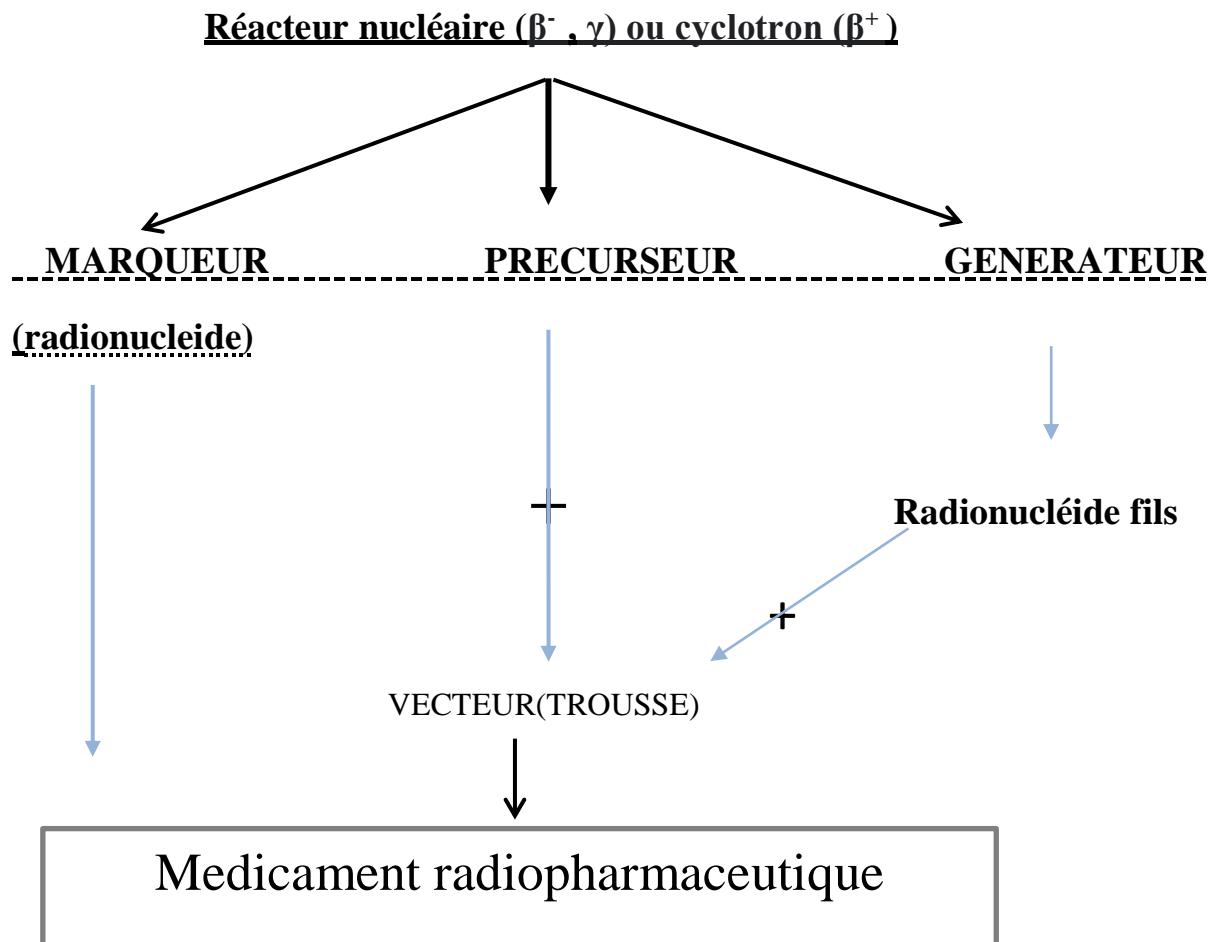


Figure 17 : genèse des médicaments radiopharmaceutiques. [24]

IV.1.5.1. les matières premières :

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

IV.1.5.2. Modalités de fabrication : [70][24]

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

IV.1.5.2.1. Pour les trousse :

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

- Fabrication de molécules vectrices

Les vecteurs, sont des molécules non radioactives dites "froides", commercialisées sous forme de trousse. 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...), le médicament radiopharmaceutique aura un certain tropisme pour un organe ou une fonction à visualiser (diagnostic) ou à irradier (thérapie).

IV.1.5.2.2. Pour les radiopharmaceutiques prêts à l'emploi : [53]

Ils sont fabriqués dans des enceintes ou des cellules blindées situées dans des unités de fabrication appelées « laboratoires actifs ».

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

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

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

IV.1.6. Les contrôles de la qualité des radiopharmaceutiques : [6][36][34][2]

Les contrôles de qualité ont pour but de vérifier que les lots des produits finis ont une qualité conforme aux exigences prévues dans leur autorisation de mise sur le marché. Les critères de qualité des radiopharmaceutiques sont décrits en détails dans des monographies officielles (Pharmacopées Européennes par exemple) Ainsi, il existe des monographies particulières qui décrivent les divers contrôles à mettre en œuvre, les résultats à obtenir et les limites fixées. On distingue différents contrôles :

- Contrôles galéniques.

- Contrôles physiques.
- Contrôles chimiques.
- Contrôles biologiques.

IV.1.6.1. Contrôles galéniques :

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

IV.1.6.2. Contrôles physiques :

IV.1.6.2.1. Identification de l'isotope :

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

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

IV.1.6.2.2. Pureté radio nucléidique :

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

IV.1.6.2.3. L'activité de la source_:

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

IV.1.6.2.4. Concentration radioactive :

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

IV.1.6.2.5. Radioactivité spécifique_:

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

IV.1.6.3. Contrôles chimiques :

IV.1.6.3.1. Pureté radiochimique :

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

1. Chromatographie planaire :

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

- Phase stationnaire: silicagel ou un support imprégné de cellulose.

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

2. Chromatographie liquide :

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

IV.1.6.3.2. Pureté chimique :

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

IV.1.6.3.3. Détermination du pH :

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

IV.1.6.3.4.L'isotonicité :

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

IV.1.6.4.Contrôles biologiques : [39] [77]

IV.1.6.4.1.Stérilité :

L'essai de stérilité est effectué comme décrit dans la monographie de la pharmacopée (Stérilité). En raison des faibles volumes des préparations radiopharmaceutiques, il est difficile de respecter le rapport 1/10 des volumes (échantillon / milieu de culture liquide), seules quelques gouttes de préparations peuvent être réservées à ce contrôle. Il n'est pas toujours possible d'attendre le résultat de l'essai (dure à peu près 15 jours) pour libérer le lot.

IV.1.6.4.2.Apyrogénicité :

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

IV.1.7.Étiquetage, conditionnement et libération de lots : [46][78]

IV.1.7.1.Étiquetage et conditionnement :

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

L'étiquetage doit répondre aux dispositions énoncées :

- **L'étiquetage du flacon (ou le récipient primaire) doit indiquer**
 - Le nom ou le code du médicament, y compris le nom ou le symbole chimique du radionucléide ;
 - L'identification du lot et de la date de péremption;
 - Le symbole international de la radioactivité;

- Le nom du fabricant;
- La quantité de radioactivité.

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

- La dénomination du médicament.
- La forme pharmaceutique et/ou le dosage doivent figurer dans la dénomination du médicament et la liste des constituants du coffret.
- Le mode d'administration et, si nécessaire, la voie d'administration ;
- La date de péremption; En outre, l'étiquetage du blindage de protection doit fournir toutes les explications relatives aux codes utilisés sur le flacon.
- Indiquer s'il y a lieu, la quantité totale ou unitaire de radioactivité.
- Le nombre de capsules ou, pour les liquides, le nombre de millilitres contenus dans le récipient.
- Les conditions de conservation particulières. Une notice d'instructions détaillées doit être jointe au conditionnement des médicaments radiopharmaceutiques, générateurs, trousse ou produits radiopharmaceutiques précurseurs.

IV.1.7.2.Libération des médicaments radiopharmaceutiques :

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

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

IV.1.8.Le transport des radiopharmaceutiques_ : [78]

Le transport des médicaments radiopharmaceutiques ne peut avoir lieu qu'après l'obtention d'une autorisation de transport officielle. En absence d'une législation sur le transport de la matière radioactive, le règlement de transport élaboré par l'Agence Internationale de l'Énergie Atomique à la base de la plupart des législations partout dans le monde.

L'**AIEA** (l'Agence Internationale de l'Énergie Atomique) recommande pour les colis, selon leur type, des performances minimales visant à Garantir la protection contre les rayonnements, le confinement de matière et la prévention des Risques thermiques.

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

IV.1.9.La pharmacovigilance et la matériovigilance : [5]

Les médicaments radiopharmaceutiques sont également soumis aux règles de la pharmacovigilance (avec signalisation systématiques des effets indésirables) et de la matériovigilance. Or, il semblerait que le nombre des effets indésirables observés avec ces produits soit très faible: de 1 cas pour 5000 à 1 cas sur 50.000 administrations selon certaines études. Ce phénomène pourrait en partie s'expliquer par le fait que les radiopharmaceutiques n'ont souvent aucun effet pharmacologique au sens strict et sont administrés à des doses extrêmement faibles. Par ailleurs, les radiopharmaceutiques présentent un problème spécifique qui n'est pas véritablement un effet indésirable (car ne produisant pas de réaction véritablement nocive pour les patients), mais peut être qualifié d'effet inattendu et qui devrait être déclaré aux centres de la pharmacovigilance. Il s'agit des images scintigraphiques "anormales" causées par une modification de la bio distribution du radiopharmaceutiques, liée le plus souvent à une interaction médicamenteuse gênant l'interprétation des images obtenues. La déclaration des effets indésirables peut être faite par le radiopharmacien et/ou le médecin en service de médecine nucléaire. La déclaration sera transmise au centre de pharmacovigilance dont L'établissement de santé dépend.

IV.1.10.Développement des radiopharmaceutiques et contraintes industrielles : [53]

Le développement d'un médicament quel qu'il soit, nécessite un investissement financier et Humain important afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché. L'aspect radiopharmaceutique impose des contraintes techniques, réglementaires et économiques supplémentaires. Les radiopharmaceutiques sont des produits d'utilisation délicate, d'application limitée et de coûts élevés.

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

IV.2. Bonnes pratiques de préparation : [74]

IV.2.1. Définition :

Les médicaments radiopharmaceutiques sont généralement préparés extemporanément en raison de la demi vie courte. Ces préparations peuvent être des préparations magistrales ou des préparations hospitalières. Ils relèvent de la réglementation des préparations. Ils sont donc préparés selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les Bonnes Pratiques de Préparation d'hygiène et de radioprotection.

Les médicaments radiopharmaceutiques doivent respecter les conditions communes à tous les médicaments et aussi ils exigent des conditions particulières en raison de leur demi-vie et le mode d'administration. L'unité de la radiopharmacie peut réaliser deux types de préparation :

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

IV.2.1.1. radiopharmaceutiques prêts à l'emploi : [70]

Ce sont des radionucléides qui peuvent être utilisés seuls sous leurs formes chimiques simples, ils sont obtenus par:

- une dissolution d'une cible irradiée
- séparation physique/chimique (chromatographie, distillation, oxydation/réduction...).

IV.2.1.2.les radiopharmaceutiques obtenus par radiomarquage: [79]

- **Principe de radiomarquage**

un médicament radiopharmaceutique est obtenu chimiquement en permettant la liaison entre un radionucléide (marqueur) et une molécule organique (vecteur) ayant un tropisme pour un organe . Le couplage de ces deux composés forme le médicament radiopharmaceutique (traceur).

- liaison marqueur-vecteur : Ce marqueur peut être lié au vecteur par deux

Grands principes de liaison :

1. **liaison par fixation** : Cas des halogènes (^{123}I , ^{18}F), qui seront fixés aux ligands par une liaison simple. ces molécules sont obtenues par synthèse chimique, biosynthèse, échange isotopique
2. **liaison par complication** : c'est le cas des métaux de transition et post transition polycordinés ($^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In) qui impliquent un site de complication pouvant induire plusieurs liaisons fiables métal-ligand

l'unité de radiopharmacie doit s'assurer de disposer du matériel adapté à la manipulation des radionucléides, à la préparation et au contrôle de sa qualité notamment: [74][79]

- a. L'enceinte blindée : permet de confiner les radio-isotopes de hautes énergies pendant les différentes opérations de fractionnement, de marquage et de mesure, afin de préserver les opérateurs de la contamination et de l'exposition aux rayonnements gamma.



Figure 18 : enceinte blindé. [79]

- b. détecteur : qui permet de détecter facilement le passage des particules (la recherche de contamination radioactive)



Figure 19 : détecteur. [12]

- c. Un compteur approprié pour la détermination de la pureté radiochimique une fois la préparation est terminée
- d. Des protège-flacons en matériau composite.
- e. Des protège seringues en plomb ou en tungstène....

IV.2.2.Personnel: [33][65]

Le personnel travaillant dans les locaux de la Radiopharmacie doit recevoir une formation initiale et continue adaptée, en particulier en radioprotection et en hygiène .

Le personnel doit porter des vêtements de travail adapté :

- Surblouse stériles à poignets serrés.
- Gants stériles.
- Tablier de plomb.
- Chaussures de travail

Les préparations doivent se faire sous contrôle d'un pharmacien remplissant les conditions d'exercice de la radiopharmacie.



Figure 20 : Tests en boîte à gants. [12]

IV.2.3.Locaux et équipements_: [24]

La plupart des médicaments radiopharmaceutiques sont des produits injectables, donc leur préparation doit se faire dans des zones d'atmosphère contrôlée en surpression. Ces zones 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) .Les locaux ne doivent pas posséder de recoins difficiles à nettoyer. Leur accès est limité aux personnes autorisées par le radiopharmacien et par la personne physique en charge de l'activité nucléaire autorisée.

IV.2.4.contrôles de qualité_: [74][24]

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 doivent être réalisés conformément aux essais décrits dans la monographie, ces essais comprennent:

- Des contrôles physico-chimiques : pH, identité, couleur, limpidité, teneur en principe actif, pureté radiochimique.
- Des contrôles radiométriques : pureté radionucléidique et concentration radioactive.
- Des contrôles biologiques : stérilité, endotoxine bactérienne, absence de toxicité anormale.
- Le calcul du rendement de marquage (pourcentage de l'activité cellulaire / l'activité totale).
- L'aspect macroscopique homogène de la suspension des cellules radiomarquées.
- La visualisation de la viabilité cellulaire par le test bleu trypan.

IV.2.5.Libération des médicaments radiopharmaceutiques_:

La libération de la préparation radiopharmaceutique est effectuée par le radiopharmacien ou par les personnes qu'il aura nommément habilitées à l'effectuer, au vu des données enregistrées dans le dossier de lot de la préparation. [43]

Chapitre V : Radioprotection

V .1. Définition_:

La radioprotection est un ensemble de mesures destinées à assurer la protection de l'homme et de son environnement contre les effets néfastes des rayonnements ionisants tout en permettant de les utiliser [60].

V.2.Principes généraux de radioprotection : [57]

V .2.1.Principe de justification_:

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

V.2.2.principe d'optimisation :

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

V.2.3 principe de limitation de dose_:

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

V.3.Principales institutions à l' origine des normes de radioprotection: [18]

V .3.1.Commission internationale de protection radiologique (CIPR)_:

- Etablit des normes destinées a lutter contre les effets des radiations ionisantes.
- Publie des recommandations à l'échelle internationale en vue de la protection radiologique.

V .3.2.L'autorité de sureté nucléaire(ASN):

-Assure, au nom de l'état, le contrôle de la sureté nucléaire et de la radioprotection pour protéger les travailleurs, les patients, le public et l'environnement des risques liés aux activités nucléaires.

-Elle contribue à l'information des citoyens.

-Propose et met en œuvre la politique du gouvernement en matière de sureté nucléaire et contrôle le respect de la réglementation.

V.3.3.Institut de radioprotection et de sureté nucléaire(IRSN) :

-effectue des recherches et des expertises pour la maîtrise des risques nucléaires et leurs conséquences sur l'homme et l'environnement.

-sécurité des transports de matières radioactives.

-Organisation et entraînement à la gestion de crise.

-sureté des installations nucléaires, protection des travailleurs.

V.3.4.Communauté européenne de l'énergie atomique (CEEa) :

-Contribue à la formation et à la croissance des industries nucléaires des états membres.

-Etablit et assure l'application de normes de sécurité uniformes pour la protection sanitaire de la population et des travailleurs.

-Empêche le détournement des matières nucléaires destinées à des fins civiles principalement vers des fins militaires.

V.3.5.Comité scientifique des nations unies (UNSCEAR):

-évalue les effets induits par des expositions aux radiations ionisantes.

-établit des rapports servant de base aux programmes internationaux de radioprotection

V.4.Unités et grandeurs utilisées en radioprotection : [11]

V.4.1.La dose absorbée(D) :

C'est le quotient de l'énergie moyenne impartie d par le rayonnement à la masse de matière m . Il s'agit d'une grandeur physique, utilisable quels que soient le rayonnement et le milieu considérés.

$$D=d/m$$

L'unité de dose absorbée est le gray.

V.4.2.La dose équivalente(H) :

C'est la dose absorbée dans un organe, multiplié par le coefficient correspondant au rayonnement considéré. Elle s'exprime en sievert (Sv).

$$H.T.R = D .WR$$

V.4.3.La dose efficace(E) :

Est définie comme étant la somme des doses équivalentes délivrées à chaque organe pondéré s'expriment en **sievert (Sv)**

$$E =\sum W.T. HT$$

V.5.Conditions d'accès aux différentes zones : [10]

- L'accès à une zone délimitée est réservé aux travailleurs ayant reçu une autorisation de l'employeur. Le classement en catégorie A ou B sur la base des résultats de l'évaluation individuelle de l'exposition liée aux rayonnements ionisants vaut autorisation. Les conditions d'accès en zones délimitées sont nombreuses (formation, suivi dosimétrique...).
- L'accès d'un travailleur classé en zone contrôlée orange ou rouge fait l'objet d'une autorisation individuelle délivrée par l'employeur.
- Pour la zone contrôlée rouge, cet accès est exceptionnel et doit faire l'objet d'un enregistrement nominatif à chaque entrée.

A noter que l'accès à toute zone autre qu'une zone contrôlée orange ou rouge, et à une zone « radon » est autorisé pour les travailleurs non classés sous condition.

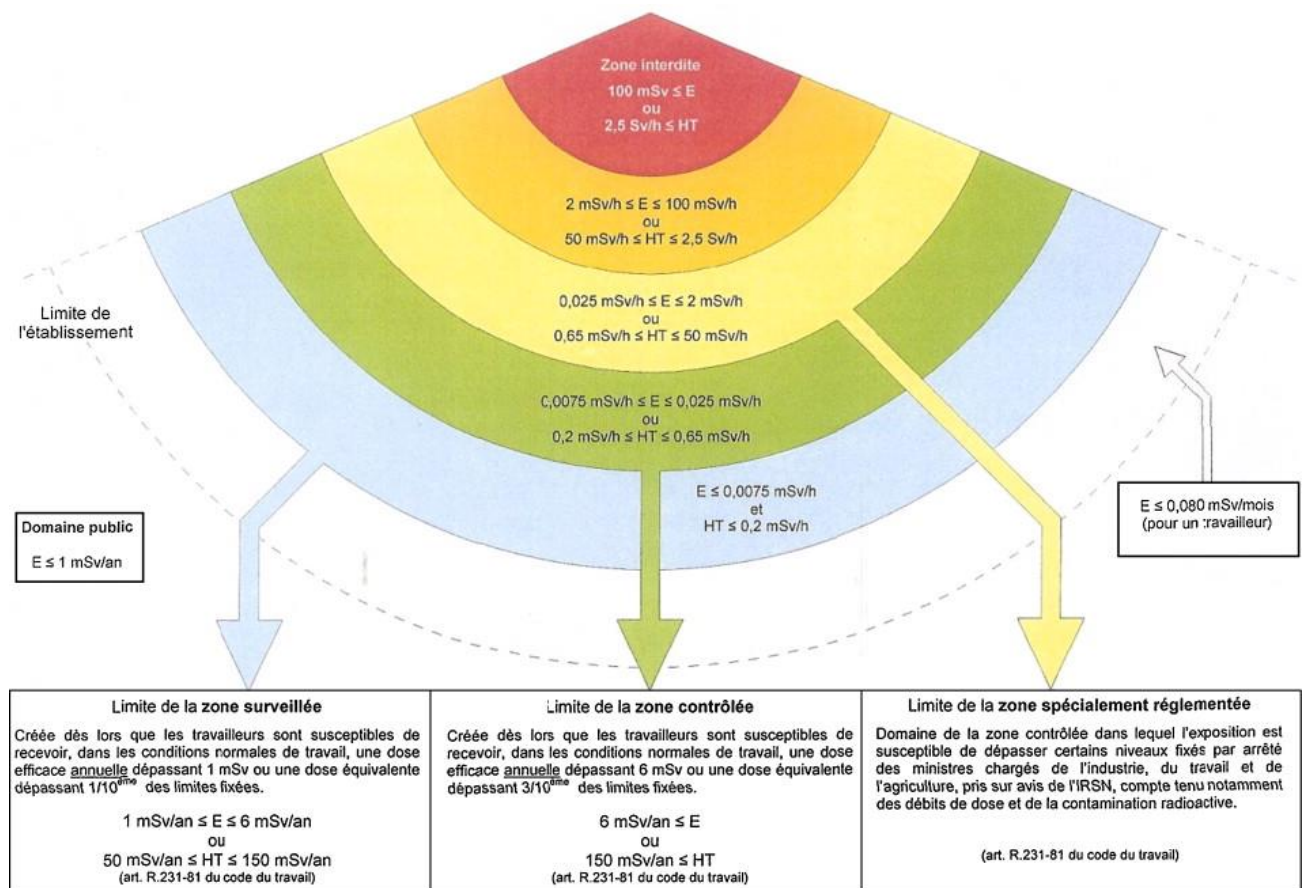


Figure 22 : zonage radiologiques. [22]

V.5.1. Classification des travailleurs : [59]

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

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

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

V.6. Surveillance de l'exposition individuelle des travailleurs :

L'objectif de la surveillance de l'exposition individuelle des travailleurs est de s'assurer que les valeurs limites réglementaires ne soient pas dépassées et de piloter l'optimisation de la radioprotection afin de réduire l'exposition du travailleur à un niveau aussi bas que raisonnablement possible. [10]

V.6.1.Mode d'exposition_ : [10]

L'exposition aux rayonnements ionisants peut se faire selon trois modes :

- externe sans contact cutané.
- externe par contact cutané.
- interne.

V .6.1.1.exposition externe sans contact cutané :

La source est située à distance de l'organisme (exposition globale ou localisée). L'irradiation est dans ce cas en rapport avec le pouvoir de pénétration dans le corps des divers rayonnements émis par la source. De ce fait, sont surtout à prendre en compte les rayonnements gamma, X et neutroniques. Les rayonnements β n'entraînent pas d'irradiation en profondeur du corps humain. Les rayonnements α ne peuvent en aucun cas entraîner d'exposition externe.

V .6.1.2.exposition externe par contact cutané :

Il y a irradiation par dépôt de corps radioactifs sur la peau. Par rapport au cas précédent, le contact cutané avec un radionucléide peut induire une exposition interne par pénétration du radioélément à travers la peau (altération cutanée, plaie, ou plus rarement à travers une peau saine).

V .6.1.3.exposition interne :

Les substances radioactives pénètrent dans l'organisme soit par inhalation (gaz, aérosols), par ingestion, par voie oculaire ou par voie percutanée (altération cutanée, plaie, ou plus rarement à travers une peau saine). Après pénétration dans l'organisme, l'exposition interne se poursuivra tant que la substance radioactive n'aura pas été éliminée par l'organisme et qu'elle continuera d'émettre des rayonnements ionisants.

V .6.2.La dosimétrie_ :

Consiste à mesurer les doses reçues par les personnes exposées, c'est-à-dire à attribuer une valeur aux grandeurs telles que « dose équivalente » ou « dose efficace ».

Elle concerne les travailleurs classés ainsi que ceux dont l'exposition est susceptible de dépasser 6mSv/an au titre du risque lié au radon. Elle permet de vérifier, notamment, que les expositions restent, pour chaque travailleur exposé, de l'ordre de grandeur des doses déterminées lors de l'évaluation individuelle préalable à l'affectation au poste de travail.



Figure 23: dosimètre. [81]

V.6.2.1.La mesure de L'exposition externe :

La mesure de l'exposition externe se fait à l'aide de dosimètres portés par les travailleurs. plusieurs types sont disponibles : [10]

- Dosimètres à lecture différée
- Dosimètres thermoluminescents : (appelés aussi TLD) : détectent les rayons X, β et γ . Ils utilisent des matériaux (pastilles extrudées, frittés, poudres) qui, soumis à une irradiation puis chauffés, émettent de la lumière, proportionnellement à la dose reçue
- Dosimètres radio-photoluminescents : (appelés aussi RPL) : sous l'effet du rayonnement les électrons arrachés à la structure de verre du dosimètre sont piégés par les impuretés contenues dans le verre.
- Dosimètres opérationnels ou actifs : à lecture directe : permettent le suivi de l'exposition en temps réel et l'optimisation de la dose reçue. Ils doivent être choisis en fonction du type et des caractéristiques des rayonnements à mesurer, et paramétrés.

V.6.2.2.La mesure de la contamination interne_:

Elle varie selon le radionucléide utilisé : [85][71]

➤ L'anthropogammamétrie :

Permet, par le comptage externe du corps ou d'une partie du corps de détecter , quantifier les rayonnement émis par l'organisme et donc d'identifier le ou les radionucléides contaminants. Elle est uniquement utilisable pour les émetteurs X et gamma.

➤ La radio toxicologie des urines :

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

. V.6.3.Les effets sur l'organisme d'exposition à la radioactivité :[11]

Les rayonnements ionisants, quelle que soit leur origine, naturelle ou artificielle, nucléaire ou radiologique, ont suffisamment d'énergie pour agir sur les constituants des cellules vivantes, ils peuvent altérer les structures moléculaires, détruire ou modifier les cellules. Ils peuvent produire deux catégories d'effets biologiques.

V.6.3.1.les effets à incidences déterministes (non stochastiques):

Liés à la mort des cellules, se produisent dans le cas d'une exposition unique à fort débit de dose. Ce sont donc souvent dans le cas de situations accidentelles, le temps de latence compris entre quelques jours et quelques mois. Leur gravité augmente avec la dose absorbée (brûlures, nausées...).

V .6.3.2. Les effets à incidences aléatoires (stochastiques) :

Et liés à la survie des cellules lésées. Ils concernent principalement des cancers qui apparaissent après un certain temps de latence (plusieurs années voire dizaines d'années) après le début de l'exposition. La probabilité d'apparition de ces effets augmente en fonction de la dose reçue. Leur gravité est indépendante de la dose.

V.6.4.Moyens de radioprotection :

V.6.4.1.Pour le personnel: [19]

Les moyens de radioprotection mis en œuvre dans un service de médecine nucléaire sont les suivants :

-interdiction de boire et de manger dans les zones réglementées afin de prévenir tout risque de contamination interne.

-Porter des gants afin de se protéger de toute contamination externe .les gants de la Sorbonne permettent d'éviter une éventuelle contamination cutanée et empêchent le passage de l'air de la Sorbonne vers l'extérieure .le maintien de la surpression dans l'enceinte est alors assuré.

-Contrôler la non contamination des surfaces à l'aide d'un compteur de manière quotidienne ou plus si nécessaire.

-Il est nécessaire pour les manipulateurs de rester à distance, d'une source qui peut correspondre au patient lorsque ce dernier est injecté.

-L'utilisation d'écrans plombés permet de se protéger des rayonnements.



Figure 24 : écran plombé de radioprotection. [81]

En cas de contamination on doit suivre les instructions suivantes :

➤ **Contamination de la peau :**

1. Lavez la zone affectée avec de l'eau tiède et un savon doux pour au moins 15 minutes.
2. N'utilisez pas de brosse ou de nettoyant abrasif.
3. Contrôlez la décontamination avec :
 - Un contaminamètre portatif (Geiger-Müller) si le radionucléide peut être détecté.
 - Des frottis sur différentes parties du corps.

➤ **Inhalation de matière en suspension :**

Faire tousser et moucher la personne immédiatement. Conserver les expectorations aux fins d'examen.

➤ **Ingestion :**

Rincer immédiatement la bouche avec de l'eau.

Signalons que la majorité des expositions d'origine professionnelle sont des expositions externes. La dose reçue par l'organisme dépend alors de :

- La nature du rayonnement (type, activité, énergie).
- La distance à la source : plus l'organisme est éloigné de la source d'exposition, moins la dose absorbée sera forte (varie en fonction inverse du carré de la distance) .
- La durée de l'exposition.
- L'épaisseur et la composition des écrans éventuels.

Lors d'un incident, si des vêtements ont été contaminés, enlever les vêtements extérieurs et les placer dans un sac à déchets qui doit être identifié.

V.6.5. Différents acteurs de la radioprotection professionnelle : [85]

V.6.5.1. La Personne Compétente en Radioprotection (PCR) :

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

Elle définit les objectifs collectifs et individuels de dose pour les opérations

Prévues sous la responsabilité de l'employeur.

- ◆ Elle effectue les contrôles techniques de radioprotection.
- ◆ Elle réalise un suivi des résultats des dosimétries actives.
- ◆ Elle participe à la gestion des situations d'urgences.

- ◆ Elle participe à la formation des travailleurs.
- ◆ Elle participe à la délimitation des zones, classification du personnel.

V .6.5.2.La Personne Spécialisée en Radiophysique Médicale (PSRPM):

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

-En radiothérapie, elle garantit que la dose de rayonnements reçue par les tissus faisant l'objet de l'exposition correspond à celle prescrite par le médecin demandeur.

-En imagerie, elle procède à l'estimation de la dose reçue par le patient au cours des procédures radiologiques.

-Radiopharmacie et gestion des médicaments radiopharmaceutiques.

**Chapitre VI : Radiopharmacie et
la gestion des médicaments
radiopharmaceutiques.**

VI.1.La radiopharmacie : [14]

La radiopharmacie est une activité pharmaceutique récente, est une entité de la (PUI) elle est sous la responsabilité d'un pharmacien gérant qui se déroule au sein du service de médecine nucléaire. Elle regroupe l'ensemble des moyens humains et matériels nécessaires à l'exercice de cette activité, qui utilise des sources radioactives non scellées pour la préparation de médicaments radiopharmaceutiques (MRP).

L'unité de la radiopharmacie doit être liée à celle de la médecine nucléaire pour divers raisons :

-Les locaux de la radiopharmacie sont intégrés au très s proche du service de médecine nucléaire pour des impératifs de la radiopharmacie.

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

VI .2.Les missions du radiopharmacien : [71]

Gérer, approvisionner et détenir les produits radiopharmaceutiques, contribué à la sécurisation du circuit des médicaments radiopharmaceutiques.

- ◆ La réception, le stockage et la traçabilité des médicaments radiopharmaceutiques.
- ◆ Etablir des recommandations de manipulations, d'entretien et de nettoyage des équipements et du petit matériels et gérer en collaboration avec la personne compétente en radioprotection les déchets radioactifs.
- ◆ L'analyse et la validation pharmaceutique des prescriptions individualisées qui doivent être effectuées systématiquement par le radiopharmacien.
- ◆ La préparation des radiopharmaceutiques, ainsi que leurs contrôles de qualité et leurs dispensations.
- ◆ La définition d'une politique de gestion des risques pour s'assurer de la qualité et la sécurité des préparations.
- ◆ Assurer un rôle de formation et d'information concernant ces produits auprès du personnel de l'établissement.

Les pharmaciens peuvent se faire aider par des préparateurs en pharmacie hospitalière(PPH) ou par toute autre catégorie de personnel spécialisé attaché a Pui en raison de leurs compétence tels que les manipulateurs en électro radiologie(MER) ils sont alors placés sous l'autorité technique du pharmaciens .

VI.3.Gestion des médicaments radiopharmceutiques :

VI.3 .1.Commande_ : [68]

Le radiopharmacien doit définir et proposer une politique discutée avec l'équipe de médecine nucléaire. Dans les mêmes conditions, il doit évaluer techniquement et économiquement la performance des produits en achat.

Pour les médicaments radiopharmaceutiques, les précurseurs et les générateurs, certains critères seront à prendre en compte dans le choix des produits:

- l'efficacité de la logistique du fournisseur
- les facteurs de calibration liés aux jours de production
- les conditionnements disponibles
- la stabilité des produits
- la conformité de leur emballage au regard des exigences de la réglementation et de la radioprotection.

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

VI.3.2.La réception et stockage : [24]

VI .3.2.1. La réception:

La réception des produits radioactifs et leurs dépôts dans leur lieu de stockage doivent être effectués par une personne autorisés. Ces produits doivent être détenus par des personnes habilitées, dans un lieu ou n'ont pas accès les personnes étrangères au service et dans un coffre plombé fermant à clé.

VI.3.2.1. Stockage_:

Les radiopharmaceutiques ont des spécificités qui reposent sur plusieurs propriétés :

- La limitation du marché à une spécialité médicale, la Médecine Nucléaire, ce qui conduit à des dimensions de lot de fabrication assez restreinte et à un faible nombre de fabricants.
- La limitation de la durée de vie du radiopharmaceutique dans le temps, en raison du principe même de la radioactivité. Les rendez-vous des patients et les activités à commander doivent ainsi tenir compte de cette décroissance radioactive.

VI.4.Circuit : [23]

Le circuit du médicament radiopharmaceutique est semblable à celui d'un médicament classique le circuit du médicament doit être sécurisé. Cette sécurisation passe par le développement d'un système d'assurance de la qualité et la traçabilité, si possible informatisé, de l'ensemble des étapes du circuit du médicament radiopharmaceutique. Les trois principales étapes comprennent la prescription nominative des médicaments radiopharmaceutiques, la dispensation des médicaments après validation pharmaceutique, et l'administration chez le patient après vérification et contrôle.

VI .4.1.Prescription médicale_ : [19] [32]

Les médicaments radiopharmaceutiques sont considérés comme des substances vénéneuses listées ils doivent donc faire l'objet d'une prescription précise rédigée sur une ordonnance qui est un document de dossier médicale, obligatoire en milieu hospitalier.

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

La prescription doit comprendre au minimum :

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

VI.4.2. dispensation et préparation : [32]

- ✚ La dispensation des radiopharmaceutiques doit être réalisée par un radiopharmacien qualifié ou tout personnel placé sous sa responsabilité
- ✚ Toute dispensation ne peut être initiée qu'à partir d'une prescription médicale
- ✚ La dispensation, c'est l'acte pharmaceutique associant la délivrance des médicaments à :
 - l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance : réglementaire et pharmacothérapeutique.
 - la préparation éventuelle des doses à administrer.
 - la mise à disposition d'informations nécessaires au bon usage des médicaments

Concernant l'activité de préparation des médicaments radiopharmaceutiques, stériles ou non, elle est régie principalement par les BPP.

VI.4.3. Transport et administration : [63]

Le transport des médicaments radiopharmaceutique entre la radiopharmacie et le service de médecine nucléaire doit se faire dans des chariots ou conteneurs clos. De plus, toute préparation doit être placée dans un conditionnement qui répond aux normes de radioprotection (le plus souvent protège-seringue et valisette plombées). Les règles d'hygiène doivent être appliquées lors de l'administration des MRP.

VI.5. Gestion des déchets: [29]

La préparation de médicaments radiopharmaceutiques implique la génération de déchets ou effluents radioactifs sous forme liquide, solide ou gazeuse. Ceux-ci contiennent divers radionucléides qu'il convient de trier selon leur nature et leur période physique. Le titulaire de l'autorisation ASN en est responsable jusqu'à leur élimination définitive. Il doit mettre en place un plan de gestion des effluents et déchets contaminés, intégré au plan de gestion des déchets.

Les radiopharmaceutiques sont des médicaments contenant un ou plusieurs radioisotopes émetteurs de rayonnements ionisants, utilisés en médecine nucléaire à des fins diagnostiques et/ou thérapeutiques. Ces médicaments sont produits dans des établissements ayant une autorisation spécifique d'activité nucléaire. Ces établissements doivent fonctionner conformément aux principes généraux des BPF, qui imposent à :

- Définir les précautions et les moyens à appliquer en matière de locaux, d'équipements et de personnel.
- Établir un système d'assurance qualité efficace relatif à la production, aux contrôles et à la libération des lots.

Les radiopharmaceutiques destinés aux services de médecine nucléaire peuvent être utilisés soit sous forme de radionucléides seuls, soit après marquage d'un vecteur par un radionucléide désigné par le médecin prescripteur. Les radiopharmaceutiques à usage diagnostique (émetteurs de rayonnements gamma ou de positons), doivent avoir une activité la plus faible possible afin de limiter l'exposition des patients aux radiations indésirables, et un grand pouvoir pénétrant afin d'obtenir des images fonctionnelles ou métaboliques par comptage externe de la fraction de radioactivité administrée. En revanche, les radiopharmaceutiques à destination thérapeutique, doivent contenir des radioéléments à forte énergie (en général des émetteurs bêta moins), pouvant irradier de façon sélective et détruire les cibles tumorales. On parle de la radiothérapie interne vectorisée. Ces produits ont la particularité d'émettre des rayonnements qualifiés d'ionisants, pouvant avoir des effets nocifs autant sur les professionnels que sur les patients, d'où l'importance d'un système de radioprotection. Enfin, la gestion des radiopharmaceutiques est assurée dans les établissements de santé par une radiopharmacie qui fait partie intégrante de la PUI. Cette unité doit être étroitement liée à celle de médecine nucléaire et elles agissent en constante collaboration.

Références Bibliographiques :

✓ Les ouvrages :

- [1]. **André Aurengo, Thierry Petitclerc.** Biophysique. 3^{ème} édition 2006 Médecine science –Flammarion-.
- [2]. **Annick Rouleau ; Benoît nicol , Denis Guilloteau ;Serge Maia, , N.V.D. Marquet.** Contamination microbiologique en radiopharmacie. Le pharmacien hospitalier, volume 43 ; 2008, pages 11-17.
- [3]. **A. Prigent. P. Payoux,** /Médecine Nucléaire 33 (2009) p122–127.
- [4]. **C. Bodet-Milin ; C. Rousseau, F. Kraeber-Bodéré, F. Paris, F. Davodeau ; J-Gaschet, M. Chérel, , P-Y. Salaum** Radiothérapie interne vectorisée : seule ou en association. Médecine nucléaire, volume 31 ; 2007 pages 526-528.
- [5]. **Couturier O, Campone .M, Carlier T, Chatal JF, Hustinx R Leost.F.** La 3'-désoxy-3'-[18F] fluoro-thymidine ([18F]-FLT) est-elle le prochain traceur utilisé en routine pour la TEP après le [18F]-FDG ?Bull Cancer 92 ; 2005, pages 789-798.
- [6]. **D. Le Bars** .Production du FDG. Revue de l'ACOMEN, n°1, vol.4 ; 1998, pages 27-33.
- [7]. **Delacroix D, Guerre JP, Leblanc P.** Radionucléides et radioprotection. Paris,1993. Édition CEA, Centre de Saclay.
- [8]. **F. Giammarile, L. Bodei.** Traitement des tumeurs neuroendocrines par les peptides radiomarquées. Médecine nucléaire volume 33 ; 2009, pages 142-147.
- [9]. **F. Paycha, M. Grossin ,M. Vernejoul N. Ayachi , S. Maia** :médecine nucléaire 31(2007) page 363.
- [10]. **INSTITU national de recherche et de sécurité** :principe élémentaire de radioprotection édition 658-paris-1988.
- [11]., **H .Foehrenbach ;Y-SCordoliani** : radioprotection en milieu médical principe et mise en pratique 2^{ème} edition2008 page 30-31.
- [12]. **I. Quelven, P. Treuil.** Radiothérapie métabolique en traitement antalgique des métastases osseuses. Actualité pharmaceutique hospitalière n° 13 ; février 2008,pages 33-38.
- [13]. **J.F. Baron, L. Puybasset, M, Gosgnach, P. Coriat, P. Viars.** Intérêt de la scintigraphie myocardique au thallium-dipyridamole chez le coronarien en chirurgie non cardiaque. Annales françaises anesthésie-réanimation 12 ; 1993,pages 409-420.

[14]. **FRAYSSE Marc .GALY Gérard,**. Radiopharmacie et médicaments radiopharmaceutiques LAVOISIER, 2012.

[15]. **J-P. Vuillez.** Radiothérapie interne : présent et avenir. Médecine nucléaireimagerie fonctionnelle et métabolique n°09 ; 2006, pages 558-562.

[16]. **J-P. Vuillez.** Nouvelles molécules non émettrices des positons : traceurs gamma. Médecine nucléaire, volume 35 ; 2011, pages 617-620.

[17]. **J-P.Dillenseger, E.Moerschel, Zorn :** guide des technologies de l'image médicale et de la radiothérapie 2eme édition p 443-444 DE RHENIUM [CIS bio international, injectable pour voie intra-articulaire.

[18]. **J-P.Dillenseger.E.Moerschel C.zorn :** guide des technologies de l'image médicale et de la radiothérapie 2eme édition p445. [36]. **J-P.Dillenseger.E.Moerschel C.zorn :** guide des technologies de l'image médicale et de la radiothérapie 2eme édition p445.

[19]. **J-P.Dillenseger ,E.Moerschel ,C.Zorn :** guide des technologies de l'image médicale et de la radiothérapie 2eme édition p 323-324.

[20]. **KHEBOUZE Salima. NEBCHI Mansouria, NOUASRI Amira, LOUNICI Anis :** règlementation et rôle du pharmacien hospitalier dans nos établissements hospitaliersN°82 page 34-mars 2019

[21]. Les médicaments radiopharmaceutiques. Dossier CNHIM ; 2005, XXVI, p 4-5.

[22]. **O.ferrand, G.brouquières, B.puech, E.BUSSY.** Zonage radiologique d'un service de médecine nucléaire :exemple de l'hôpital d'instruction des armées sainte – anne.medecinenucléaire,34(12),p667.

[23]. **Peron JY.** L'informatisation du circuit du médicament à l'hôpital. Cadre législatif et réglementaire et rôle de l'inspection en Pharmacie. Mémoire de l'école nationale de santé publique – section Pharmacien inspecteur de santé publique. P17-24. 2002.

[24]. **S. Bonnot-Lours and all.** Référentiel de Radiopharmacie, Société Française de Pharmacie Clinique 2000.p 15.

[25]. **Y-S. Cardolian, H. Foehrenbach.** Radioprotection en milieu médical: principes et mises en pratique. 2éme édition 2008 Masson.

[26]. **Y. Barbier , G.Galy**, les radiopharmaceutique : guide pratique du contrôle de qualité en médecine nucléaire 1994 édition de l' ACCOMEN.

✓ **Articles scientifiques :**

[27]. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de santé (AFSSAPS) devenue Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé(ANSM). Bonnes Pratiques de Préparation.

[28]. **Amaury Guillou**.Principe de fonctionnement de la TEP, Novembre 2018.

[29]. Arrêté du 23 juillet 2008 fixant les règles techniques auxquelles doit satisfaire l'élimination des effluents et des déchets contaminés par les radionucléides, ou susceptibles de l'être du fait d'une activité nucléaire.

[30]. Arrêté du 23 juillet 2008 portant homologation de la décision n° 2008-DC-0095 de l'Autorité de sûreté nucléaire du 29 janvier 2008 fixant les règles techniques auxquelles doit satisfaire l'élimination des effluents et des déchets contaminés par les radionucléides , l'article R. 1333-12 du code de la santé publique.

[31]. Arrêté du 1er décembre 2003 relatif aux qualifications et à la formation des pharmaciens utilisant des médicaments radiopharmaceutiques dans les établissements de santé et les syndicats interhospitaliers.

[32]. Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière. BOS du Ministère de l'emploi et de la solidarité de juillet 2001, n°2001/2 bis.

[33]. Bonnes Pratiques de Préparation. BO du ministère chargé de la santé du 21 Novembre 2007.

[34].**C. Colombet, C. Croizet, F. Bourrel, Y. Coulois ;** Instrumentation et radiopharmacie. Revue de l'ACOMEN, volume 5 ; 1999, n°9.

[35]. Comité DE Radioprotection : manuel de radioprotection université laval janvier 2019.

[36]. **C. Wastiel, M. Kosinski**. Contrôle de qualité des produits radiopharmaceutiques par HPLC. Analisis Magazine n°2,volume 26, 1998.

[37]. **Dahir n° 1-06-151 du 30 chaoual 1427 (22 novembre 2006)** portant promulgation de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie.

[38]. **Décret n° 2-97-30** du 25 jourmada II 1418 (28 octobre 1997) pris pour l'application de la loi n° 005-71 du 21 chaabane 1391 (12 octobre 1971) relative à la protection contre les rayonnements ionisants. BO N° 4540 - 3 chaabane 1418 (04-12-97).

[39]. **Décret n° 2-97-132 du 25 jourmada II 1418 (28 octobre 1997)** relatif à l'utilisation des rayonnements ionisants à des fins médicales ou dentaires.

[40]. **Décret n° 2-97-132** du 25 jourmada II 1418 (28 octobre 1997) relatif à l'utilisation des rayonnements ionisants à des fins médicales ou dentaires.

[41]. **Delacroix D, Guerre JP, Leblanc P.** Radionucléides et radioprotection. Paris,1993. Édition CEA, Centre de Saclay.

[42]. **F.B-BEGUIN ,V.GUILLOUX ;**circuit du médicaments /radiopharmaceutique ;centre hospitalier régional universitaire ;7/10/2013.

[43]. guide de bonnes pratique de fabrication .bulletin officiel N° 2007/7 bis Fascicule spécial

[44]. guide de bonnes pratique de fabrication .bulletin officiel N 2015 /12bis fascicule spéciale

[45]. **Institut de radioprotection et de sureté nucléaire (IRSN)**, le radium et ses utilisation fiche N°1,23aout 2010.

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

[47]. **La loi 005 71 du 12/10/71** relative à la protection contre les rayonnements ionisants.

[48]. **I. Quelven, J. Monteil, J-A-M. Tafani.** Les médicaments radiopharmaceutiques. Actualités pharmaceutiques hospitalières, volume 1 ; Mars 2005.

[49]. Notice d'emploi de : Chlorure de thallium-201. MALLINCKRODT MEDICAL (France).

[50]. Notice d'emploi de : Chlorure de thallium-201. MALLINCKRODT MEDICAL (France).

[51].**Olivier de Drouille.** Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP).

[52]. **Règlement de transport des matières radioactives collection.** sécurité n°6, AIEA.

[53].**Richard Zimmermann** : Développement des radiopharmaceutiques et les contraintes industrielles. Médecine nucléaire-imagerie fonctionnelle et métabolique-, volume 29, n°4, 2005.

- [54]. Article R1333-7. Code de la santé publique.
- [55]. Article R1333-8. Code de la santé publique.
- [56]. l'article L.5121-8, Article L.5121-8.code de la santé publique.
- [57]. Article L.1333-2.code de sant é publique.
- [58]. Journal officiel francais N°288.
- [59]. Le journal officiel de la république algérienne N°27.
- [60]. futura-sciences.com.
- [61]. le journal officiel de la république algérienne N°44.
- [62]. Journal officiell francais N° 78 du 2 avril 2003.

✓ Mémoires :

- [63]. **AMEUR Meryem, BELHADJI Meryem.** Gestion des produits radiopharmaceutiques au service de médecine nucléaire du CHU Tlemcen [thèse], université ABOU BEKR BELKAÏD, 2017.
- [64].**C.Bouchamani** : Structure de l'atome ; Constituants de la matière, université MENTOURI 1, CHIMIE 2018-2019.
- [65]. **B. George, M.C. Douard, J.D.Rain.** Radiothérapie métabolique: quel rôle en 2001? Cancer/Radiothérapie, volume 6.
- [66]. **Christine Do Cao, Jean-Louis Wémeau.** Aspects diagnostiques et thérapeutiques actuels des cancers thyroïdiens. Endocrinologie/ Cancérologie presse Med, volume 38 ; 2009,
- [2]. **Dominique Dunzings** : les radiopharmaceutiques et la radiopharmacie ; aspects règlementaires et techniques- école nationale de la santé publique-promotion 2000.
- [67]. **F.BLANC-BÉGUIN, V GUILLOUX, FIEDLER.** Circuit du médicament radiopharmaceutique juin 2013.
- [68]. **Joel guillemain** : les médicaments radiopharmaceutiques-académie de pharmacie national- 17 mai 2017.

[69]. **N. Andria misandratsoa, M. Anaheim, C. Tranchant, D. Grucker, I.J.Namer.** Intérêt de la tomoscintigraphie cardiaque à la 123I-MIBG couplée à la perfusion myocardique dans le diagnostic de l'atrophie multi-systématisée Médecine nucléaire volume 34 ; 2010.

[70]. **Nicolas LEPAREUR** vectorisation active et passive de radiopharmaceutiques du technétium -99m et du rhénium -188 pour l'imagerie médicale et la thérapie [thèse], université de Rennes1 2003.

[71]. **Najla Ayachi, Ridha Hamdane, Mounira Riba, Habib Essabbah.** Spécialisation du pharmacien hospitalier en médecine nucléaire en Tunisie. Actualités pharmaceutiques hospitalières n° 22, Mai 2010.

[72]. **P. Dubois,** historique de l'imagerie en médecine nucléaire, 2009.

[73]. **Richard Zimmermann.** La médecine nucléaire : radioactivité au service du diagnostic et de la thérapie. EDP sciences, 2006.

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

[75]. **Quelven, J. Monteil, J-A-M. Tafani.** Les médicaments radiopharmaceutiques. Actualités pharmaceutiques hospitalières, volume 1 ; Mars 2005, pages 45-56.

✓ Les sites Web :

[76]. <http://journals.openedition.org>

[77]. <https://www.iaea.org>.

[78]. <http://www.asn.fr>

[79]. <https://www.lemperpax.com>.

{80}. www.aps.dz

[81]. www.laradioactivité.com

[82]. www.ac-grenoble.fr

Annexes

Annexe 1 :_passage au service de médecine nucléaire au Centre Hospitalier Universitaire Lamine Debaghine_:

Lors de notre visite au niveau du service de médecine nucléaire à l'hôpital Mohamed Lamine Debaghine (ex-maillot) à Alger Professeur Chef de Service BOUYOUCEF SALAH-EDDINE, nous avons eu l' honneur de parler au docteur Taibi Amel qui nous a expliquer en générale ce qu' on trouve au niveau de ce service donc en tout premier on dénombre 4 unités :

1-scintigraphie

2-radio analyse

3-curietherapie métabolique

4-radio physique

On s'est basé sur le centre cyclotron TEP scan vu que son inauguration était le 3 avril 2021 présidé par le ministre de la sante ,de la population et de la réforme hospitalière ,Abderrahmane BenBouazid en compagnie du secrétaire d'Etat charge de la réforme hospitalière, Ismail Mesbah .



Figure21 : Inauguration du TEP SCAN à l'hôpital Mohamed Lamine Debaghine.[84]

La médecine nucléaire est en plein développement en Algérie on peut dire qu'on a franchi a grand.

pas à travers la production du FDG (à usage diagnostique uniquement) qui a été autorisé par le COMENA au niveau du service.C'est ce qui nous intéresse en particulier.

Le ^{18}F FDG (18 fluorodésoxyglucose) est un médicament radioactif réservé à l'usage hospitalier et se présentant sous forme de solution injectable. Concrètement c'est une molécule de sucre (glucose) rendue radioactive par l'incorporation d'un atome de fluor18 .donc le fluor18 est produit (selon les bonne pratique de fabrication dans des enceinte blinde au niveau du cyclotron est doit subir tous les contrôles qualité mentionné dans la pharmacopée européenne au sein du service de médecine nucléaire .en effet on peut dire que le service fait la production et la préparation de ce médicament FDG à cause d sa demie vie très courte (110min), ce qui veut dire qu'en moins de 2 heures la moitié des atomes ce sont désintégrés en émettant un rayonnement . Grace à des appareils appelé caméra TEP, il est possible d'avoir une vision très précise des tumeurs, au millimètre près.

Le FDG est le radiopharmaceutique le plus largement utilisé à l'heure actuelle en cancérologies en permettant une approche fonctionnelle des pathologies, organe ou tissus dans lesquels une augmentation de la consommation du glucose est recherchée.

· Le ^{18}F FDG est également de plus en plus utilisé en cardiologie, en neurologie, en infectiologie et en rhumatologie.

Nous sommes très fières d'avoir pu faire ce grand pas et nous espérons bien dans le futur l'Algérie prendra plus en considération la production de ce type de médicaments dans l'attente de réalisation d'autre progrès.

Annexe 2 :.Passage à la pharmacie centrale des hôpitaux d'Alger (PCH):

La Pharmacie Centrale des Hôpitaux de par son statut est une centrale d'achat des produits pharmaceutiques et chargé d'assurer la disponibilité, la qualité et le transport des produits pharmaceutiques sur l'ensemble du territoire national

L'importation et la distribution des médicaments radiopharmaceutiques étaient régis par le commissariat à l'énergie atomique (COMENA).En 2012, légalement, le relais devait être pris par la PCH, mais il a fallu attendre 2019 pour que cela soit effectif.

pch s'est retrouvée confrontée aux spécificités du produit radiopharmaceutique ,qui ne correspondait pas à la gestion des autres médicaments classiques .elle était confrontée a une situation délicate de gestion et de distribution.

L'importation et l'exportation de sources et matières radioactives sont soumises au visa préalable des services du commissariat à l'énergie atomique.

Les médicaments importés par la PCH sont :

I- PRODUITS RADIO-PHARMACEUTIQUES A USAGE THERAPEUTIQUE	
A- MEDICAMENTS RADIO PHARMACEUTIQUES PRET A L'EMPLOI	
1	Chlorure de Strontium 89 Sr
2	Citrate d'Yttrium 90 Colloidal
3	Iodure de Sodium Capsule I-131
4	Metaiodobenzylguanidine 131 I
5	Samarium 153 Lexidronam
6	Phosphore P32
7	Radium 223
8	Sulfure de Rhenium Colloidal Re 186
9	Citrate d'Erbium Er169
II -PRODUITS RADIO-PHARMACEUTIQUES A USAGE DIAGNOSTIC & THERAPEUTIQUE	
A-MEDICAMENTS RADIO PHARMACEUTIQUES PRET A L'EMPLOI	
1	Iodure de Sodium 131 I Sol Inj
2	Iodure de Sodium 131 I Sol Buv
III -PRODUITS RADIO-PHARMACEUTIQUES A USAGE DIAGNOSTIQUES	
A-GENERATEURS	
1	Generateur 68Ge/68Ga
2	Generateur Sodium Molybdene 99/Technetium 99m
B Les médicaments radiopharmaceutiques pre a l'emploi	
1	Acide Tauroselcholique (Se 75)
2	Albumine Humaine Iodee 125 I
3	Chlorure de Thallium 201
4	Citrate de Gallium 67 (Ga 67)
5	Cynocobalamine co57
6	Xénon Xe133
7	Chrome Cr51
8	Citrate Ferrique Fe59
9	Citrate d'Yttrium 90

10	Sodium Iodide 131-I Capsule
11	Ioflupane 123 I
12	Metaiodobenzylguanidine 131 I Diagnostic
13	Norcholesterol 131 I

C	PRECURSEURS
1	Chlorure d'Yttrium 90
2	Oxinate d'indium In11
3	Actinium 225
4	Lutetium 177(chlorure))
5	Chlorure de cuivre 64
D	TROUSSES
1	Becisate "ECD Ethyl Cysteinate Dimer"
2	Besilesomab Technetium 99 Tc
3	Betiatide
4	Chlorure Stanneux Deahydrate
5	DMSA Dimercaptosuccinique Acide
6	DOTA-DPHE- (Tyr3) Octreotate pour Yttrium 90
7	DOTA-DPHE- (Tyr3) Octreotate pour Lutetium 177
8	DOTA-DPHE- (Tyr3) Octreotate pour Gallium 68
9	Dota-Dphe-(Tyr3)-Octreotate
10	DPD Diphosphonopropane Dicarboxylique
11	DTPA Diethylene Triamine Penta Acetate
12	EDDA/Hynic-tyr3-Octreotide inj
13	Ethylene Dicysteine
14	Etifenine
15	Exametazime
16	HAS Microsphere D'albumine Humaine
17	Macroagregats D'albumine Humaine
18	Mebrofinine
19	Medronate De Sodium

20	Mertiatide inj
21	Nanocolloides D'albumine Humaine
22	Octreotide
23	Oxidronate De Sodium
24	Pentetreotide
25	Phytate de Sodium Anhydre
26	PSMA Antigene Membranaire Specifique de la prostate - PSMA pour Technitium 99m
27	PSMA Antigene Membranaire Specifique de la prostate- PSMA-11 pour Gallium 68
28	PSMA Antigene Membranaire Specifique de la prostate- PSMA-617 pour Lutetium 177
29	PSMA Antigene Membranaire Specifique de la prostate- PSMA pour Yttrium 90
30	PSMA Antigene Membranaire Specifique de la prostate- PSMA pour Actinium225
31	Derive De Tropane LI2 Aux Transporteurs De Dopamine
32	Ibritumomab tiuxetan
33	PSMA Antigene Membranaire Specifique de la Prostate
34	Pyrophosphate de Sodium
35	SAH Serum d'albumine Humaine
36	sestamibi
37	Sulfure de Rhenium Colloidal "Nanocolloides"
38	Tetrofosmin
D	Trousses
1	Becisate "ECD Ethyl Cysteinat Dimer"
2	Besilesomab Technetium 99 Tc
3	Betiatide
4	Chlorure Stanneux Deahydrate

5	DMSA Dimercaptosuccinique Acide
6	DOTA-DPHE- (Tyr3) Octreotate pour Yttrium 90
7	DOTA-DPHE- (Tyr3) Octreotate pour Lutetium 177
8	DOTA-DPHE- (Tyr3) Octreotate pour Gallium 68
9	Dota-Dphe-(Tyr3)-Octreotate
10	DPD Diphosphonopropane Dicarboxylique
11	DTPA Diethylene Triamine Penta Acetate
12	EDDA/Hynic-tyr3-Octreotide inj
13	Ethylene Dicysteine
14	Etifenine
15	Exametazine
16	HAS Microsphere D'albumine Humaine
17	Macroagregats D'albumine Humaine
18	Mebrofinine
19	Medronate De Sodium
20	Mertiatide inj
21	Nanocolloides D'albumine Humaine
22	Octreotide
23	Oxidronate De Sodium
24	Pentetreotide
25	Phytate de Sodium Anhydre
26	PSMA Antigene Membranaire Specifique de la prostate - PSMA pour Technitium 99m
27	PSMA Antigene Membranaire Specifique de la prostate- PSMA-11 pour Gallium 68
28	PSMA Antigene Membranaire Specifique de la prostate- PSMA-617 pour Lutetium 177
29	PSMA Antigene Membranaire Specifique de la prostate- PSMA pour Yttrium 90
30	PSMA Antigene Membranaire Specifique de la prostate- PSMA pour Actinium225
31	Derive De Tropane LI2 Aux Transporteurs De Dopamine
32	Ibritumomab tiuxetan

33	PSMA Antigene Membranaire Specifique de la Prostate
34	Pyrophosphate de Sodium
35	SAH Serum d'albumine Humaine
36	Sestamibi
37	Sulfure de Rhenium Colloidal "Nanocolloides"
38	Tetrofosmin
D-TROUSSES	
1	Becisate "ECD Ethyl Cysteinate Dimer"
2	Besilesomab Technetium 99 Tc
3	Betiatide
4	Chlorure Stanneux Deahydrate
5	DMSA Dimercaptosuccinique Acide
6	DOTA-DPHE- (Tyr3) Octreotate pour Yttrium 90
7	DOTA-DPHE- (Tyr3) Octreotate pour Lutetium 177
8	DOTA-DPHE- (Tyr3) Octreotate pour Gallium 68
9	Dota-Dphe-(Tyr3)-Octreotate
10	DPD Diphosphonopropane Dicarboxylique
11	DTPA Diethylene Triamine Penta Acetate
12	EDDA/Hynic-tyr3-Octreotide inj
13	Ethylene Dicysteine
14	Etifenine
15	Exametazime
16	HAS Microsphere D'albumine Humaine
17	Macroagregats D'albumine Humaine
18	Mebrofinine
19	Medronate De Sodium
20	Mertiatide inj
21	Nanocolloides D'albumine Humaine
22	Octreotide
23	Oxidronate De Sodium
24	Pentetreotide
25	Phytate de Sodium Anhydre

26	PSMA Antigene Membranaire Specifique de la prostate - PSMA pour Technitium 99m
27	PSMA Antigene Membranaire Specifique de la prostate- PSMA-11 pour Gallium 68
28	PSMA Antigene Membranaire Specifique de la prostate- PSMA-617 pour Lutetium 177
29	PSMA Antigene Membranaire Specifique de la prostate- PSMA pour Yttrium 90
30	PSMA Antigene Membranaire Specifique de la prostate- PSMA pour Actinium225
31	Derive De Tropane LI2 Aux Transporteurs De Dopamine
32	Ibritumomab tiuxetan
33	PSMA Antigene Membranaire Specifique de la Prostate
34	Pyrophosphate de Sodium
35	SAH Serum d'albumine Humaine
36	Sestamibi
37	Sulfure de Rhenium Colloidal "Nanocolloides"
38	Tetrofosmin

Tableau 4 : la liste des radiopharmaceutiques importé par la PCH.