

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

GESTION DES PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES AU SERVICE DE MÉDECINE
NUCLEAIRE DU CHU TLEMCEM.

Présenté par :

AMEUR Meryem

BELHADJI Meryem

Soutenu le 02 Juillet 2017

Le Jury

Président :

Dr S. MEGHELLI

Faculté de Médecine de Tlemcen.

Membres :

Dr N. BORSALI

M S. OUGUIRTI

Faculté de Médecine de Tlemcen.

Service de Médecine Nucléaire CHU Tlemcen.

Encadreur

Dr A. MEDJAHEDI

Faculté de Médecine de Tlemcen.

Co-encadreur:

Dr N. SABEUR ZENAGUI

Faculté de Médecine de Tlemcen.

Remerciement

Nous remercions tout d'abord Allah le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur de mémoire pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie Monsieur Medjahedi Abd Elkader, Maitre Assistant en Médecine Nucléaire, pour ses précieux conseils, son aide compétente, et ses orientations avisées durant toute la période du travail.

Nous exprimons toute notre reconnaissance et gratitude, à Pr.BERBER, chef de service de médecine nucléaire et doyen de la faculté de médecine, pour ses efforts à nous garantir la continuité et l'aboutissement de notre travail.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

Mention très particulière à Pr.HAREK de nous avoir accueilli au sein de son laboratoire de recherche et madame Yles FATIMA.Z pour son aide précieux.

Nos remerciements s'adressent également à l'ensemble du personnel du de service de médecine nucléaire côté des explorations scintigraphiques qui ont rendu cette formation très sympathique par leurs accueil si chaleureux, et leurs soutien.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Je dédie ce modeste travail à

À mes chers parents, que mille dédicaces ne puissent exprimer mes sincères sentiments, pour leurs patience illimitée, leurs encouragements continus, leur aide, en témoignage de mon profond amour et respect pour leurs grands sacrifices ;

À la plus belle créature que Dieu a créé sur terre..... À cette source de tendresse, de patience et de générosité.... À ma mère.

À celui qui a toujours garni mes chemins avec force et lumière à mon très cher père.

À ma chère grande mère, source de tendresse, de noblesse et d'affection.

À mes sœurs et frères : Nora, Abed Essamad, Mehdi et ma chère Bouchra, je leurs souhaite tout le succès, tout le bonheur.

À Mohammed El Amine qui été toujours à mes cotés, Merci pour ta patience, ton soutien et tes encouragements.

À toute ma famille, spécialement mes tantes et mes cousines, pour l'amour et le respect qu'ils m'ont toujours accordés.

À mon binôme, Meryem pour la sœur agréable qu'elle était.

À toutes mes copines, vous êtes les meilleures, à ma Linda, Leyla, Cherifa, Zineb.

AMEUR MERYEM

Je dédie ce modeste travail à :

A ma chère et tendre mère

A celle qui souffert, sans me faire souffrir, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

A mon cher père

Qui peut trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans ma vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

A mon cher mari Khaled ; Merci d'être toujours à mes côtés. Ta présence, ton soutien et ton courage étaient pour moi une source de réussite.

A mes frère Abdellah et Mohamed, ma chère sœur Amina et ma nièce Ines,

En témoignage de mon profond amour, auxquels je souhaite le succès et le bonheur et que DIEU leurs protège et leurs présence le bonheur et la santé.

A toute ma famille pour leur soutien tout le long de mon parcours universitaire.

A mon binôme et ma meilleure amie Meryem

A tous mes amies Linda, Leyla et Cherifa,

En souvenir de notre jeunesse studieuse.

Meryem BELHADJI

Table des matières

Liste des abréviations	VII
Liste des tableaux	X
Liste des Figures	XIV
Glossaire	XVII
Introduction générale	XXIII
Revue de la bibliographie	

CHAPITRE I : GENERALITE SUR LA MEDECINE NUCLEAIRE

I. Bases théoriques :	1
A. Imagerie en médecine nucléaire :	1
1. Définition :	1
2. Principe :	2
3. Appareillage :	5
B. Principe de la radiothérapie métabolique ou radiothérapie interne vectorisée : .	6
C. Radiopharmaceutiques :	7
1. Définitions :	8
II. Les bases physiques en médecine nucléaire :	9
A. Notions de physique nucléaire :	9
1. Constitution de l'atome:	9
2. Radioactivité :	10
3. Constante radioactive:	11
4. Radioactivité :	11
5. Période physique (période radioactive) :	12
6. Période effective :	13
7. Période biologique T_b :	13
8. Type de rayonnement ionisant utilisés en médecine nucléaire :	13
B. Les produits radiopharmaceutiques :	16
1. Isotope :	16
2. Trousse radiopharmaceutique :	17
3. Le traceur:	18

Table des matières

III. Contexte règlementaire relatif aux médicaments radiopharmaceutiques et à leur préparation :	19
A. Réglementation lié au caractère radioactif des MR et à l'utilisation de sources radioactives :	19
1. Régime d'autorisation de détention et d'utilisation des radionucléides :.....	20
B. Aspects réglementaires pharmaceutiques liés à la gestion et à la prise en charge médicamenteuse :	22
1. Responsabilités :	22
C. Réglementation liée à la gestion et à la préparation des médicaments radiopharmaceutiques :	27
1. Réglementation spécifique au personnel :.....	28

CHAPITRE II : GESTION ET CIRCUIT DES PRODUITS

RADIOPHARMACEUTIQUES

I. Prescription médicale :	31
II. Commande, réception et stockage :.....	32
A. Commande :.....	32
B. Réception et stockage :	33
1. Réception :.....	33
2. Gestion des stocks :.....	33
III. Préparation et dispensation pharmaceutique :.....	34
A. Production des radioisotopes :	35
1. Les réacteurs :.....	35
2. Les générateurs :.....	36
3. Les accélérateurs de particules chargés :.....	37
4. Les produits de fission :	39
B. Critères de choix des radioéléments (critères physicochimiques et métaboliques) :	40
1. Critères de choix liés au radioélément :	40
2. Critères de choix liés à la molécule vectrice et au médicament radiopharmaceutique :	41
C. Les radionucléides utilisés en Médecine Nucléaire :.....	43
1. Les radionucléides utilisés seul :.....	43
2. Les radionucléides utilisés après le marquage :	49

Table des matières

3. Les préparations effectuées à partir de troussees :.....	54
IV. Transport et Administration :.....	69
A. Transport :.....	69
B. Administration :.....	69
CHAPITRE III : CONTROLE DE QUALITE EN RADIOPHARMACIE	
I. Les principales phases de contrôle de qualité des produits radiopharmaceutiques	71
A. Contrôles galéniques :.....	72
1. Caractères organoleptiques :	72
2. Forme galénique :.....	72
B. Contrôles physiques :.....	72
1. Identification de l'isotope :	72
2. Pureté radionucléidique :.....	72
3. Activité de la source :.....	74
4. Concentration radioactive :	74
5. Radioactivité spécifique :.....	75
C. Contrôles chimiques :	75
1. Pureté radiochimique :	75
2. Pureté chimique :.....	76
3. pH :.....	76
4. Isotonicité :.....	77
D. Contrôles biologiques :	77
1. Stérilité :.....	77
2. Apyrogénicité :.....	78
II. Contrôle du générateur $^{99}\text{Mo} - ^{99\text{m}}\text{Tc}$:.....	78
A. Rendement d'élution:	78
1. Contrôle de l'activité du générateur:	79
III. Contrôle de qualité utilisé au service de médecine nucléaire:	81
A. Contrôle de qualité de l'éluat de générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$:.....	81
1. Essais à priori :	81
B. Contrôle de qualité des principales préparations radiopharmaceutiques :	84
1. DMSA (Renocis ®) :.....	84

Table des matières

2. DTPA (Pentacis ®) :	84
3. MIBI (Stamicis ®) :	87
4. Tétrofosmin (Myoview ®) :	89
5. MAA (Pulmocis ®) :	91
6. HMPAO (Ceretek ®) :	94
7. Sulfure de de rhénium colloïdal (Nanocis ®) :	98
8. HMDP (Ostéocis ®) :	99
IV. Conduite à tenir en cas de non-conformité :	100
V. Contrôles physiques et microbiologiques des surfaces et d'environnement au sein d'une unité de radiopharmacie :	101
A. Les risques liés à la contamination microbiologique :	101
B. Réglementation des préparations stériles et radiopharmaceutiques :	102
C. Contrôle des locaux et équipements :	103
1. Contrôles physiques :	104
2. Contrôles microbiologiques :	105
CHAPITRE IV : LA RADIOPROTECTION	
I. Principes de la radioprotection :	107
A. Pourquoi la radioprotection :	107
1. Effets moléculaires :	108
2. Effets cellulaires :	108
3. Effets tissulaires :	109
4. Effets pathologiques :	109
B. Principes fondamentaux de la radioprotection :	111
1. Principe de justification :	112
2. Le principe d'optimisation :	112
3. Le principe de limitation :	113
C. Unités et grandeurs utilisées en radioprotection :	114
1. La dose absorbée :	114
2. La dose équivalente :	114
3. La dose équivalente engendrée :	115
4. La dose efficace :	115
5. La dose efficace engagée :	116
6. Débit de dose absorbée :	116

Table des matières

II. Points clés de la radioprotection :	116
A. Limites d'exposition :	116
1. Limites d'exposition normale :	116
2. Valeurs limites d'exposition :	120
B. Zonage radiologique :	121
1. Principes :	121
2. Délimitation des zones réglementées :	122
(O. Ferrand et al./Médecine Nucléaire 34 (2010) 664–674).	126
3. Formation et information générale au poste de travail :	126
4. Surveillance médicale des travailleurs :	127
5. Surveillance de l'exposition :	129
6. Protection contre l'exposition externe et interne :	132
III. Circuit des MRP et radioprotection :	140
A. Nature de risque dans la gestion des MRP :	140
B. Moyens de radioprotection en radiopharmacie :	142
C. Radioprotection et gestion des MRPS :	144
1. Réception des produits radiopharmaceutiques :	144
2. Préparation des médicaments radiopharmaceutiques :	145
3. Le contrôle de qualité :	147
4. Administration et dispensation des doses :	148
5. Conduire à tenir en cas d'incident :	149
IV. Gestion de déchets radioactifs :	152
A. Principe de gestion :	152
B. Classification des déchets radioactifs :	153
C. Principe de sûreté et de confinement :	155
D. Stockage des déchets radioactifs :	156

Table des matières

Partie Pratique

I.	Objectifs.....	157
	A. Objectif primaire.....	157
	B. Objectifs secondaire.....	157
II.	Type d'étude.....	157
III.	Analyse statistique.....	158
IV.	La pratique de la gestion des médicaments radiopharmaceutiques au Service de Médecine Nucléaire, CHU Tlemcen.....	159
	A. Le circuit des radiopharmaceutiques au sein du service	159
	1. La commande :.....	159
	2. Le Transport :.....	161
	3. La Réception :	161
	4. La Gestion des stocks :.....	164
	5. La préparation des MRP :.....	166
	6. L'Administration des MRP :.....	167
	B. Le contrôle de qualité :.....	167
	1. Le Contrôle microbiologique des surfaces :.....	167
	2. Contrôle de qualité des médicaments radiopharmaceutiques :	177
	C. Evaluation des mesures de radioprotection au cours d'utilisation des médicaments radiopharmaceutiques :.....	194
	1. Evaluation des connaissances du personnel dans la gestion des MRP au service de médecine nucléaire du CHU Tlemcen :.....	194
	2. Etude de profil dosimétrique de poste en Médecine Nucléaire CHU Tlemcen:.....	222
	Discussion	241
	Conclusion.....	249
	Références bibliographiques.....	251
	Annexes.....	261

Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique.

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de santé.

ALARA : As Low As Reasonably Achievable.

ANSM : Agence National de Sécurité de Médicament et de produits de santé.

AMM : Autorisation de la Mise sur le Marché.

ASN : Autorité de Sûreté Nucléaire.

Bq : Becquerel.

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication.

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation.

BPPH : Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière.

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

CE : Contrôle Externe.

CHU : Centre Hospitalier Universitaire.

CI : Contrôle Interne.

CME : Commission Médicale d'Etablissement.

COMENA : Commissariat à l'énergie atomique.

CSP : Code de la Santé Publique.

CQ : Contrôle Qualité.

DESC : Diplôme d'Etude Spécialisé Complémentaire.

EANM : Association Européenne de Médecine Nucléaire.

FDA : Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux.

HAS : Haute Autorité de Santé.

Liste des abréviations

HEPA : High Efficiency Particulate Air Filter.

HPLC : High Pressure Liquid Chromatography.

HPST : Hôpital, Patients, Santé et Territoires.

IEC : Inhibiteur d'Enzyme de Conversion.

IRSN : Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire.

ISO : Organisation Internationale de normalisation.

IV : Intraveineuse.

ITLC : Integrated Teaching and Learning Center.

MN : Médecine Nucléaire.

MRP : Médicament Radiopharmaceutique.

PCR : Personne Compétente en Radioprotection.

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur.

PRC : Pureté Radio Chimique.

PRN : Pureté Radio Nucléidique.

PRP : Produit Radio Pharmaceutique.

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.

REA : Radio Élément Artificiel.

RF : Rapport Frontal.

SPE : Extraction sur Phase Solide.

TEMP : Tomographie d'Emission MonoPhotonique.

TEP : Tomographie par Emission de Positons.

TG : Thioglyconate.

Liste des abréviations

TS : Trycase Soja.

UE : Unité d'Endotoxine.

UFC : Unité Formant Colonie.

UNGG : Uranium Naturel Graphite Gaz.

VHC : Virus d'Hépatite C

VIH : Virus d'Immunodéficience Humaine.

ZAC : Zone d'Atmosphère Contrôlée

ZC : Zone Contrôlée

ZR : Zone Réglementée

ZS : Zone Surveillée

Liste des tableaux

Tableau 1: Les évènements indésirables observés des radiopharmaceutiques.	27
Tableau 2: Chimie du technétium.	43
Tableau 3 : Les complexes de Technétium.	44
Tableau 4 : Caractéristiques de l’Iode 131.	47
Tableau 5: Présentation galénique de DMSA (Renocis ®).	53
Tableau 6 : Présentation galénique de DTPA (Pentacis ®).....	55
Tableau 7 : Présentation galénique de MIBI (Stamicis ®).	56
Tableau 8 : Présentation galénique de Tetrofosmin (Myoview ®).....	58
Tableau 9 : Présentation galénique de HMPAO (Ceretek ®).	60
Tableau 10 : Présentation galénique de Nanocis ®.	63
Tableau 11 : Présentation galénique de HMDP (Osteocis ®).	65
Tableau 12 : Présentation galénique de MAA (Pulmocis ®).....	66
Tableau 13: Essai à priori de Pertechnétate de sodium ^{99m} Tc.....	80
Tableau 14 : Détermination de la pureté radiochimique de pertechnétate de Sodium.	81
Tableau 15 : Evaluation de la concentration en Aluminium.....	83
Tableau 16 : Essais à priori de Renocis ® (DMSA) marqué au Technétium.	83
Tableau 17 : Essais à priori de Pentacis ® (DTPA) marqué au Technétium.....	84
Tableau 18 : Essais à priori de Pentacis ® (DTPA) marqué au Technétium.....	84
Tableau 19 : Détermination de la pureté radiochimique du Pentacis ®(DTPA) marqué au Technétium.....	84
Tableau 20 : Essais à priori de Stamicis ® (MIBI) marqué au Technétium.	85
Tableau 21 : Détermination de la pureté radiochimique du Stamicis ®(MIBI) marqué au Technétium.....	86
Tableau 22 : Extraction sur phase solide du Stamicis ®(MIBI) marqué au Technétium.	87
Tableau 23 : Essais à priori de Myoview ® (Tétrofosmin) marqué au Technétium. .	88
Tableau 24 : CCM ascendante de Myoview® (Tétrofosmin) marqué au Technétium.	88
Tableau 25 : Extraction sur phase solide pour Myoview®(Tétrofosmin) marqué au Technétium.	89
Tableau 26 : Essais à priori de Pulmocis® (MAA) marqué au Technétium.	89
Tableau 27 : CCM ascendante de Pulmocis®(MAA) marqué au Technétium.	90
Tableau 28 : Protocole de filtration de Pulmocis®(MAA) marqué au Technétium....	90

Liste des tableaux

Tableau 29 : Essais à priori de Ceretec® (HMPAO) marqué au Technétium.....	91
Tableau 30 : Détermination de la pureté radiochimique du Ceretec®(HMPAO) marqué au Technétium.....	93
Tableau 31 : Extraction sur phase solide de Ceretec® (HMPAO) marqué au Technétium.	94
Tableau 32 : Essai à priori de Nanocis® marqué au Technétium.....	96
Tableau 33 : Détermination de la PRC de Nanocis® marqué au Tc.	97
Tableau 34 : Essai à priori de l'Ostéocis®(HMDP) marqué au Tc.	97
Tableau 35 : Détermination de la pureté radiochimique d'Ostéocis® (HMDP) marqué au Technétium.....	98
Tableau 36 : Caractéristiques particulières des différentes zones d'atmosphère contrôlée.....	98
Tableau 37 : Recommandations pour la surveillance microbiologique des zones d'atmosphère contrôlée en activité.	104
Tableau 38 : Valeurs limites d'exposition.	119
Partie pratique :	
Tableau 39 : Résultats de contrôle des caractères organoleptiques.....	178
Tableau 40 : Résultats de contrôle de la pureté radiochimique du générateur ELUMATIC III.....	184
Tableau 41: Résultats de contrôle de la pureté radiochimique du générateur Mon- Tek/ Monrol.....	185
Tableau 42: Résultats de contrôle de la pureté radiochimique du générateur POLTECHNET.....	186
Tableau 43: Les concentrations d'Aluminium dans les échantillons prélevés.....	192
Tableau 44: le poste occupé par le personnel interrogé.....	194
Tableau 45 : L'ancienneté du personnel dans le service.....	194
Tableau 46 : les types des produits radiopharmaceutiques utilisés au service.....	195
Tableau 47 : le personnel qui se charge de la préparation des radiopharmaceutiques.....	196
Tableau 48: le lieu de préparation des produits radiopharmaceutique.....	197
Tableau 49: Les équipements et les moyens nécessaire en radiopharmacie.....	198
Tableau 50: L'équipement du lieu de la préparation.....	199
Tableau 51: Les formations reçues par le personnel en Médecine Nucléaire.....	200

Liste des tableaux

Tableau 52 : Le suivi des protocoles de préparation écrits pendant la préparation des MRP.....	201
Tableau 53 : la mesure de l'activité après la préparation.....	202
Tableau 54: Le contrôle de qualité des radiopharmaceutique après le marquage.....	203
Tableau 55: le type de contrôle de qualité des radiopharmaceutique réalisé.....	204
Tableau 56: Le circuit des produits radiopharmaceutiques du lieu de préparation jusqu'au lieu d'injection.....	205
Tableau 57: Le respect des normes de circuit des produits radiopharmaceutiques dans le service.....	206
Tableau 58: l'étiquetage de seringue par patient.....	207
Tableau 59: Mesure de l'activité avant chaque injection.....	208
Tableau 60: le calcul de la dose injectée.....	208
Tableau 61: les modalités de calcul de la dose injectée.....	209
Tableau 62: l'équipement de service en moyen de radioprotection.....	210
Tableau 63: la formation du personnel en radioprotection.....	211
Tableau 64: l'organisation du service et les règles de radioprotection.....	201
Tableau 65: le lieu du stockage des déchets radioactifs.....	213
Tableau 66: la gestion des déchets radioactifs.....	214
Tableau 67: l'équipement du service pour la gestion des déchets radioactifs.....	215
Tableau 68: l'évacuation des déchets liquides.....	216
Tableau 69: la maîtrise des techniques de décontamination.....	217
Tableau 70: la gestion des techniques de décontamination.....	218
Tableau 71: l'équipement du service en moyens de radioprotection.....	219
Tableau 72 : les débits de dose salle mesurés :.....	224
Tableau 73: analyse statistique des débits de dose salle.....	225
Tableau 74: Comparaison des débits de dose salle.....	226
Tableau 75 : dosimétrie opérationnelle du personnel.....	227
Tableau 76 : Les doses effectives journalières du préparateur en radiopharmacie (P1) :.....	229
Tableau 77 : Les doses effectives journalières du préparateur en radiopharmacie (P2) :.....	231
Tableau 78 : Les doses effectives journalières du Manipulateur en imagerie médicale (M1) :.....	233

Liste des tableaux

Tableau 79: Les doses effectives journalières du Manipulateur en imagerie médicale (M2) :.....	235
Tableau 80: Les doses effectives journalières du Manipulateur en imagerie médicale (M3) :.....	237
Tableau 81: Les doses effectives journalières du Manipulateur en imagerie médicale (M4) :.....	239

Liste des figures

Revue de la littérature :

Figure 1: Comparaison de l'imagerie radiologique à l'imagerie scintigraphique.....	3
Figure 2: Principe de la scintigraphie.	4
Figure 3: Imagerie planaire vs imagerie tomographique.	5
Figure 4: Place de la radiopharmacie au sein du système de management de la qualité en médecine nucléaire in vivo.	7
Figure 5 : Constitution atomique.	10
Figure 6: Décroissance radioactive.	11
Figure 7 : Les rayonnements utilisés en médecine nucléaire.....	15
Figure 8 : Pouvoir de pénétration des rayonnements.....	16
Figure 9 : La modernisation du pilotage des établissements de santé.	26
Figure 10 : Générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$	36
Figure 11 : Cyclotron à énergie variable.....	37
Figure 12 : Schéma de principe du fonctionnement d'un cyclotron.....	28
Figure 13 : Réaction de fission	39
Figure 14 : Schéma de décroissance du Molybdène ^{99}Mo	45
Figure 15 : Schéma du principe d'un générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$	46
Figure 16 : L'exposition aux rayonnements ionisants.	111
Figure 17 : Zones réglementées et leurs limites.....	125
Figure 18 : Les types d'expositions radioactives.	132
Figure 19 : Les règles de base de radioprotection.....	134
Figure 20 : Méthode de retrait des gants.....	139
Figure 21 : Opérateur en tenue de travail réalisant une préparation.	142
Figure 22 : Chariot de transport et un opérateur vêtu d'un tablier plombé réceptionnant un générateur.....	144
Figure 23 : Protège-seringues et protège-flacons adaptés aux énergies des émetteurs....	146
Figure 24 : Utilisation d'une pince de manipulation à distance.....	146
Figure 25 : Opérateur contrôlant la pureté radiochimique d'un PRP derrière un écran blindé.....	147
Figure 26 : Seringue nominative contenant la dose à administrer au patient.	148
Figure 27 : Guichet tansmural.....	148
Figure 28 : Appareil du contrôle de la contamination « mains et pieds ».	151
Figure 29 : Salle de décroissance de déchets radioactifs.....	156

La partie pratique :

Figure 30: Fiche de commande de la molécule froide NANOCIS.....	159
Figure 31 : La réception des générateurs Mon- Tek/ Monrol et ELUMATIC III.....	161
Figure 32 : Bon de livraison des produits radiopharmaceutiques.....	162
Figure 33: Fiche de stocks en radiopharmacie.....	165
Figure 34: Fiche de gestion des molécules froides.....	166
Figure 35 : Technique d'isolement par la méthode de Cadran.....	167

Liste des figures

Figure 36: Réalisation du contrôle microbiologique des surfaces.....	168
Figure 37: La coloration de Gram.....	171
Figure 38: La technique de coloration de Gram.....	171
Figure 39: Tests d'identification des germes bactériens.....	172
Figure 40 : résultat de contrôle microbiologique des locaux.....	175
Figure 41: Détermination de pH des radiopharmaceutiques.....	177
Figure 42: mode opératoire du contrôle de la pureté radiochimique par méthode CCM.....	181
Figure 43: Comptage de la radioactivité des ITLC à l'Activimètre MEDI-404.....	183
Figure 44: Les puretés radiochimiques des trois générateurs.....	186
Figure 45: Les moyennes des PRC.....	187
Figure 46: Spectrophotomètre UV-Visible.....	188
Figure 47: Les solutions standards d'Aluminium.....	190
Figure 48: La courbe d'étalonnage des solutions standards d'Aluminium.....	191
Figure 49: Poste occupé par le personnel interrogé.....	194
Figure 50: L'ancienneté du personnel dans le service.....	195
Figure 51 : Les types des produits radiopharmaceutiques utilisés au service.....	196
Figure 52 : Le personnel qui se charge de la préparation des radiopharmaceutiques...	197
Figure 53 : Le lieu de préparation des produits radiopharmaceutiques.....	198
Figure 54 : Les équipements et les moyens nécessaires en radiopharmacie.....	199
Figure 55 : L'équipement du lieu de la préparation.....	200
Figure 56 : Les formations reçues par le personnel en Médecine Nucléaire.....	201
Figure 57 : Le suivi des protocoles de préparation écrits pendant la préparation des MRP.....	202
Figure 58 : La mesure de l'activité après la préparation.....	203
Figure 59: Le contrôle de qualité des radiopharmaceutiques après le marquage.....	203
Figure 60 : Le type de contrôle de qualité des radiopharmaceutique réalisé.....	204
Figure 61 : Le circuit des produits radiopharmaceutiques du lieu de préparation jusqu'au lieu d'injection.....	205
Figure 62 : Le respect des normes de circuit des produits radiopharmaceutiques dans le service.....	206
Figure 63 : L'étiquetage de seringue par patient.....	207
Figure 64 : La mesure de l'activité avant chaque injection.....	208

Liste des figures

Figure 65 : le calcul de la dose injectée.....	209
Figure 66 : Les modalités de calcul de la dose injectée.....	210
Figure 67 : L'équipement de service en moyen de radioprotection.....	211
Figure 68: La formation du personnel en radioprotection.....	212
Figure 69 : L'organisation du service et les règles de radioprotection.....	213
Figure 70 : Le lieu du stockage des déchets radioactifs.....	214
Figure 71: La gestion des déchets radioactifs.....	215
Figure 72 : L'équipement du service pour la gestion des déchets radioactifs.....	216
Figure 73: L'évacuation des déchets liquides.....	217
Figure 74 : La maîtrise des techniques de décontamination.....	218
Figure 75 : La gestion des techniques de décontamination.....	219
Figure 76 : L'équipement du service en moyens de radioprotection.....	220
Figure 77 : Un dosimètre opérationnel.....	223
Figure 78: Dosimétrie d'ambiance.....	225
Figure 79 : Comparaison des débits de dose salle entre les trois zones de travail.....	226
Figure 80 : Les doses effectives des personnes surveillées.....	228
Figure 81 : Les doses effectives journalières du P1.....	230
Figure 82 : Les doses effectives journalières du P2.....	232
Figure 83 : Les doses effectives journalières du M1.....	234
Figure 84 : Les doses effectives journalières du M2.....	236
Figure 85 : Les doses effectives journalières du M3.....	238
Figure 86 :Les doses effectives journalières du M4.....	240

GLOSSAIRE

Glossaire

Activité : grandeur représentant le nombre de désintégration par seconde au sein d'une matière radioactive, exprimée en becquerels.

Activité spécifique : grandeur correspondant au rapport de l'activité de ce radionucléide sur la masse totale de l'élément présent, exprimée en becquerels par unité de masse.

Acquisition : enregistrement de l'ensemble des rayonnements accumulés au cours d'un temps prédéfini pour en obtenir une image.

ALARA : as low as reasonably achievable- aussi basse que raisonnablement possible. Ligne de conduite de radioprotection en matière de gestion du personnel travaillant sous rayonnements ionisants.

Alpha α (rayonnement alpha) : particule émise par radioisotope et formée d'un noyau d'hélium contenant deux protons et deux neutrons, potentiellement utilisable en thérapie du fait de son fort potentiel ionisant.

Atome : la plus petite partie d'un élément chimique.

Becquerel (Bq) : unité de radioactivité égale à une désintégration par seconde. Le becquerel remplace l'ancienne unité curie, un curie équivalent à 37 milliards de becquerels.

Béta moins (β^-) : particule émise par un radioisotope et formée d'un électron chargé négativement, utilisable en thérapie du fait de son potentiel destructeur.

Béta plus (β^+) : particule émise par un radioisotope et formée d'un électron chargé positivement (positon) instable, qui dès qu'il rencontre un électron chargé négativement s'annihile pour émettre deux photons gamma se dirigeant exactement à l'opposé l'un de l'autre, donc en imagerie. Pourrait éventuellement être utilisé en thérapie.

Concentration spécifique : grandeur qui détermine le taux de substance radioactive par unité de volume. Elle est exprimée en becquerels par unité de volume.

Contamination externe : présence indésirable de substances radioactives sur le corps(peau, cheveux, ...).

Glossaire

Contamination interne : pénétration indésirable de substances radioactives à l'intérieur d'un organisme par inhalation, ingestion, passage transcutanée,...

Décroissance radioactive : réduction du taux de radioactivité au cours du temps.

Débit de dose équivalente : dose équivalente par unité de temps.

Débit de dose absorbée (D) : dose absorbée par unité de temps (D en $\text{Gy}\cdot\text{s}^{-1}$).

Dose absorbée : quantité d'énergie communiquée lors d'une absorption de rayonnement à la matière par Kilogramme, exprimée en grays.

Dose efficace : dose équivalente corrigé du coefficient de pondération propre aux tissus irradiés exprimée en sieverts.

Dose équivalente : dose absorbée corrigée d'un coefficient de pondération propre aux rayonnements, exprimée en sieverts ; grandeur utilisée en radioprotection pour tenir compte de la différence d'effets biologique des divers rayonnements.

Dosimétrie : étude et mesure d'irradiation absorbées.

Exposition externe : exposition résultant de sources situées à l'extérieur de l'organisme.

Exposition globale : exposition du corps entier considéré comme homogène.

Exposition interne : exposition résultant de source située à l'intérieur de l'organisme.

Exposition partielle : exposition d'une partie de l'organisme.

Exposition totale : somme des expositions interne et externe.

Gamma (photon γ) : rayonnement électromagnétique d'origine nucléaire, de longueur d'onde extrêmement courte.

Générateur : outil de production d'un radioisotope par décroissance d'un radioisotope parent duquel il est séparé régulièrement par un moyen physique (filtration sur colonne, extraction).

Gray (Gy) : unité de dose absorbée (D) égale à 1 joule par Kg.

Glossaire

Ionisant (rayonnement) : rayonnement électromagnétique ou corpusculaire capable de produire directement ou indirectement des ions lors de son passage à travers la matière. Cette transformation des molécules est considérée destructrice et induisant une modification biologique.

Irradiation : désigne l'action d'exposer un organe, une substance ou un corps à un flux de rayonnements ionisants. Ce terme peut être remplacé par le mot « exposition ».

Isotope : nucléides de même nombre de protons (même valeur de Z). Tous les isotopes d'un même élément ont des propriétés chimiques identiques.

Ligand : molécule unie à l'atome central et qui confère à l'ensemble de la propriété particulière telle qu'une meilleure solubilité ou qu'un meilleur pouvoir d'absorption par les cellules.

Marquage : méthode de fixation chimique d'un radioisotope sur une molécule non radioactive.

Marqueur : entité (simple ou complexe) qui du fait de son rayonnement ou de sa couleur peut être suivie dans un système biologique.

Neutron : particule élémentaire neutre constituant du noyau de l'atome avec le proton.

Nombre de masse : nombre de nucléons du noyau (A).

Nucléide : espèce atomique caractérisé par son numéro atomique Z , son nombre de masse A et son état énergétique nucléaire.

Nucléon : particule constituant le noyau d'un atome (proton et neutron).

Numéro atomique : nombre entier qui définit un élément (Z) : c'est aussi le nombre de protons et le nombre d'électrons de l'atome considéré.

Organe critique : organe ayant tendance à concentrer plus ou moins certains produits (radioactifs ou non).

Glossaire

Période biologique : temps au bout duquel une cellule ou un tissu a éliminé la moitié de la quantité présente d'une molécule par un mécanisme biologique de métabolisation suivi d'excrétion.

Période effective : période radioactive corrigée de la période biologique permettant de savoir combien de temps un composé radioactif ingéré ou injecté génère un effet sur l'organisme.

Période radioactive ou physique : temps au bout duquel la moitié des atomes d'un élément radioactif initialement présents a disparu par transformation spontanée. La période, appelée aussi demi-vie, varie d'un radionucléide à l'autre.

Proton : particule élémentaire chargée positivement, constituant du noyau de l'atome avec le neutron.

Radioactivité : phénomène physique caractérisé par la transformation spontanée du noyau d'un atome avec émission de rayonnement(s).

Radioélément : désigne un élément dont tous les isotopes sont radioactifs.

Radioisotope : isotope radioactif.

Radionucléide : nucléide radioactif.

Radiopharmaceutique : médicament radioactif destiné à un diagnostic ou à une thérapie de médecine nucléaire.

Radiopharmacie : laboratoire, principalement localisé dans un hôpital équipé de telle façon que des substances radioactives prêtes à être injectées à un patient puissent y être manipulées.

Radiopharmacien : pharmacien hospitalier spécialisé dans le marquage et la manipulation de préparations radiopharmaceutiques devant être administrées à l'homme.

Radiotoxicité : toxicité liée à la fois à la nature d'un radionucléide présent à l'intérieur de l'organisme et aux rayonnements ionisants émis.

Glossaire

Scintigraphie : méthode d'imagerie basée sur l'enregistrement des rayonnements γ émis par une substance injectée à l'homme et qui s'est concentrée dans un organe ou un tissu particulier.

Sievert (Sv) : unité internationale qui évalue quantitativement l'impact biologique d'une exposition à des rayonnements ionisants.

Source radioactive non scellée : source dont la présentation et les conditions normales d'emploi ne permettent pas de prévenir toute dispersion de matières radioactives.

Source radioactive scellée : source dont la structure ou le conditionnement empêche, en utilisation normale, toute dispersion de matières radioactives dans le milieu ambiant.

Source radioactive : substance radioactive qui émet des rayonnements ionisants.

Stochastique : qui paraît liée au hasard, synonyme d'aléatoire.

Surveillance de chantier : programme particulier de la surveillance de routine, limité à un chantier à risque particulier, adaptée à la nature et durée du chantier, et spécifique des radionucléides concernés.

Surveillance de routine : surveillance systématique pour laquelle la périodicité des examens respecte les intervalles de surveillance.

Surveillance spéciale : surveillance individuelle mise en œuvre suite à un incident ou suite à un positif dans le cadre de surveillance de routine.

Traceur : molécule ou atome existant à l'état de trace et qui peut être suivi « à la trace » à l'aide d'un outil de détection du fait de sa radioactivité.

Vecteur : substance chimique qui a la propriété d'être reconnue par certaines macromolécules présentes sur des tissus et sur laquelle est greffée une autre substance radioactive dans un but thérapeutique ou diagnostique.

Zone contrôlée : zone d'accès réglementé dans laquelle les 3/10^e de la dose maximale admissible annuelle est susceptible d'être dépassée.

Glossaire

Zone surveillée : zone d'accès réglementé dans laquelle le 1/10^e de la dose maximale admissible annuelle est susceptible d'être dépassée.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La médecine nucléaire couvre le champ d'une pratique médicale utilisant les ressources de la science physique, ses machines et ses produits pour agir dans un but à la fois diagnostique et thérapeutique. Dans les deux cas une substance contenant un isotope radioactif ou radionucléide est administrée au patient. Celle-ci se dirige vers un tissu biologique ou un organe qu'elle reconnaît sélectivement. Le substrat ou vecteur organique ou biologique auquel est greffé ce radionucléide sur le tissu ou qu'il favorise une concentration de ce radionucléide sur le tissu ou l'organe ciblé. La radioactivité émise par ce radionucléide sera alors mise à profit soit pour visualiser sa localisation, soit pour initier la détérioration des cellules environnantes.

Le terme radiotraceur retransmet à la fois la notion de très faibles quantités de matière mise en œuvre et l'avantage permettant de suivre la distribution de la molécule dans l'organisme.

La notion de « médicament radiopharmaceutique » est apparue officiellement en 1965 avec comme définition « un médicament dont le principe actif est basé sur les propriétés de l'émission radioactive d'un radioélément ».

Après une cinquantaine d'années d'expérience et de pratique, la médecine nucléaire a atteint un tournant de son histoire. Les nouvelles modalités d'imagerie apparues en ce début de siècle et les nouvelles molécules et techniques thérapeutiques associées aux radionucléides, laissent entrevoir des perspectives encourageantes qui fascinent les spécialistes des autres disciplines médicales, et plus particulièrement les oncologues, les hématologues, les cardiologues et les neurologues.

Cette démarche place le radiopharmacien comme un acteur essentiel du processus de préparation des médicaments radiopharmaceutiques pour les patients accueillis dans les services de médecine nucléaire. Il est responsable de la dispensation et de la préparation de ces médicaments en s'assurant de leur bon usage tout au long du circuit pharmaceutique. Il est donc tenu de s'assurer de la conformité de ce circuit ainsi que des compétences du personnel travaillant sous son autorité technique.

INTRODUCTION

Problématique

Du fait de leur nature radioactive, les radiopharmaceutiques sont soumis à une double réglementation, celles des médicaments et celle des radioéléments, avec pour conséquence un double législatif, règlementaire et normatif, ainsi que des contraintes spécifique à toutes les étapes de leur circuit au niveau du service de la médecine nucléaire.

La gestion, le contrôle et la dispensation du radiopharmaceutique doivent donc être placé sous la responsabilité d'un radiopharmacien pour diminuer les risques d'irradiation et respecter les normes de protection au cours de l'utilisation.

Le radiopharmacien dans le service de médecine nucléaire a un rôle important dans la préparation des produits radio pharmaceutiques et le contrôle de qualité de ces derniers. En effet ces produits radioactifs prescrits dans l'optique de diagnostic médical et la radiothérapie doit être dispensés selon des règles habituelles appliquées à tout médicament. Cela signifie que la préparation et le contrôle des produits radiopharmaceutiques obéissent aux règles rigoureuses sans oublier d'y associer la gestion des commandes, traçabilité, pharmacovigilance et matériovigilance.

Durant notre stage au service de médecine nucléaire de Tlemcen, nous tentons par notre travail, de montrer le rôle du radiopharmacien dans la gestion et la préparation du radiopharmaceutique dans un service de médecine nucléaire et la particularité de l'utilisation de ces produits de point de vu radioprotection.

INTRODUCTION

Hypothèse de recherche

Le radiopharmacien a la responsabilité de veiller au bon déroulement de tout le processus de gestion des radiopharmaceutiques au service de médecine nucléaire au CHU Tlemcen.

REVUE DE LA
LITTERATURE

CHAPITRE I :
GENERALITES SUR LA
MEDECINE NUCLEAIRE.

CHAPITRE I : GENERALITE SUR LA MEDECINE NUCLEAIRE

La radioactivité est la propriété qu'ont certains noyaux atomiques de se transformer spontanément en rapport avec leur instabilité, en noyaux stables ayant d'autres propriétés. Cette transformation ou désintégration radioactive est accompagnée par l'émission de rayonnements particuliers ou électromagnétiques. Celle-ci est caractérisée par la nature des rayonnements émis, l'énergie transportée par ces rayonnements et la période de la transformation radioactive.

La découverte de la radioactivité artificielle en 1934 par Irène et Frédéric Joliot-Curie a été à l'origine de l'émergence d'une discipline médicale nouvelle, la médecine nucléaire. Cette découverte a conduit à la production des isotopes radioactifs et leurs utilisations comme traceurs dans le domaine médical.

I. Bases théoriques :

A. Imagerie en médecine nucléaire :

La médecine nucléaire présente un intérêt particulier car elle permet, par le suivi de la distribution d'un radiotraceur, de donner aux médecins des informations médicales non accessibles par d'autres investigations diagnostiques.

1. Définition :

La plupart des radiotraceurs utilisés à visée diagnostique sont développés sur la base de radionucléides émetteurs de rayonnement gamma (γ) détectés par des gamma-caméras c'est la scintigraphie, Du latin « scintillare » qui signifie « scintiller, briller » et du grec graphein « écrire », elle est fondée sur la détection des radiations émises par une substance radioactive (radioélément) introduite dans l'organisme et présentant une affinité particulière pour un organe ou un tissu [1].

Certains radionucléides peuvent être indirectement source de rayonnements gamma ; il s'agit des émetteurs de positons (β^+). La désintégration de ceux-ci permet l'émission, par un phénomène d'annihilation, de deux photons gamma de même énergie dont la détection aboutit à l'obtention d'images plus précises et de meilleure résolution c'est l'imagerie TEP ou tomographie par émission de positons.

- Tomographie par émission de positons (TEP) : [2]

Le principe de détection de la radioactivité par émission de positons repose sur la détection de l'émission de deux photons provenant de la désintégration du même radionucléide.

D'un point de vue technique, les caméras TEP demandent plus d'attention car elles sont beaucoup plus précises que les caméras classiques et elles permettent une acquisition des

CHAPITRE I : GENERALITE SUR LA MEDECINE NUCLEAIRE

données en trois dimensions, ce qui, en les couplant à un scanner, permet de repérer anatomiquement les foyers d'émission.

La TEP repose sur le principe général de la scintigraphie. Le traceur est marqué par un atome radioactif qui émet des positons (rayonnement β^+) dont l'annihilation produit elle-même deux photons. Les isotopes émetteurs de positons se caractérisent par des noyaux avec un excès de charges positives. Ils se désintègrent vers un état stable par transformation d'un proton en neutron avec émission d'un neutrino et d'un positon. Une fois émis, le positon parcourt quelques millimètres dans les tissus, au cours desquels il perd toute son énergie cinétique. Puis, la rencontre avec un électron du milieu, provoque l'annihilation des deux particules, libérant deux photons gamma (γ) de même énergie (511 keV), de même direction mais de sens opposés. Certains couples de photons sont captés par une couronne de détecteurs, la caméra TEP, qui permet de déterminer le segment depuis lequel ils ont été émis dans le corps du patient. L'intersection de tous ces segments correspond aux zones de concentration du radionucléide qui sont reconstituées graphiquement par ordinateur. Il est alors possible de reproduire un profil en trois dimensions de la répartition du traceur au moment où l'examen est réalisé.

2. Principe :

En opposition à l'imagerie radiographique, qui nécessite une source externe pendant toute la durée de la génération de l'image, la scintigraphie est une imagerie d'émission. Ainsi, la source de rayonnement provient du patient lui-même (Figure 1).

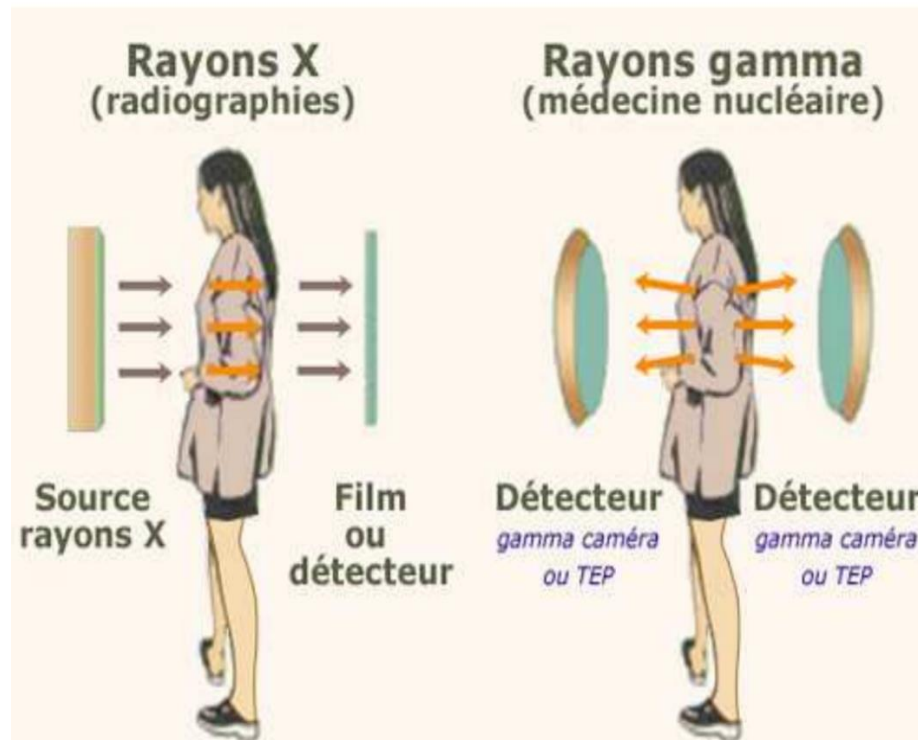


Figure 1: Comparaison de l'imagerie radiologique à l'imagerie scintigraphique.

(TPE 1S5 Le nucléaire, disponible sur : <http://www.carladrien.mercey.fr/tpe/medecine.html>)

La scintigraphie est fondée sur la détection des radiations émises par une substance radioactive introduite dans l'organisme et présentant une affinité particulière pour un organe ou un tissu. Cette substance a le statut de médicament radiopharmaceutique.

Après administration du médicament, le patient est placé sous une caméra spécifique, appelée caméra à scintillation ou encore gamma-caméra d'Anger, qui détecte et enregistre les rayonnements émis. Elle permet l'obtention d'images interprétables après traitement électronique et informatique du signal (Figure 2).

La gamma caméra est équipée d'une tête de détection qui analyse en un seul passage une surface pouvant aller jusqu'à 40×60 cm. les rayons qui sont émis dans toutes les directions de l'espace sont sélectionnés par passage au travers d'un collimateur chargé de ne prendre en considération que ceux qui proviennent de façon perpendiculaire au détecteur. Ce détecteur constitué d'un cristal sensible au rayonnement est couplé à un photomultiplicateur qui transforme l'impact du rayonnement en impulsion électronique. Les interactions sont donc analysées point par point en image planeaire.

CHAPITRE I : GENERALITE SUR LA MEDECINE NUCLEAIRE

La qualité d'une caméra Gamma dépend de la sensibilité du cristal de détection et de la résolution du collimateur.

Les acquisitions des imagerie scintigraphiques peuvent se faire soit par une image planaire statique, ou un déplacement de la tête de détection le long du corps , une image corps entier est obtenu en quelque minute , ou une image dynamique , c'est-à-dire permettant de suivre l'évolution de la distribution du radiopharmaceutique à travers les organes pendant un temps déterminé [3], en fin une acquisition tomographique d'un ensemble d'acquisition planaire à différents angles permet une étude en 3D de la répartition du radiotracer c'est la Scintigraphie monophotonique ou tomographie par émission monophotonique (TEMP) (Figure 3) [4].

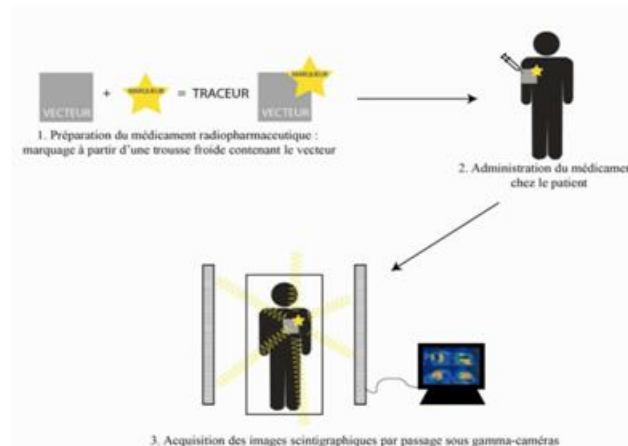


Figure 2: Principe de la scintigraphie

(J. Verdier, 2013)

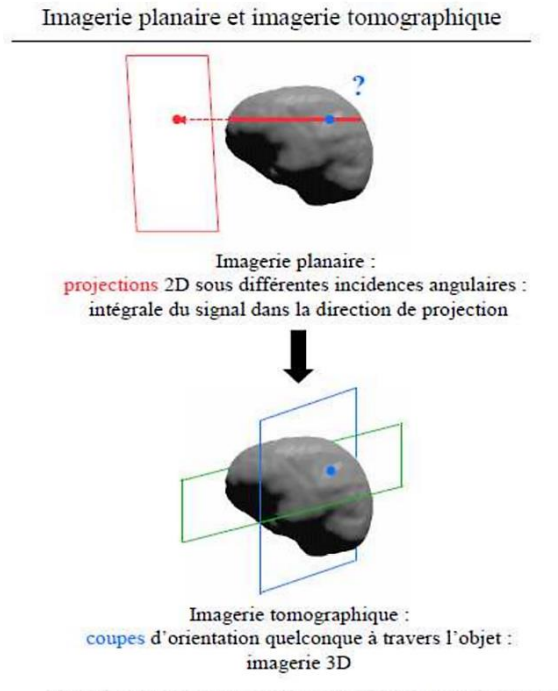


Figure 3: Imagerie planaire vs imagerie tomographique

(Tomographie d'émission monophotonique et tomographie d'émission de positons - Irène Buvat - octobre 2006)

3. Appareillage :

La Gamma caméra est constitué de [5] :

a) La tête de détection :

Elle est constituée d'un collimateur et d'un cristal d'Iodure de Sodium couplé optiquement, par l'intermédiaire d'un guide de lumière à des photomultiplicateurs d'électron.

a.1) Le Collimateur :

Est le plus souvent un collimateur multicanaux droit dont les trous sont hexagonaux. L'image est de même taille que la source et la résolution est bonne lorsque la source est au contact du collimateur.

a.2) Le Cristal :

Est un cristal d'Iodure de Sodium activé au Thallium en contact avec une plaque de verre suivie d'un guide de lumière ayant la forme d'un tronc de cône renversé.

a.3) Les Photomultiplicateurs :

Sont disposés suivant une matrice hexagonale et leur photocathode suit intimement le guide de la lumière dont l'épaisseur peut être à l'origine d'une dégradation de la résolution spatiale.

b) La table d'examen:

Permet le positionnement du patient au cours de l'examen, ainsi que son déplacement au cours de balayage ou scintigraphie corps entier.

B. Principe de la radiothérapie métabolique ou radiothérapie interne vectorisée :

La radiothérapie interne vectorisée vise à « administrer un radiopharmaceutique dont les rayonnements ionisants délivrent une dose importante à un organe cible dans un but curatif ou palliatif » [6].

Comme la scintigraphie, la radiothérapie interne vectorisée repose sur l'administration d'une molécule servant de vecteur est marquée avec un radionucléide qui se concentre ou se dirige vers un organe ou des cellules cibles. À la différence de la scintigraphie classique, l'isotope radioactif est essentiellement émetteurs β - ou α dont le potentiel d'ionisation est important et le parcours dans la matière est faible. Ils permettent donc de bien cibler les tissus pathologiques et d'éviter de détériorer les tissus sains.

En médecine nucléaire, la thérapie est le domaine en grande partie de l'oncologie, mais il y a d'autre indication de pathologie bénigne tel que la rhumatologie pour les synoviorthèses ; endocrinologie pour les hyperthyroïdies.

La radiothérapie interne vectorisée la plus répandue consiste en l'ingestion d'une gélule d'Iode 131 pour le traitement de pathologies thyroïdiennes et la destruction de reliquats thyroïdiens post-chirurgie d'un cancer différencié de la thyroïde.

Le médicament radiopharmaceutique peut également être administré par voie injectable. C'est le cas, par exemple, du Samarium 153 ou du Strontium 89 pour le traitement de métastases osseuses.

La molécule marquée peut s'agir d'un anticorps, tel que l'anti-CD20 marqué à l'Yttrium 90 proposé dans le traitement des lymphomes malins non hodgkiniens folliculaires à cellules CD20 positif, on parle alors de radioimmunothérapie.

Contrairement à la curiethérapie où la source est scellée dans une enveloppe inactive, ou à la radiothérapie qui consiste à irradier le patient par une source externe à celui-ci, ces médicaments sont des sources non scellées.

C. Radiopharmaceutiques :

La radiopharmacie fait partie intégrante de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) de l'établissement de santé où il existe un service de médecine nucléaire [7]. L'activité de la radiopharmacie constitue donc un processus de la pharmacie, mais a aussi sa place au sein du système de management de la qualité du service de médecine nucléaire (Figure 4), les radiopharmaceutiques sont aujourd'hui sous la responsabilité du radiopharmacien en raison de leur statut de médicament. Cependant, la relation avec le service de médecine nucléaire sont importantes: les locaux de radiopharmacie sont inclus ou situés à proximité des services de médecine nucléaire afin de respecter les règles de radioprotection. Par conséquent, il semble indispensable de formaliser les liens entre la radiopharmacie et le service de médecine nucléaire qui dépendra de l'organisation de l'établissement [8].

Le système qualité de la radiopharmacie doit donc être compatible avec celui de la pharmacie et de la médecine nucléaire, L'organisation du système qualité relatif aux préparations radiopharmaceutiques est cohérent et complémentaire avec celui des autres activités de la PUI et de l'activité de médecine nucléaire dans l'établissement de santé. Il est conforme à la réglementation spécifique des médicaments radiopharmaceutiques en vigueur [9].

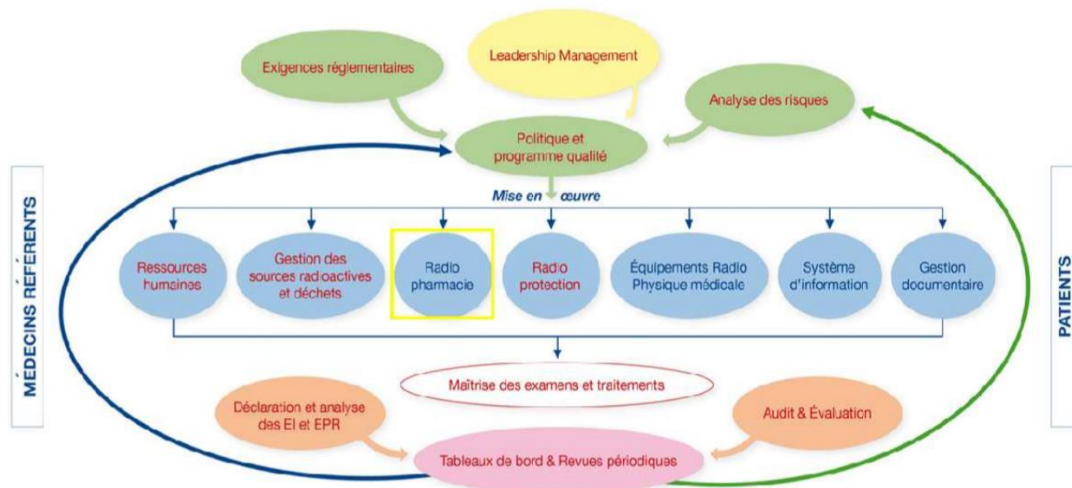


Figure 4: Place de la radiopharmacie au sein du système de management de la qualité en médecine nucléaire in vivo

(Démarche qualité en médecine nucléaire in vivo. HAS, janvier 2013, Schéma HAS – service développement de la certification, disponible sur : www.has-sante.fr/)

CHAPITRE I : GENERALITE SUR LA MEDECINE NUCLEAIRE

1. Définitions :

a) Médicament radiopharmaceutique :

Un médicament radiopharmaceutique est défini comme « tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales » [10].

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

- Soit des spécialités pharmaceutiques contenant des radioéléments artificiels.
- Soit des préparations radiopharmaceutiques (magistrales ou hospitalières) réalisées extemporanément à partir de trousse, générateur...

Ces médicaments sont également dénommés radiotraceurs. Ils sont composés :

- D'une molécule vectrice, également appelée vecteur, ligand ou substrat, qui se concentre dans le tissu ou l'organe à étudier,
 - D'un radionucléide ou isotope radioactif, appelé marqueur, qui permet de visualiser la localisation du vecteur.
- La FDA, définit les radiopharmaceutiques comme suit:

"Radiopharmaceuticals are drugs that are intended for use in the diagnosis, therapy, or monitoring of a disease or a manifestation of a disease in humans and that exhibit spontaneous disintegration of unstable nuclei with the emission of nuclear particles or photons, or any nonradioactive reagent kit or radionuclide generator that is intended to be used in the preparation of such articles" (US FDA, 21CFR315.2, May 17, 1999).

➤ En Algérie:

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

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

- Les médicaments
- le radionucléide qui est l'isotope radioactif;

CHAPITRE I : GENERALITE SUR LA MEDECINE NUCLEAIRE

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

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

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

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

-Tout produit radiopharmaceutique prêt à être administré à l'homme et qui contient un ou plusieurs radionucléides ; (..) » (Art. 170).

b) Radionucléide :

Selon le lexique en ligne de l'ASN, un radionucléide correspond à une « espèce atomique radioactive, définie par son nombre de masse, son numéro atomique et son état énergétique nucléaire » [11]. Il s'agit d'un atome dont le noyau est radioactif et qui tend à se désintégrer pour rejoindre un état stable, par émission de rayonnement(s) exploité(s) en scintigraphie.

II. Les bases physiques en médecine nucléaire :

A. Notions de physique nucléaire :

1. Constitution de l'atome:

L'atome est constitué d'un noyau autour duquel gravitent des électrons, le noyau ou nucléide étant lui-même formé par un assemblage de nucléons (neutrons et protons) (Figure 5) [12].

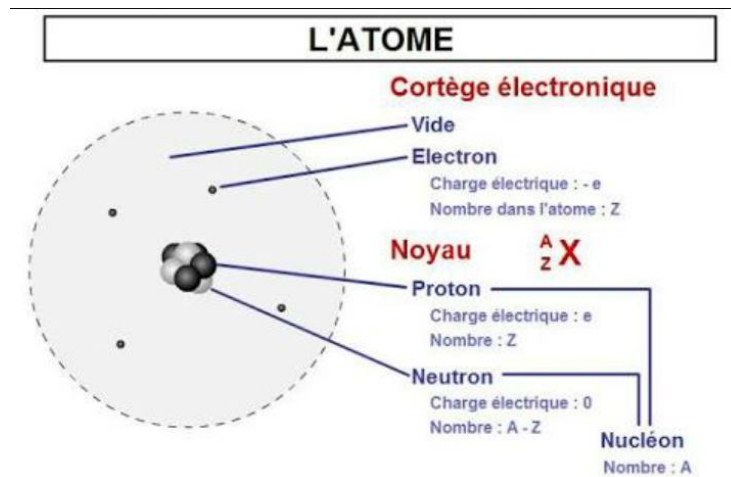


Figure 5 : Constitution atomique

(Disponible sur : metaphysik.fr)

X : Symbole chimique de l'élément

A : Nombre de masse = Nombre protons + neutrons

N : Nombre de neutrons

Z : Numéro atomique = Nombre protons

On appelle isotopes d'un même élément, tous les atomes qui contiennent un même nombre de protons (Z), mais un nombre de neutrons différent.

2. Radioactivité :

On dit que deux éléments sont isotopes lorsqu'ils ont le même nombre de protons Z mais un nombre de nucléons A différent. Un isotope radioactif subit une désintégration radioactive pour passer à un état plus stable, en émettant un rayonnement. Cette désintégration suit la loi de décroissance radioactive [13] (Figure 6) :

$$N_t = N_0 \cdot e^{-\lambda t}$$

N_t : Nombre de noyaux au temps t

N_0 : Nombre de noyaux à l'instant initial

λ : C'est la probabilité pour qu'un noyau radioactif se désintègre par unité de temps

t : temps

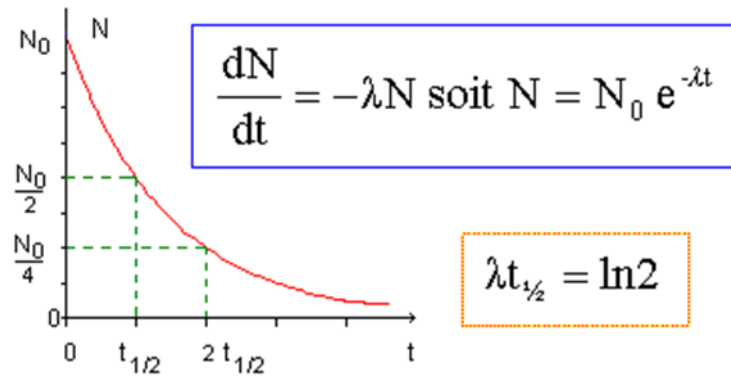


Figure 6: Décroissance radioactive

(Radioactivité, le radon 222 ; oscillations à la surface de l'eau : concours Orthoptie Rennes 2010)

3. Constante radioactive:

La radioactivité est un phénomène statistique, chaque noyau radioactif se désintègre de façon aléatoire.

La constante radioactive λ , caractéristique du radioisotope, est définie comme la probabilité pour qu'un noyau radioactif se désintègre par unité de temps (exprimée en s^{-1}).

Ainsi, dans une source constituée d'un nombre N de noyaux à l'instant t , le nombre dN de noyaux se désintégrant durant l'intervalle de temps dt est:

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

4. Radioactivité :

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

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

$$A_t = A_0 \cdot e^{-\lambda dt}$$

A_t : Activité de la source à l'instant t .

A_0 : Activité de la source à l'instant t_0 .

λ : Constante radioactive.

dt : temps écoulé entre t et t_0 .

CHAPITRE I : GENERALITE SUR LA MEDECINE NUCLEAIRE

L'unité d'activité du Système International est le Becquerel (Bq) et correspond à une désintégration par seconde.

Le Curie (Ci) est une ancienne unité, mais est encore largement utilisée correspondant à l'activité de 1 g de radium.

$$1\text{Ci} = 3,7.10^{10} \text{ Bq}$$

Sont utilisés des sous-multiples et multiples de ces unités

- μ (micro) : 10^{-6}
- M (Méga): 10^6
- m (milli) : 10^{-3}
- G (Giga) : 10^9
- k (Kilo): 10^3

Sont également définies:

- ❖ L'activité spécifique d'un échantillon : par le rapport activité de l'échantillon /quantité de l'échantillon. Elle s'exprime en Bq.kg^{-1} .
- ❖ L'activité volumique d'un échantillon par le rapport activité de l'échantillon /volume de l'échantillon. Elle s'exprime en Bq.L^{-1} . [14]

5. Période physique (période radioactive) :

La constante radioactive λ d'un corps instable n'est pas très parlante bien que son inverse représente la durée moyenne de vie des atomes. Aussi préfère-t-on caractériser un corps radioactif par le temps au bout duquel, dans ce corps, le nombre d'atomes initialement présents a diminué de moitié. Ce temps s'appelle Période du radioélément est c'est le temps qui correspond sur la courbe précédente $N=N_0.e^{-\lambda t}$ à $N_0/2$.

La période T_p est caractéristique de l'élément : [5]

$$T_p = \frac{\ln 2}{\lambda}$$

Les périodes sont extrêmement variables d'un élément à un autre, la demi-vie physique d'un radionucléide est indépendante de ses conditions physico-chimiques, il est

CHAPITRE I : GENERALITE SUR LA MEDECINE NUCLEAIRE

évident qu'une telle période ne peut pas être mesurée à l'échelle humaine, et qu'elle a été calculée à partir du phénomène d'équilibre radioactif.

6. Période effective :

La période effective est fonction de la période physique et de la période biologique.

C'est le temps nécessaire pour que la radioactivité ait diminué de moitié dans l'organisme, suite à son élimination et à la décroissance radioactive du radionucléide. La période effective est toujours plus petite que les deux autres [14].

Il y a une relation qui relie ces 3 périodes :

$$\frac{1}{T_e} = \frac{1}{T_p} + \frac{1}{T_b}$$

- T_p = période physique
- T_b = période biologique
- T_e = période effective

7. Période biologique T_b :

Le temps au bout duquel la moitié d'une quantité ingérée ou inhalée a été éliminée de l'organisme par des processus purement biologiques.

Analogue à la désintégration physique, Les produits radiopharmaceutiques administrés à l'homme disparaissent de façon exponentielle du système biologique par excrétion fécale, excrétion urinaire, transpiration ou autres voies. Par conséquent, après administration in vivo, chaque produit radiopharmaceutique a une demi-vie biologique, qui est définie comme étant le temps nécessaire pour que la moitié du produit radiopharmaceutique disparaisse du système biologique auquel il est lié, c'est-à-dire, par exemple, une excrétion fécale, une excrétion urinaire, la transpiration ou d'autres voies. Il est lié à la Constante de désintégration λ_b avec $\lambda_b = 0,693 / T_b$.

Évidemment, dans tout système biologique, la perte d'un produit radiopharmaceutique est due à la fois à la désintégration physique du radionucléide et à l'élimination biologique du produit radiopharmaceutique [15].

8. Type de rayonnement ionisant utilisés en médecine nucléaire :

- Particulaire: β^+ ou β^- La désintégration se fait dans le noyau :

CHAPITRE I : GENERALITE SUR LA MEDECINE NUCLEAIRE

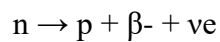
-Un noyau trop riche en neutrons provoque une émission d'électrons et donc un Rayonnement β^- (Figure 7).

-Inversement, un noyau trop riche en protons provoque une émission de positons et donc un rayonnement β^+ (Figure 7).

- Electromagnétique : photons γ . Ils font suite à une désexcitation électromagnétique d'un noyau excité (Figure 7).

a) La désintégration β^- :

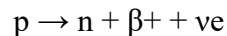
Intervient en présence d'un excès de neutrons par rapport aux protons. Il y a alors transformation d'un neutron (n) en proton (p) avec émission d'un électron négatif (e^- ou particule β^-) et d'un antineutrino (particule neutre, de masse voisine de 0).



L'électron émis, doté d'une énergie cinétique importante, poursuit sa trajectoire au-delà de l'atome.

b) La désintégration β^+ :

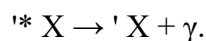
Intervient en présence d'un excès de protons par rapport aux neutrons. Il y a alors transformation d'un proton en neutron avec émission d'un électron positif ou positon (e^+ ou particule β^+) et d'un neutrino (particule neutre, de masse voisine de zéro).



Le positon émis s'annihile ensuite rapidement avec un électron négatif pour donner naissance à deux photons d'annihilation émis dans deux directions opposées.

c) La désintégration γ :

Dans le cas des phénomènes expliqués précédemment, le noyau fils $'X$ se trouve dans un état excité ou métastable. Son retour à l'état fondamental s'effectue directement ou en passant par des niveaux énergétiques intermédiaires, l'excédent d'énergie étant expulsé sous forme d'un ou plusieurs photons γ :



Ces rayonnements γ sont très pénétrants et peu ionisants : ils traversent la matière en interagissant peu.

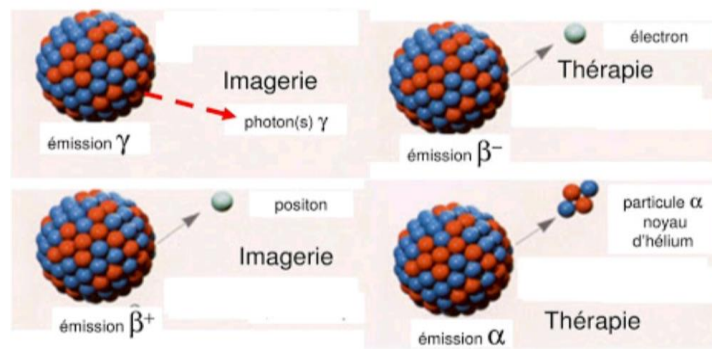


Figure 7 : Les rayonnements utilisés en médecine nucléaire

(60^{ème} congrès Udppc Nantes, 28-31 Oct 2012)

- Parcours des rayonnements ionisants:

La pénétration des particules β^- dans l'organisme est faible (les β^- sont absorbés sur place) : quelques mètres dans l'air et seulement quelques millimètres dans les tissus. En revanche, elle est grande pour les photons γ : une centaine de mètres dans l'air ils peuvent donc traverser l'organisme. Ces photons gamma sont détectés par une gamma-caméra [16] (Figure 8).

- Le rayonnement α est arrêté par une feuille de papier.
- Le rayonnement β est arrêté par une feuille d'aluminium.
- Le rayonnement γ est arrêté par de grandes épaisseurs de matériaux denses, comme le plomb.

Le pouvoir de pénétration des rayonnements

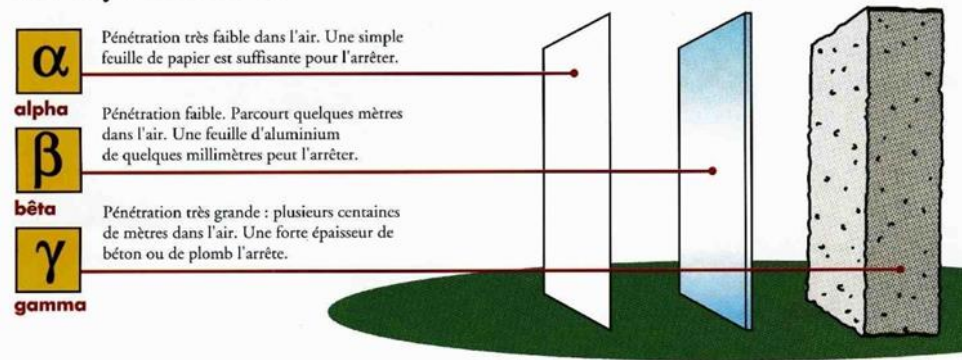


Figure 8 : Pouvoir de pénétration des rayonnements

(La radioactivité, les principaux types de radioactivité disponible sur : <chaos-raziel.kain.pagesperso-orange.fr/radioactivite.html>)

B. Les produits radiopharmaceutiques :

Parmi les médicaments radiopharmaceutiques, on distingue deux grandes classes:

- Les médicaments prêts à l'emploi, qui ne nécessitent qu'une étape de conditionnement unitaire, avant administration au patient.
- Les médicaments nécessitant une préparation extemporanée, par le service de radiopharmacie. Ils sont préparés à partir d'un vecteur dit « froid », également appelé trousse radiopharmaceutique, et d'un radionucléide. Ce dernier est obtenu par élution d'un générateur (dans la plupart des cas, un générateur Molybdène 99/Technétium 99 métastable), sinon sous forme de précurseur radioactif (cas de l'Octreoscan®).

1. Isotope :

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

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

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

CHAPITRE I : GENERALITE SUR LA MEDECINE NUCLEAIRE

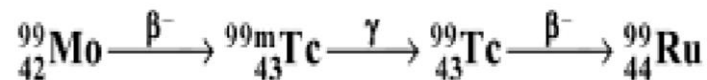
Les propriétés des divers isotopes d'un élément sont différentes lorsqu'elles ont leur origines au niveau du noyau, par contre, elles sont identiques lorsqu'elles ont leurs origines au niveau des électrons, ce qui est le cas des propriétés chimiques les isotopes ont donc des propriétés chimiques identiques.

On utilise les isotopes radioactifs dans diverses applications notamment médicales. Il est en effet possible de les suivre par le rayonnement qu'ils émettent, et de vérifier comment ils se localisent dans les organes [17].

a) Générateur de Molybdène 99/Technétium 99 métastable ou $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$:

On entend par générateur « tout système contenant un radionucléide parent déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible (...) servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution, ou par toute autre méthode, et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique » (CSP).

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



2. Trousse radiopharmaceutique :

Le Code de la Santé Publique définit une trousse radiopharmaceutique comme « toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique final » [18].

Une trousse est un produit commercialisé à usage radiopharmaceutique et non radioactif, se présentant sous la forme d'un lyophilisat, stérile et apyrogène. Elle comprend le vecteur et un éventuel réducteur (un sel d'étain) pour les marquages par le Technétium 99m. Le vecteur est une molécule qui peut être une hormone, un anticorps, un peptide ou autre particule. Il est marqué par un radionucléide provenant d'un éluât de générateur ou d'un précurseur radiopharmaceutique.

3. Le traceur:

C'est un médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides se présentant sous forme de sources non scellées, destinées à être administrées par :

- Voie parentérale : c'est la plus utilisée. Exemple : ^{99m}Tc sous forme de pertéchnétate de sodium, DMSA marqué au ^{99m}Tc

- Voie orale: capsule d'Iode ^{131}I solution buvable d'Iodure ^{131}I de sodium

- Voie pulmonaire: technégaz micro-particules de carbone marqué au ^{99m}Tc , ^{133}Xe , ^{81m}Kr

Ils peuvent être utilisés :

- Seuls, sous une forme chimique simple ;
- Liés à des vecteurs spécifiques d'un organe, d'une fonction physiologique ou d'une pathologie : molécules organiques, anticorps monoclonaux, cellules sanguines, particules (colloïdes, microsphères) [19].

Utilisations:

Les radiopharmaceutiques sont utilisés à 95% à des actes diagnostiques et à 5% à des actes thérapeutiques.

- Les actes diagnostiques:

Ce sont des explorations scintigraphiques ou tomoscintigraphiques. 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 γ purs ou $\gamma + \beta$). Il est possible d'explorer par scintigraphie de nombreux organes (squelette, cœur, poumons, cerveau, thyroïde, reins, ...) et certaines pathologies (infections, tumeurs...). Pour ces examens, les radio-pharmaceutiques doivent être administrés à une dose dépourvue de toxicité chimique et à une activité la plus faible possible, de façon à limiter l'exposition du patient aux radiations. Les isotopes utilisés sont caractérisés par la délivrance d'une très faible dose d'irradiation pour les organes cibles et le corps entier.

Exemple: ^{18}F pour des explorations en cancérologie.

- Les actes thérapeutiques:

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

Exemple : ^{32}P pour le traitement des polyglobulies.

III. Contexte réglementaire relatif aux médicaments radiopharmaceutiques et à leur préparation :

La radiopharmacie et la préparation des médicaments radiopharmaceutiques sont soumises à une double réglementation :

- Celle qui régit les radionucléides avec le respect des règles de radioprotection dont l'organisme responsable est le COMENA ;
- Et celle qui régit le médicament et sa préparation dont les autorités compétentes sont le ministère de la santé.

A. Réglementation liée au caractère radioactif des MR et à l'utilisation de sources radioactives :

Les radionucléides en médecine nucléaire in vivo, sont des médicaments dont l'utilisation doit répondre aux exigences réglementaires relatives à la radioprotection des travailleurs, des patients, du public et de l'environnement.

1. Régime d'autorisation de détention et d'utilisation des radionucléides :

La gestion des médicaments radiopharmaceutiques est sous la responsabilité d'un radiopharmacien par délégation du pharmacien gérant de la PUI de l'établissement. L'autorisation de détenir et d'utiliser des radionucléides est réservée aux médecins nucléaires [20].

CHAPITRE I : GENERALITE SUR LA MEDECINE NUCLEAIRE

En Algérie : [21]

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

Article 1 : Le présent décret a pour objet de fixer :

- Les règles d'autorisation de la détention et de l'utilisation des substances naturelles ou artificielles et des appareils émettant des rayonnements ionisants destinés à des fins industrielles, agricoles, médicales et scientifiques.
- Sont exclues du champ d'application du présent décret les expositions dues aux radionucléides naturellement présents dans le corps humain, aux rayonnements cosmiques à la surface de la terre, et à des concentrations non modifiées de radionucléides dans les matières premières.

Article 3 :

- La détention et l'utilisation des sources de rayonnements ionisants sont soumises au régime de l'autorisation à l'exception de celles qui satisfont 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 matières 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 ;

CHAPITRE I : GENERALITE SUR LA MEDECINE NUCLEAIRE

- 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 prévus ;
- La date et le 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 Europe :

- Autorisation – ASN [22]

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 Sûreté Nucléaire (ASN), qui en informe l'ANSM (Art.R.1333-36 du CSP).

En médecine nucléaire, 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 scellées (médicaments radiopharmaceutiques) et en sources scellées (pour le contrôle qualité des équipements comme les gamma-caméras) (Art.L.1333-4 et R.1333-17 du CSP). La demande est cosignée par le directeur de l'établissement de santé et mentionne le nom de la Personne Compétente en Radioprotection (PCR) du service (Art. R.1333-24 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 pas cinq ans (Art. R.1333-34 du CSP).

- Gestion des sources radioactives – IRSN [23]

Chaque radionucléide autorisé doit faire l'objet d'un enregistrement auprès de l'Institut de Radioprotection et de Sûreté 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

CHAPITRE I : GENERALITE SUR LA MEDECINE NUCLEAIRE

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).

- La HAS, la certification HAS et la Médecine nucléaire :

De par son activité considérée à risque, la médecine nucléaire, tout comme le processus de prise en charge médicamenteuse chez le patient, fait l'objet d'une pratique exigible prioritaire sous la référence 26b de la révision 2011 du manuel de certification HAS. La HAS souhaite voir se développer une démarche de management de la qualité et de la gestion des risques dans la perspective d'améliorer le service rendu au patient lors des examens et des traitements en médecine nucléaire in vivo.[24]. Dans ce contexte, elle a mis en ligne en janvier 2013 un guide de démarche qualité en médecine nucléaire in vivo, ayant pour vocation d'aider les services de médecine nucléaire à préparer la certification et d'accompagner les experts visiteurs de la HAS lors de leur passage sur site [25].

B. Aspects réglementaires pharmaceutiques liés à la gestion et à la prise en charge médicamenteuse :

1. Responsabilités :

Selon l'article L.5126-5 du Code de la Santé Publique, la gérance d'une PUI est assurée par un pharmacien, qui, selon l'article L.4211-1 du même code, détient le monopole de l'activité de préparation des générateurs, trousse ou précurseurs mentionnés à l'article L. 5121-1.

De plus, depuis décembre 2005, les pharmaciens qui assurent l'approvisionnement, la détention, la gestion, la préparation et le contrôle des médicaments radiopharmaceutiques, générateurs, trousse et précurseurs ainsi que leur dispensation, doivent être titulaires du Diplôme d'Etudes Spécialisées Complémentaires (DESC) de radiopharmacie et de radiobiologie ou d'un diplôme équivalent [26] [27].

a) **Compétences du pharmacien :**

L'utilisation particulière d'isotopes radioactifs nécessite que le pharmacien soit titulaire d'une double compétence :

- Compétence pharmaceutique.
- Compétence radioisotopique.

Arrêté du 1^{er} décembre 2003 relatif aux qualifications et à la formation des pharmaciens utilisant des médicaments radiopharmaceutiques dans les établissements de santé et les syndicats interhospitaliers :

Article 1^{er} : Les pharmaciens qui assurent au sein d'une pharmacie à usage intérieur l'approvisionnement, la détention, la gestion, la préparation et le contrôle des médicaments radiopharmaceutiques, générateurs, trousse et précurseurs ainsi que leur dispensation, (...) doivent être titulaires du DESC de radiopharmacie et de radiobiologie (...).

Article L. 5126-5 du CSP :

(...) La pharmacie à usage intérieur est chargée de répondre aux besoins pharmaceutiques de l'établissement où elle est créée et notamment : - d'assurer, dans le respect des règles qui régissent le fonctionnement de l'établissement, la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L.4211-1 ainsi que des dispositifs médicaux stériles et d'en assurer la qualité ; (...)

b) **Législation des médicaments :**

(1) **Définition du médicament :**

En Algérie: [28]

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 :

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

- Les médicaments ;
- Les réactifs biologiques ;
- Les produits chimiques officinaux ;
- Les produits galéniques ;
- Les objets de pansement ;

CHAPITRE I : GENERALITE SUR LA MEDECINE NUCLEAIRE

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

Selon 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».

En Europe : De nombreuses dispositions s'appliquent aux radiopharmaceutiques. Parmi ces documents, les plus importants sont :

-La Directive du Conseil européen n° 89/343/CEE du 3 mai 1989 qui a élargi le champ d'application des directives 65/65 CEE (modifiée par la Directive 87/21/CEE) et 75/319/CEE (modifiée par la Directive 83/570/CEE) relatives aux spécialités pharmaceutiques en prévoyant des dispositions complémentaires pour les médicaments radiopharmaceutiques

- Elle classe un produit radiopharmaceutique comme un "médicament".
- Elle rend obligatoire l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les spécialités radio-pharmaceutiques [19].

(2) Autorisation et prescription :

Cependant, une AMM n'est pas requise pour les médicaments radiopharmaceutiques préparés au moment de l'emploi par une personne ou institution qui, selon la législation nationale, est autorisée à utiliser ces médicaments, conformément aux instructions du fabricant, dans un centre sanitaire agréé et exclusivement à partir de générateurs de radionucléides, de trousse de radionucléides ou de précurseurs de radionucléides autorisés.

Outre les renseignements habituellement demandés lors de la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), sont aussi exigées pour les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) des médicaments radio-pharmaceutiques :

- Une information complète sur la dosimétrie interne.
- Des instructions détaillées pour la préparation et le contrôle de sa qualité.

En ce qui concerne la notice des médicaments radio-pharmaceutiques, il faut également ajouter des informations au sujet des précautions à prendre par l'utilisateur et le patient.

CHAPITRE I : GENERALITE SUR LA MEDECINE NUCLEAIRE

- **La Directive du Conseil n°91/507/CEE**, élargissant le champ d'application de la directive 751318/CEE (modifiée par la directive 87/19/CEE). Elle décrit les normes analytiques, toxicologiques et cliniques applicables aux radio-pharmaceutiques.

Ces médicaments doivent donc faire l'objet d'une prescription précise, sur ordonnance, avant préparation et administration, tel que décrit depuis l'arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments [29] et repris dans l'arrêté du 6 avril 2011 [30].

De plus, le circuit du médicament radiopharmaceutique doit répondre aux politiques de sécurisation et d'amélioration continue de la qualité de la prise en charge médicamenteuse qui consistent en l'utilisation sécurisée, appropriée et efficiente, du médicament chez le patient [30].

Article L5121-8 du Code de la Santé Publique : « Tout générateur, trousse ou précurseur 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."

c) **Gestion des risques et des événements indésirables :**

c.1) **Gestion des risques :**

La loi HPST ainsi que le référentiel relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse préconise la gestion des risques de manière globale et coordonnée par l'analyse de toutes les étapes du processus décrites dans l'arrêté du 6 avril 2011. Cette étude porte a minima sur les risques pouvant aboutir à un événement indésirable, à une erreur médicamenteuse ou à un dysfonctionnement à chaque étape. La circulaire précitée préconise une analyse par processus à partir de l'analyse de risques a priori ou a posteriori. (Figure 9)

Elle prévoit que les établissements de santé élaborent et mettent en œuvre une politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins. Elle renforce le rôle des CME (Commission Médicale d'Etablissement) qui doivent, en concertation avec la direction de l'établissement, élaborer un programme d'actions assorti d'indicateurs de suivi et assurer la gestion des risques [31].

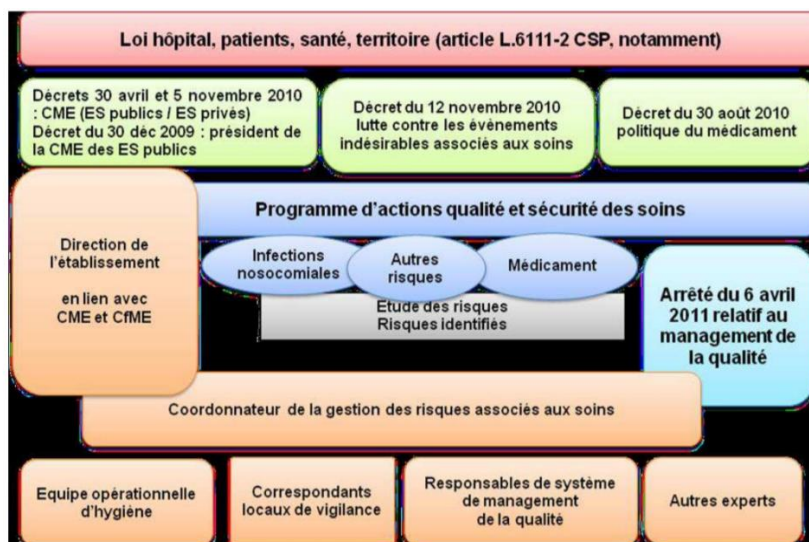


Figure 9 : La modernisation du pilotage des établissements de santé

(Impact de la Loi HPST : aperçu d'une nouvelle donne administrative régissant nos établissements)

c.2) Gestion des événements indésirables :

Comme tout médicament, les médicaments radiopharmaceutiques sont soumis aux règles de la pharmacovigilance (avec signalement systématique des effets indésirables) et de la matériovigilance.

Ce phénomène pourrait en partie s'expliquer par le fait que ces radiopharmaceutiques n'ont souvent aucun effet pharmacologique au sens strict et sont administrés à des doses extrêmement faibles (de l'ordre du mg).

Toutefois, il faut tenir compte, à une sous-déclaration de ces effets indésirables : la notification n'est souvent pas effectuée dans la mesure où ces effets sont généralement bénins et régressent sans traitement. De plus, les patients ne restant présents dans le service que quelques heures en général après l'administration du radiopharmaceutique, il est presque impossible de surveiller la survenue d'effets indésirables tardifs.

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 le patient en dehors d'une irradiation non désirée) mais qui peut être qualifié d'effet non voulu ou inattendu et qui devrait être déclaré aux centres de pharmacovigilance : il s'agit des images scintigraphiques «anormales» causées par une modification de la biodistribution du radiopharmaceutique, le plus souvent liée à une interaction médicamenteuse et gênant l'interprétation de la scintigraphie [32] [33].

CHAPITRE I : GENERALITE SUR LA MEDECINE NUCLEAIRE

Selon les derniers rapports de l'EANM (Association Européenne de Médecine Nucléaire), 64 et 41 déclarations d'effets indésirables ont été effectuées en Europe respectivement en 1995 et 1996, concernant 24 et 18 radiopharmaceutiques différents [34].

En 1996, les médicaments mis en cause et les réactions observées ont été les suivants :

Tableau 1: Les événements indésirables observés des radiopharmaceutiques

(Evaluation thérapeutique : Médicaments radiopharmaceutique, Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament, 1998)

Radiopharmaceutiques	Nombre de cas	Symptômes observés
Diphosphonates	11	Rash, urticaire, prurit, malaise, nausées, frissons, œdème de la face.
Macro agrégats d'albumine	4	Rash, urticaire, prurit, rougeur au point d'injection, réactions asthmatiformes
Tétrofosmin	4	Rash, nausées, douleurs abdominales
Sestamibi	4	Goût métallique, nausées, vomissements
DMSA	3	Rash, rougeur au point d'injection
I ¹²³ -iobenguane	3	Goût désagréable, nausées, chute de tension
I ¹³¹ iodure	3	Prurit, rash, inflammation locale, altération du goût
DTPA	2	Malaise
MAG3	1	Hypersudation, douleurs dorsales
Nanocolloïdes	1	Œdèmes et douleurs locales après injection SC
Leucocytes- ^{99m} Tc HMPAO-	1	Urticaire, réaction lymphatique douloureuse
Pertechnétate	1	Urticaire, arthralgie

C. Réglementation liée à la gestion et à la préparation des médicaments radiopharmaceutiques :

Le service de radiopharmacie, généralement localisé au sein du service de médecine nucléaire, est soumis à une réglementation spécifique concernant le personnel, les locaux ou encore la gestion du circuit du médicament radiopharmaceutique.

1. Réglementation spécifique au personnel :

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

a) Pharmaciens :

Le pharmacien gérant de la radiopharmacie doit être titulaire d'un diplôme lui donnant le titre de radiopharmacien [35]. Il exerce les activités de préparation et de contrôle des médicaments radiopharmaceutiques sur délégation écrite du pharmacien chef de la PUI.

Les pharmaciens peuvent se faire aider par des préparateurs en pharmacie ou par toute autre catégorie de personnels spécialisés attachés à la PUI en raison de leurs compétences tels que les manipulateurs en électroradiologie. Ils sont alors placés sous l'autorité technique du pharmacien.

b) Les préparateurs en pharmacie hospitalière:

Les préparateurs affectés en radiopharmacie doivent avoir obtenu leur diplôme de préparateur en pharmacie hospitalière. Une formation théorique et pratique en radiopharmacie est prévue dans ce diplôme complémentaire.

Selon l'article L.4241-13 du code de la santé publique, le préparateur en pharmacie hospitalière est habilité à seconder le radiopharmacien en ce qui concerne la gestion, l'approvisionnement, la délivrance et la préparation des médicaments radiopharmaceutiques, sous la responsabilité et le contrôle effectif du pharmacien [36].

c) Manipulateurs:

Les manipulateurs en médecine nucléaire sont habilités, sous la responsabilité et la surveillance d'un médecin, à mettre sous une forme appropriée à leur administration des substances, y compris des composés radioactifs, nécessaires à l'obtention d'une image. Cette opération consiste exclusivement à manipuler des médicaments radiopharmaceutiques prêts à l'emploi.

L'arrêté du 14 juin 2012 relatif au diplôme d'Etat de manipulateur en imagerie médicale mentionne que le manipulateur doit savoir mettre sous forme appropriée les médicaments radiopharmaceutiques en respectant les règles d'asepsie, d'hygiène et de sécurité, de radioprotection, de contrôle et de traçabilité. De plus, ils sont en mesure de calculer les activités et le volume des médicaments radiopharmaceutiques en respectant la prescription

CHAPITRE I : GENERALITE SUR LA MEDECINE NUCLEAIRE

médicale dont ils vérifient la conformité et de reconstituer des médicaments radiopharmaceutiques dans le respect des bonnes pratiques.

La réglementation ajoute que les manipulateurs participent à l'application des règles relatives à la gestion des stocks et des déchets (dont ceux radioactifs), et à l'élaboration des protocoles de contrôle de qualité et des programmes d'assurance de la qualité (Art. R.4351-3 du CSP [37]).

d) Autres personnels :

L'ensemble des personnels, habilités ou non à préparer les médicaments radiopharmaceutiques, tels que les agents responsables de l'entretien, doivent avoir reçu une formation initiale et continue spécifique en radioprotection [38], en hygiène ainsi que sur la nature des produits manipulés et des risques encourus.

Le caractère radioactif des MRP et leurs particularité qui nécessitent des adaptations technologiques en raison de leur nature radioactive et de leur mode d'utilisation conditionne une gestion rigoureuse de ces produits suivant un circuit assurant une traçabilité depuis l'approvisionnement en matières premières jusqu'à l'administration du médicament radiopharmaceutique ainsi que la gestion des déchets radioactifs.

Le radiopharmacien en collaboration avec les médecins nucléaires doivent s'assurer du bon déroulement des étapes du circuit de ces médicaments radiopharmaceutiques.

CHAPITRE II :
GESTION ET CIRCUIT DES
PRODUITS
RADIOPHARMACEUTIQUES.

La gestion des produits radiopharmaceutiques passe par plusieurs étapes qui font intervenir plusieurs équipes de service de médecine nucléaire notamment le radiopharmacien qui constitue l'élément clé dans celle-ci, cette gestion repose sur une stratégie bien définie dont la variation est sous l'influence de l'activité du service et des équipements disponibles.

Lorsqu'ils effectuent les tâches relatives à la gestion des médicaments radiopharmaceutiques, les préparateurs en pharmacie et les autres catégories de personnels spécialisés sont placés sous l'autorité technique du radiopharmacien qui s'assure que les conditions des bonnes pratiques de pharmacie hospitalière et des préparations stériles ont bien été remplies.

I. Prescription médicale :

La prescription d'un acte médical utilisant des rayonnements ionisants est une obligation légale largement connue, la prescription de médicament radiopharmaceutique au sein des services de Médecine Nucléaire est obligatoire dans la sécurisation de la prise en charge des patients. Sa mise en place apparaît donc indispensable d'un point de vue réglementaire. Elle permet de protéger le patient mais également l'ensemble du personnel intervenant dans le circuit des MRP [39].

Les médicaments radiopharmaceutiques sont considérés comme des substances vénéneuses listées [35] : ils doivent donc faire l'objet d'une prescription précise rédigée sur une ordonnance. Celle-ci peut être rédigée, conservée et transmise de manière informatisée sous réserve qu'elle soit identifiée et authentifiée par une signature électronique (Arrêté du 6 avril 2011 [30]). Ou sur le dossier du patient.

Dans le cadre de l'exercice professionnel du pharmacien hospitalier, l'exécution des préparations sur prescription médicale et leur contrôle constitue un de ses devoirs principaux à l'égard de la santé publique, et répond de droit à ses attributions.

Le pharmacien qualifié en radiopharmacie et le médecin nucléaire ont un pouvoir décisionnel sur l'exécution des préparations, ils doivent analyser toute prescription de préparation radiopharmaceutique ainsi que la pertinence de l'utilisation dans l'indication de la prescription, notamment en terme de bénéfice / risque d'irradiation.

Outre le contrôle du protocole de fabrication et des mentions légales de la prescription, cette analyse doit également porter sur la recherche d'interactions avec les autres traitements éventuels pouvant modifier la pharmacocinétique du médicament radiopharmaceutique.

Plusieurs étape d'utilisation MRP sollicite l'intervention de du radiopharmacien et cela depuis commande jusqu'à l'élimination des produits.

II. Commande, réception et stockage :

L'article L. 595-2 du Code de la Santé Publique prévoit que le pharmacien d'un établissement de santé, gérant une pharmacie, est notamment chargé "d'assurer dans le respect des règles qui régissent le fonctionnement de l'établissement, la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments, produits et objets mentionnés à l'article L. 512[40] , ainsi que les dispositifs médicaux stériles ".

La gestion des produits pharmaceutiques "entrants" dans un établissement de santé doit être en permanence réalisée selon des conditions techniques, économiques et réglementaires qui permettent une dispensation optimale aux patients. Le pharmacien dans la fonction achat approvisionnement assure et contrôle les procédures et actions satisfaisant cet objectif, conformément à une analyse objective des besoins.

L'ensemble du circuit du produit pharmaceutique (du fabricant aux patients traités dans l'établissement de santé) doit obéir à des principes organisationnels concrétisés par un système d'information qui permet une " traçabilité médico-pharmaceutique et économique " en temps réel et à posteriori.

A. Commande :

Le radiopharmacien doit définir et proposer une politique en matière de choix de fournisseur en radiopharmaceutiques, qui doit être discutée avec le service de médecine nucléaire, avec qui il doit évaluer techniquement et économiquement la performance des produits radiopharmaceutiques en achat.

Pour les médicaments radiopharmaceutiques, les précurseurs et les générateurs, certains critères seront à prendre en compte dans le choix des produits, tels que 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 [19].

B. Réception et stockage :

1. Réception :

La réception des produits radioactifs et leur dépôt dans leur lieu de stockage doivent être effectués par une personne autorisée. Ces produits doivent être détenus par des personnes habilitées (R 5234 CSP), dans un lieu où n'ont pas accès les personnes étrangères au service (article R 5191 CSP) et dans un coffre plombé fermant à clé.

Après avoir contrôlé la réception des produits radiopharmaceutiques, le radiopharmacien enregistre et valide les données comptables et financières relatives à l'activité radiopharmaceutique considérée. Ces enregistrements doivent être faits en respectant les exigences relatives au caractère radioactif de ces produits. Le radiopharmacien assure le flux des documents administratifs, comptables et réglementaires qui permettent de vérifier la conformité par rapport aux règles précédemment établies avec les fournisseurs, le service comptable et les utilisateurs. Il doit établir des tableaux de bord des achats et des consommations des différents produits radiopharmaceutiques et réaliser le suivi budgétaire.

2. Gestion des stocks :

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 [41].

Les préparations radiopharmaceutiques sont stockées dans un local répondant aux conditions prévues par les textes en vigueur, notamment en terme de radioprotection, et compatibles avec leurs spécifications.

La durée et les conditions de conservation après marquage sont conformes aux recommandations existantes du fabricant et validées par le radiopharmacien.

III. Préparation et dispensation pharmaceutique :

L'arrêté du 6 avril 2011 précise que la dispensation d'un médicament est du ressort du pharmacien. Celle-ci comprend l'analyse de la prescription médicale, la préparation éventuelle des doses à administrer et la mise à disposition d'informations et de conseils (Art. 13 de l'arrêté [25]). Dans le cas des médicaments radiopharmaceutiques, ces derniers peuvent concerner la radioprotection du patient et de son entourage.

Concernant l'activité de préparation des médicaments radiopharmaceutiques, stériles ou non, elle est régie principalement par les BPPH et les BPP [42] [9].

De par leur nature, les médicaments radiopharmaceutiques sont généralement préparés extemporanément, et relèvent de la réglementation des préparations. Ils sont donc préparés selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les Bonnes Pratiques de Préparation (Art. L.5121-1 du CSP [10], BPP [9]).

Les personnes ayant une activité de préparation de médicaments radiopharmaceutiques doivent posséder les qualifications adéquates à cette activité dans le respect de la législation en vigueur. Elles doivent être formées à la manipulation des radioéléments artificiels en sources non scellées dans le respect des règles d'hygiène et de radioprotection.

A. Production des radioisotopes :

Les radionucléides peuvent être produits de plusieurs manières, soit à l'aide d'un générateur, d'un réacteur, d'un cyclotron ou d'un accélérateur linéaire. L'extraction de produits obtenus dans un réacteur à neutrons, ou la séparation à partir de produits de fission sont d'autres moyens d'obtention de radionucléides utilisables en médecine nucléaire.

Deux difficultés majeures limitent les méthodes de production .d'une part, la manipulation de substances radioactives nécessite un environnement adapté d'un point de vue sécurité et donc très onéreux. D'autre part, la médecine nucléaire ne peut prendre en considération que des radionucléides de très haute pureté, nécessitant des méthodes de séparation et de purification optimisées. D'une façon générale, la plupart des radionucléides à visée pharmaceutique sont d'accès facile. En fait, les produits de médecine nucléaire n'ont été développés que sur la base de radio-isotopes facilement accessibles. Néanmoins, de par leur courte demi-vie, ils nécessitent une mise en œuvre rapide. Les parties production et purification sont évidemment incluses dans cette durée d'utilisation du matériel radioactif, car celui-ci génère en permanence du fait de sa décroissance rapide, des isotopes de filiation qui doivent être considérés également comme impuretés [43].

1. Les réacteurs :

La quasi-totalité des radionucléides utilisés en médecine nucléaire sont des isotopes artificiels. La méthode de production la plus courante consiste à bombarder un isotope stable (la cible) par un flux de neutrons dans un réacteur nucléaire. Ce neutron vient se condenser avec le noyau atomique et conduit à la création d'un isotope instable du métal utilisé comme cible.

Même le Molybdène 99, utilisé dans le générateur décrit plus haut, peut être formé par bombardement neutronique de Molybdène 98 stable. Les rendements de cette réaction sont très faibles et le Molybdène 99 est extrêmement difficile à séparer du Molybdène 98. Le mélange Molybdène froid et Molybdène chaud pourrait être utilisé directement dans le générateur. Cette utilisation reste limitée car son activité spécifique, c'est-à-dire le rapport entre la matière chaud et froide, reste bas. Exprimée en radioactivité, l'activité spécifique semble très élevée, mais ramenée au niveau de la quantité, le mélange contient moins d'un atome radioactif pour plusieurs millions d'atomes froids. On préfère donc utiliser du Molybdène issu de la fission de l'Uranium pour les générateurs.

2. Les générateurs :

Un générateur est un équipement peu encombrant contenant un radioisotope de demi-vie moyenne qui se transforme longuement en un isotope présentant les caractéristiques idéales pour une application de médecine nucléaire. Cet isotope

« parent » est fixé sur un support qui joue le rôle de filtre et qui le retient pendant qu'un lavage de ce support avec une solution saline permet de soustraire la partie radioisotope dite « fils » au fur et à mesure que celui-ci se forme. Le Technétium 99m , l'isotope de diagnostic le plus utilisé, est produit grâce à un générateur. Cet isotope de période 6 heures se forme par désintégration du Molybdène 99 de période 66 heures et la fraction qui se forme régulièrement peut être collectée chaque jour pour une utilisation sur place. L'ensemble de l'appareillage, de la taille d'un pot de peinture de cinq litres, est constitué simplement de la colonne filtre contenant le Molybdène, d'un poche de solution saline et de la tuyauterie, la partie radioactive étant protégée par une quinzaine de kilos de Plomb. Un générateur de ce type s'épuise en deux semaines.

Le générateur est l'outil idéal pour la production du Technétium 99m car ce dernier est impliqué dans plus des deux tiers des méthodes d'imagerie nucléaire (Figure10). Les isotopes produits en moyen de générateurs sont relativement limités. Néanmoins, il existe au moins un exemple commercialisé ou partiellement en développement, de modèle de générateur par type de rayonnement incluant les isotopes émetteurs Alpha.

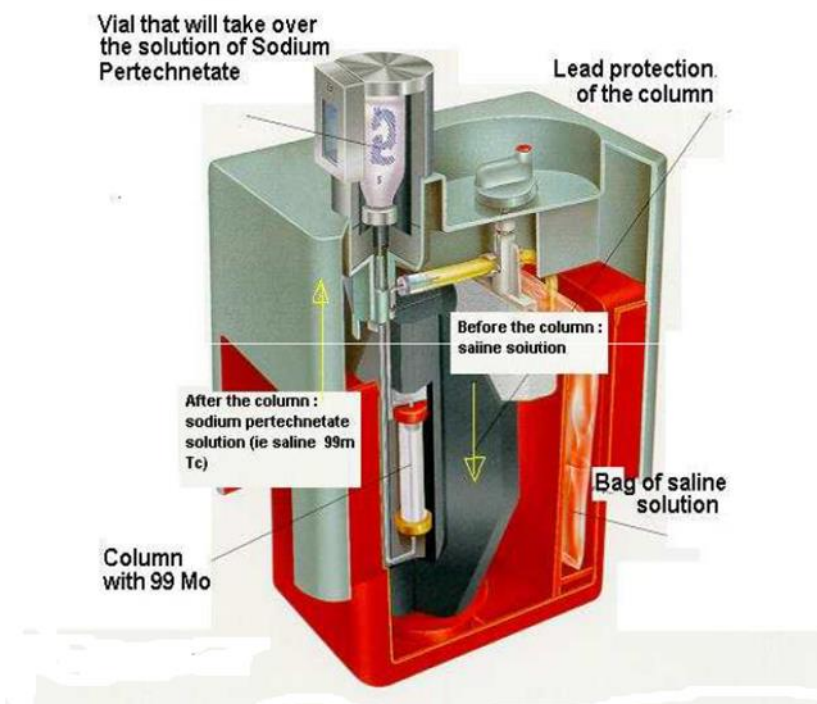


Figure 10 : Générateur $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$

(Approche à la radiopharmacie, PR N BEN RAIS AOUAD)

3. Les accélérateurs de particules chargés :

Une substance radioactive peut être formée par bombardement d'une substance stable par des particules chargées dans un accélérateur de type linéaire ou circulaire. Les outils les plus fréquemment utilisés sont les accélérateurs circulaires, appelés aussi cyclotrons.

Mais quelle que soit la technologie utilisée, le même type de radionucléide est formé pour le bombardement d'une cible identique par le même type de particules chargées.

Ainsi, dans un cyclotron, des particules chargées de faible masse, telles le proton, sont accélérés dans un parcours circulaire jusqu'à atteindre des hautes énergies. Ces particules sont utilisées pour bombarder une cible définie qui peut être solide, liquide ou gazeuse, le transforment en matériel radioactif. À la différence du réacteur, le cyclotron est idéale quand le radioisotopes formé est un élément différent de l'isotope froid servent de cible. Ainsi le Fluor 18, émetteur de positon, est formé à partir d'oxygène, isotope stable disponible sous forme de molécule d'eau, à l'état liquide, et l'Iode 123, émetteur Gamma, et produit à partir de Xénon123, isotope gazeux stable. En fin de réaction, l'élément radioactif peut être facilement séparé de l'élément froid qui a servi de cible.

Dans le cyclotron, les particules sont accélérés dans un champ électromagnétique sous un vide poussé .quand ces particules atteignent leurs vitesse adéquate, le faisceau est dirigé hors du champ et projeté sur la cible à irradier. L'opération dure à peine quelque heure. La cible irradiée est extraite du cyclotron pour être traitée par les radiochimistes de façon à séparer les éléments radioactifs de la matière froide résiduelle. Les produits obtenus par cyclotron ont une activité spécifique extrêmement élevée. En fait, les produits sont quasiment purs, mais la quantité de matière réellement disponible se compte en millionième de milligramme, et elle sera suffisante pour traiter des dizaines de patients (Figure 11 et 12).



Figure 11 : Cyclotron à énergie variable.

(New UChicago Cyclotron: Continuing the Legacy, 8 Décembre 2015, Disponible sur : www.jacobswyper.com).

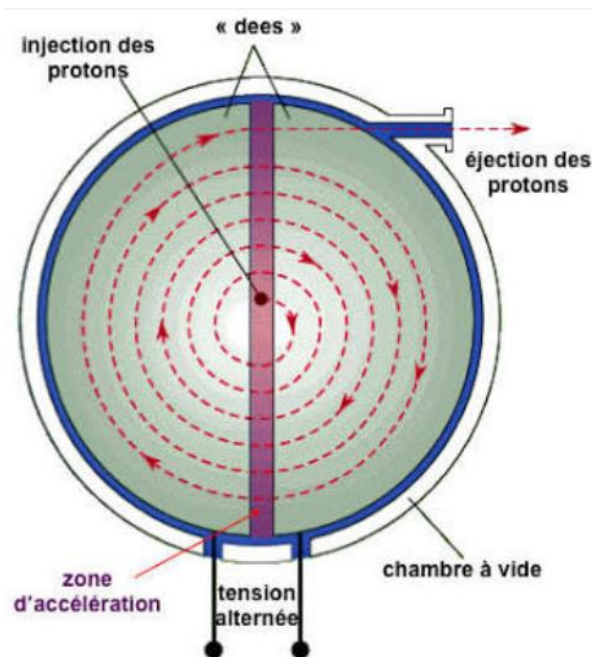


Figure 12 : Schéma de principe du fonctionnement d'un cyclotron

(NOYAUX ET PARTICULES SCIENCE ET HISTOIRE, Accélérateurs, disponible sur :< cosmologie.wordpress.com>)

4. Les produits de fission :

De nombreux centres de traitement de déchets nucléaire provenant de réactions de fission (Figure13) disposent en grandes quantités de matières considérées comme inutiles. La plupart sont des sous-produits de la fission de l'Uranium235 utilisé dans les centrales nucléaires. Ils sont stockés en attendant leur désintégration totale et peut durer des milliers d'années. Parmi ces radionucléides se trouve des matières qui peuvent être utiles en médecine nucléaire. Il est possible, dans certains cas, de les séparer des autres isotopes. Pour exemple, l'Iode 131 utilisé en thérapie et produit à partir de ces déchets. On y trouve évidemment de Molybdène 99, identique à celui décrit dans la méthode de production par bombardement neutronique, mais dont la purification est beaucoup plus facile.

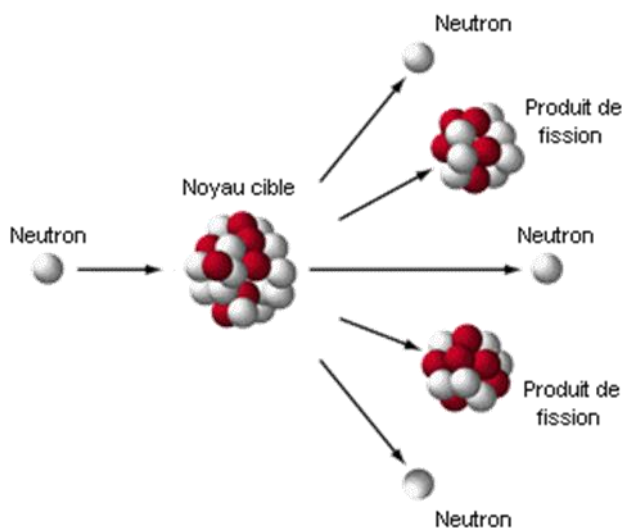


Figure 13 : Réaction de fission

(LUXORION, fission et fusion nucléaire)

Voir annexe 1 : le circuit de radionucléide de la production à l'administration.

B. Critères de choix des radioéléments (critères physicochimiques et métaboliques) :

1. Critères de choix liés au radioélément :

a) Nature du rayonnement :

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

- Des radioéléments émettant principalement des rayonnements γ (détection externe permettant des explorations fonctionnelles) ;
- Ou des radioéléments émettant principalement des rayonnements β^- (irradiation localisée pour la thérapeutique).

Pour un usage diagnostique, les émetteurs γ purs (sans émission β^- associée) sont préférables pour la radioprotection du patient [44].

b) Énergie du rayonnement :

Le radioélément doit posséder une énergie :

- Suffisamment importante (> 20 keV) pour ne pas être absorbée par les tissus et permettre la détection des lésions ou organes profonds ;
- Pas trop grande (< 600 keV) pour permettre une détection optimale.

L'énergie, pour être adaptée aux gamma-caméras, doit être idéalement comprise entre 100 et 300 keV [44].

c) Période physique :

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

Les périodes physiques des radioéléments les plus couramment utilisés en Médecine Nucléaire vont de quelques heures à quelques jours [44].

Voir annexe 2 : Tableau des radioéléments.

d) Autres critères :

Les radioéléments doivent avoir une radioactivité spécifique élevée, être obtenus les plus purs possible, être facilement disponibles et peu onéreux.

Remarque : ces caractéristiques physiques (nature et énergie du rayonnement, période physique), importantes à prendre en considération dans le choix d'un radioélément, conditionnent la dosimétrie, la gestion des déchets et la radioprotection à mettre en œuvre [44].

2. Critères de choix liés à la molécule vectrice et au médicament radiopharmaceutique :

a) Notion d'organe cible :

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

La distribution de la radioactivité dans l'organisme, conditionnée par la répartition de la molécule vectrice, permet de réaliser des "zones de concentrations radioactives" et de créer de véritables "organes cibles" [43].

b) Période biologique et période effective :

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

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

Pour réaliser une exploration fonctionnelle, il est souhaitable que le médicament radiopharmaceutique administré ne soit pas éliminé avant la fin de l'examen mais ne stagne pas trop longtemps dans l'organisme en raison de l'irradiation qu'il provoque. Des périodes effectives de l'ordre de quelques jours maximums sont raisonnables [44].

c) Autres critères :

- Modalités de préparation (rapide, aisée ...) dépendant de la facilité ou non d'incorporation du marqueur à la molécule vectrice.
- Fiabilité et faisabilité du contrôle du marquage.
- Stabilité du marquage, compatible avec le temps nécessaire à la réalisation de l'examen scintigraphique.

*Si l'on voulait définir un traceur idéal, il faudrait qu'il soit :

- Capté rapidement et de manière sélective dans le seul tissu étudié.

- Concentré de façon importante et stable pendant toute la durée de l'étude.
- Éliminé immédiatement de l'organisme à l'issue de l'examen.

Toutes ces conditions ne sont que rarement réunies et le choix d'un traceur n'est souvent que le résultat d'un compromis plus ou moins satisfaisant [45].

C. Les radionucléides utilisés en Médecine Nucléaire :

1. Les radionucléides utilisés seul :

a) Technétium seul (^{99m}Tc) :

La capacité d'incorporer des radionucléides facilement disponibles avec des caractéristiques nucléaires optimales aux molécules de traceur a été la première considération du développement des radio-pharmaceutiques à visée diagnostique. À cet égard, le ^{99m}Tc est devenu le radionucléide le plus utilisé pour la médecine nucléaire diagnostique et est employé pour la majorité des scintigraphies réalisées dans les hôpitaux.

Cette utilisation préférentielle des radio-pharmaceutiques technétiés est due aux propriétés nucléaires idéales du Technétium :

- Le ^{99m}Tc émet un rayonnement γ de 140 keV qui est optimal pour l'imagerie avec les gammas caméras actuelles.
- L'absence de rayonnement β permet l'injection d'activité de plus de 1100 MBq (~30 mCi) compatible avec une faible dosimétrie au patient.
- La demi-vie de 6,023 heures est suffisamment longue pour la préparation pharmaceutique et l'accumulation in vivo dans le tissu cible, mais pourtant assez courte pour réduire au minimum la dose de rayonnement au patient [46].

a.1) Chimie du Technétium:

Tableau 2: Chimie du Technétium

<p>Position au tableau Périodique</p>	<p>Elément 43 du tableau périodique, est placé dans le groupe VIIB, dans la deuxième série des métaux de transition. Il possède sept électrons « s » et « d » sur la couche de Valence</p>
<p>Degrés d'oxydation</p>	<p>En solution aqueuse, le degré d'oxydation peut varier de -I à VII mais seuls les états d'oxydation VII, IV et III sont stables en présence d'eau.</p>
<p>Forme chimique commerciale</p>	<p>L'ion pertechnétate, TcO_4^- (à l'échelle de traces (^{99m}Tc) et au niveau pondéral (^{99}Tc) toute la chimie de ce métal de transition artificiel s'organisera donc à partir de cet ion (degré d'oxydation +VII).</p>

a.2) Les complexes de technétium:

Tableau 3 : Les complexes de Technétium

Définition	Ces complexes formés par l'association d'un atome ou d'un ion central métallique (Technétium) avec un ou plusieurs ligands. Il possède des propriétés bien définies souvent très différentes de celles des entités qui le constituent. Les ligands peuvent être des atomes, des ions ou des molécules.
Charge du complexe	Le complexe peut être neutre, anionique ou cationique. Dans les deux derniers cas, des contre ions situés hors de la sphère de coordination assurent l'électroneutralité de l'ensemble. La charge des complexes dépend bien évidemment de leurs différents pKa, de la charge du cœur et éventuellement du pH imposé à la solution dans le cas des complexes susceptibles de conduire à des équilibres acide- base.
Nombre de coordination	Ce nombre peut théoriquement varier de 1 à 12 mais la plupart sont en 2, 4, 5 et 6.

- Indications AMM :
 - Exploration de la thyroïde.
 - Exploration des glandes salivaires.
 - Exploration de la muqueuse gastrique.
 - Arthroscintigraphie.
 - Exploration cérébrale.
 - Préparations radiopharmaceutiques.

- Précautions d'emploi et mises en garde :
 - Femme en période d'activité génitale : injection dans les 10 jours suivant le premier jour des dernières règles.
 - Grossesse : à éviter (sauf si bénéfices > risques encourus).

- Allaitement : à éviter (sauf si bénéfices > risques encourus; interruption de l'allaitement).
- Enfant : réduction de la dose au minimum possible et après estimation d'un bénéfice supérieur aux risques encourus.

- Contre-indication : Aucune à ce jour.
- Effets indésirables : Aucun à ce jour.
- Interactions médicamenteuses : Aucune à ce jour

a.3) Principe d'éluion du ^{99m}Tc :

Le ^{99m}Tc est produit par un générateur de molybdène ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) permettant l'obtention de Technétium quotidiennement et pour un coût limité. Il est issu de la décroissance radioactive de ^{99}Mo (Figure14), lui-même obtenu par fission de l'uranium ^{235}U ou par réaction nucléaire du ^{98}Mo (n, γ) [54].

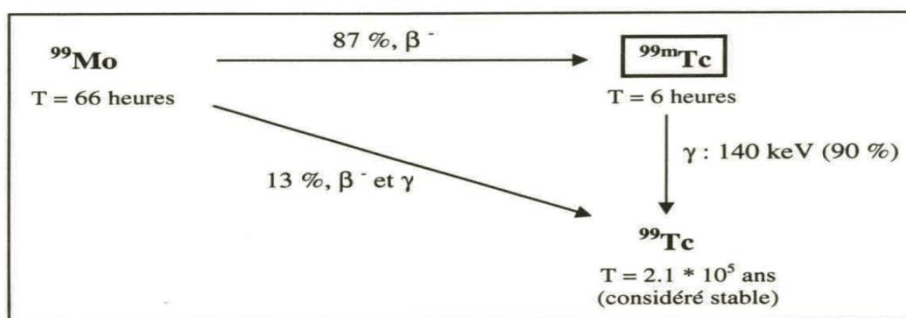


Figure 14 : Schéma de décroissance du Molybdène ^{99}Mo

(I Quelven et al, les médicaments radiopharmaceutique, Janvier-Mars 2005)

En pratique, un générateur $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ est constitué par une colonne d'alumine sur laquelle est adsorbé très fortement le molybdate polymérisé [$(^{99}\text{Mo}_7\text{O}_{24})^{6-}$]. Après la désintégration, le pertechnétate (TcO_4^-) formé, se désolidarise du polymère et peut être facilement élué de la colonne par une solution aqueuse stérile de chlorure de sodium NaCl (0.9%) alors que les polymères de l'ion molybdate sont retenus sur la colonne. Ce système stérile est protégé par du plomb pour la radioprotection.



Figure 15 : Schéma du principe d'un générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

(J.Verdier, 2013)

L'élution repose sur le principe suivant :

Lorsque l'aiguille du générateur pénètre à l'intérieur du flacon d'élution sous vide, l'éluant passe sur la colonne chromatographique n'entraînant que le pertechnétate de sodium ($\text{Na } ^{99\text{m}}\text{Tc O}_4^-$) alors que le molybdène reste fixé sur la colonne ;

L'éluât est alors récupéré dans le flacon d'élution (cela dure quelques minutes). Un emplacement spécifique est prévu pour les générateurs au sein des enceintes blindées (figure15).

La majorité des préparations radio-pharmaceutiques résulte du marquage d'une molécule vectrice (trousse) par le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ issu du générateur de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. Elles sont préparées le jour même de leur utilisation [47].

b) Iode 131 :

L'iode 131 est un radionucléide artificiel issu de la fission de noyaux lourds (uranium, plutonium, etc....). Il est produit artificiellement en réacteur nucléaire. Il est principalement utilisé sous forme de source non scellé (NaI , CH_3I , molécules organiques marquées, etc). Pouvant être à l'origine d'une émission gazeuse sous forme d' I_2 [48] [49].

Tableau 4 : Caractéristiques de l'Iode 131

Radioélément	Iode 131	
Obtention	Produit de réacteur	
Période physique	8,0 jours	
Désintégration	par capture électronique en xénon ¹³¹ Xe	
Principales émissions	Énergies en keV (%)	
* Gamma (λ)	284	(6)
	365	(82)
	637	(7)
* Béta (β-)	248	(2)
	334	(7)
	606	(90)

- Indications AMM :
 - Traitement des hyperthyroïdies ;
 - Traitement des cancers thyroïdiens.

- Posologie et mode d'administration :
 - Traitement des hyperthyroïdies : fonction de la masse thyroïdienne ;
 - Traitement des cancers thyroïdiens : 3,7 à 5,5 GBq.

- Précautions d'emploi et mises en garde :
 - Femme en période d'activité génitale : injection dans les 10 jours suivant le premier jour des dernières règles ;
 - Enfant : réduire la dose au minimum possible et après estimation d'un bénéfice résultant supérieur aux risques encourus.

- Contre-indications :
 - Grossesse ;
 - Allaitement.

- Effets indésirables :
 - Le traitement des hyperthyroïdies peut être suivi d'une hypothyroïdie ;

- Lors des traitements des cancers thyroïdiens, des complications locales (dues à l'augmentation du volume de la thyroïde) et hématologiques peuvent survenir, ainsi que des complications tardives (risque de leucémie et de fibrose pulmonaire).

- Interactions médicamenteuses :

- Produits de contraste iodé, médicament ou aliment contenant de l'iode : diminution de la captation d'iodure de sodium ^{123}I .

- Autres médicaments modifiant la cinétique de l'iode radioactif (généralement diminution de la captation de l'iode radioactif par la glande thyroïde) et dont l'administration doit être arrêtée 1 à 2 semaines avant l'examen : phénylbutazone, salicylates, stéroïdes, nitroprusside de sodium, anticoagulants, antihistaminiques, agents antiparasitaires, pénicillines, sulfamides, tolbutamide, penthobarbital sodique, benzodiazépines.

- Iothérapie : [50]

L'iode est administré en une seule fois, par voie orale, sous forme d'une gélule. La prise de la gélule a lieu dans le service de médecine nucléaire.

Le traitement par l'iode radioactif est administré comme traitement complémentaire au traitement chirurgical (thyroïdectomie totale) de façon à éliminer toute cellule thyroïdienne résiduelle et éviter les récurrences locales.

L'administration d'une activité de 100 mCi d' ^{131}I nécessite une hospitalisation de 48 à 72 heures dans une chambre isolée, répondant aux exigences de radioprotection.

En effet, après administration de 100 mCi d' ^{131}I , les patients constituent une source importante de radiations pour les autres personnes.

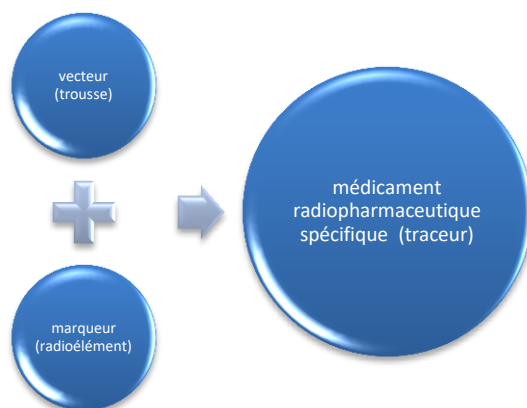
2. Les radionucléides utilisés après le marquage :

a) Principe de marquage :

Les médicaments radiopharmaceutiques peuvent être des radioéléments utilisés seuls sous une forme chimique simple (exemples : $^{123}\text{I}^-$, $^{131}\text{I}^-$, $^{201}\text{Tl}^+$, $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$,...).

Cependant la recherche de radiopharmaceutiques présentant une affinité spécifique vis-à-vis d'un organe ou d'une pathologie, a conduit à intégrer les

radioéléments (marqueurs) à des structures organiques plus ou moins complexes (vecteurs) ayant un tropisme particulier pour un organe : [51]



La répartition spatiale du traceur (couple vecteur + marqueur) est alors obtenue par mesure externe des rayonnements émis.

Le traceur peut être lié au vecteur par :

- Fixation : cas des halogènes (^{123}I , ^{18}F) monocoordinés qui seront fixés aux ligands par une liaison simple. Ces molécules marquées sont obtenues par synthèses chimiques, biosynthèses ou échanges isotopiques.
- Complexation : cas des métaux de transition et post-transition polycoordinés ($^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In) qui impliquent un site de complexation pouvant induire plusieurs liaisons métal- ligand.

Les petites molécules d'intérêt biologique, les molécules métabolisables, ligands de sites récepteurs dont on veut conserver la structure à l'origine de l'activité biologique spécifique, seront marquées par un halogène. Les métaux seront plutôt utilisés pour le marquage de macromolécules biologiques ou de traceurs fonctionnels auxquels ne correspond que rarement un analogue naturel.

b) Obtention et présentation des matières premières :

b.1) Radioéléments :

Les radioéléments utilisés en Médecine Nucléaire sont tous produits artificiels, d'où l'appellation de «Radioéléments artificiels (REA)».

Ils peuvent être formés au cours de réactions nucléaires produites, soit dans un réacteur nucléaire (produits de réacteurs), soit dans un accélérateur de particules (produit de cyclotron). Les produits de réacteurs sont obtenus par fission (^{99}Mo) ou par bombardement neutronique d'une cible (^{131}I , ^{125}I , ^{32}P). Les produits de cyclotron sont obtenus après bombardement par des particules chargées (^{201}Tl). Pour la plupart, ils se présentent sous forme de solutions ou suspensions injectables stériles et apyrogènes, prêtes à l'emploi, conditionnées en flacons entourés d'une protection plombée. Les REA peuvent aussi provenir de générateurs (générateur de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$). Le radionucléide parent est un produit de réacteur ou de cyclotron qui se désintègre en donnant un élément fils de période physique plus courte que la sienne. Le radionucléide fils est ensuite obtenu par élution du générateur au sein du service, au moment des besoins [44].

b.2) Molécules vectrices :

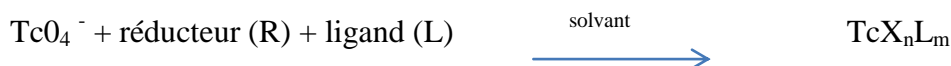
Les molécules vectrices sont commercialisées sous forme de trousse, correspondant à un ensemble de réactifs stériles, apyrogènes et pré-conditionnés capable de donner, après marquage par le radioélément choisi, le médicament radiopharmaceutique souhaité.

Elles se présentent le plus souvent sous forme de flacons sous azote, contenant un lyophilisat [44].

c) Stratégie de marquage du Technétium:

Deux méthodes sont utilisées, le marquage "direct" où le pertechnétate est réduit en présence du ligand et la méthode en deux étapes dites "indirecte" lorsque le ligand biologiquement "actif" est un ligand faible ; on réalise en premier lieu un complexe intermédiaire peu stable puis on effectue un échange de ligand [14].

c.1) Incorporation directe du $^{99\text{m}}\text{Tc}$: Par complexation rapide



Le radio-marquage direct apparaît comme étant une méthode idéale pour l'élaboration d'un radio-pharmaceutiques sous forme de trousse ; il assure une stérilité et des conditions apyrogènes du produit radio-marqué en mettant en œuvre un

protocole rapide et simple pouvant être utilisé dans les services de médecine nucléaire, surtout dans le domaine de l'immunoscintigraphie.

L'éluât issu du générateur de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ se présente sous forme d'une solution de NaCl 0,154M contenant du pertechnétate de sodium ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^- \text{Na}^+$) à l'état d'oxydation VII. Sous cet état, l'ion pertechnétate ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) n'a pas de propriétés complexantes. Le métal doit être réduit à des degrés d'oxydation inférieurs à VII pour pouvoir se lier aux différents ligands, d'où la nécessité d'un réducteur lors de l'étape de marquage. Le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ peut alors présenter tous les degrés d'oxydation allant de -1 à +7 et un nombre de coordination de 4 à 9.

Plusieurs réducteurs peuvent être utilisés dans la réduction du $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$, mais seul l'ion Sn^{2+} est employé dans les trousse commercialisées, sous forme de chlorure stanneux dihydraté ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). Il est capable de réduire l'ion $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ (VII) à l'état V, III et I et pour éviter une éventuelle réoxydation, on y associe parfois un antioxydant (acide ascorbique, acide gentisique).

La préparation des trousse technétées consiste en une réaction de réduction suivie d'une réaction de complexation avec les différents réactifs aux concentrations relatives suivantes :

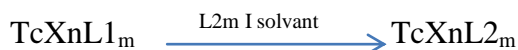
- $[^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-] = 10^{-7}\text{M}$.
- [Réducteur] = 10^{-3} à 10^{-5}M .
- [Ligand] = 10^{-2} à 10^{-3}M .

Le marquage doit s'opérer dans des conditions de température et de pH bien précises. La synthèse de ces complexes peut se faire selon plusieurs voies :

- Réduction du $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ en présence de molécules vectrices portant des groupements donneurs d'électrons tels que les halogénures, les groupements carboxyles, les amines, les thiols, etc... L'ion Sn^{2+} va réduire dans un premier temps le pertechnétate, qui va se complexer avec la molécule vectrice pour former un chélate. Lors de la réduction, c'est le ligand qui va stabiliser le métal au degré d'oxydation optimale pour le couple métal-ligand (en fonction du pH, de la température, de la concentration ...).
- Greffage puis échange de ligand : certaines molécules sont chimiquement inertes vis à vis du Technétium. C'est le cas des molécules de structures complexes (polypeptides, anticorps monoclonaux). Un greffage préalable d'un ou plusieurs

groupes chélateurs doit être réalisé. Dans une deuxième étape, on effectue un échange de ligand.

c.2) Incorporation indirecte du ^{99m}Tc : Complexe intermédiaire de substitution



Le marquage est réalisé par échange de ligand en 2 étapes. Au cours de la première étape on réduit $^{99m}\text{TcO}_4^-$ en présence de L1 en excès afin de synthétiser par une réaction rapide un complexe peu stable.

Dans un deuxième temps, on ajoute le ligand actif L2 qui donne un complexe plus stable avec une meilleure affinité mais qui se forme plus lentement. Cette technique évite la réaction rapide de l'eau sur le Technétium et donc la formation de l'espèce réduite TcO_2 [52].

d) Recommandations pratiques :

- Respecter rigoureusement les règles d'asepsie et de radioprotection : désinfection des bouchons des flacons avant chaque injection ou prélèvement, manipulation sous hotte ventilée, utilisation de conteneurs blindés et de protège-seringues plombés ...
- Réaliser les préparations selon les recommandations établies par le fabricant :
 - Se conformer aux limites (minimales et maximales) indiquées pour l'activité et le volume de la préparation (respect du nombre de molécules injectées par patient) ;
 - Si une étape de chauffage est nécessaire, respecter la température et la durée ;
 - Respecter les modalités d'agitation (manuelle ou agitateur de laboratoire type vortex) propres à chaque préparation.
- Dans le cas des trousse à marquer au Technétium ^{99m}Tc :
 - L'entrée d'air et donc d'oxygène dans les flacons doit être évitée : ne pas utiliser de prise d'air et éviter la surpression dans les flacons, en aspirant un volume de gaz équivalent au volume de liquide ajouté ;
 - Respecter les caractéristiques exigées pour les éluats : temps écoulé depuis la dernière élution, délai entre l'élution et l'utilisation de l'éluat (des délais trop

importants entraînent une augmentation de la quantité de ^{99}Tc froid, d'où un rendement de marquage plus faible).

Pour toutes ces raisons, il s'avère nécessaire de rédiger des procédures internes au service afin de standardiser les conditions de préparation et d'obtenir un médicament de qualité égale, quel que soit la personne réalisant la préparation. Ces procédures devront s'appuyer sur les recommandations [52].

3. Les préparations effectuées à partir de trousses :

a) DMSA (Acide dimercaptosuccinique) : RENOCIS®

a.1) Renseignement galénique :

Tableau 5: Présentation galénique de DMSA (RENOCIS®)

Présentation de la trousse	Poudre lyophilisée stérile et apyrogène pour préparation radiopharmaceutique
Composition de la trousse	Acide dimercaptosuccinique 1 mg ou 1.2 mg Substances auxiliaires (chlorure stanneux dihydraté, inositol, acide ascorbique)
Conservation de la trousse	Entre 2 et 8°C, à l'abri de la lumière
Stabilité de la trousse	12 mois

a.2) Indication :

Usage diagnostique : scintigraphie rénale, planaire ou tomographique [53] [54].

a.3) Préparation :

- A l'aide d'une seringue stérile, prenez au maximum 80mCi de solution d'éluât de Technétium radioactif ;
- Vérifier que la seringue ne contient pas d'air ;
- Reconstituez le flacon de Renocis® avec la solution d'éluât de Technétium sans faire ressortir de gaz (flacon sous pression d'azote) ;
- Retirez une quantité d'air équivalente d'air à la quantité d'éluât introduit ;

- Agiter 10à15 minutes ;
- Vérifier que la solution est limpide et incolore ;
- Diluez avec du sérum salé ou de l'eau ;
- Remontez le flacon au labo tiède.

*Conservation de la préparation :A température ambiante (entre 15 et 25°C)

*Stabilité de la préparation :8 heures

*Activité Jusqu'à 3700 MBq

a.4) Posologie et mode d'administration :

Adulte : 74 MBq en IV [53] [54].

a.5) Réalisation de l'examen :

Images 1 à 3 heures après l'injection. Mesure de la fixation rénale à partir de la 6ème heure.

a.6) Interactions médicamenteuses :

- Chlorure d'ammonium diminution importante de la fixation rénale du [DMSA-^{99m}Tc] et augmentation de la fixation hépatique.
- Bicarbonate de sodium et mannitol : diminution de la fixation rénale du [DMSA-^{99m}Tc].
- IEC : diminution de la fixation du [DMSA-^{99m}Tc] par le rein d'un sujet présentant une sténose unilatérale de l'artère rénale. Ce phénomène est réversible par l'arrêt du IEC [53] [54].

b) DTPA (diéthylène triamine penta-acétate de calcium trisodique): PENTACIS®

b.1) Renseignement galénique :

Tableau 6 : Présentation galénique de DTPA (PENTACIS®)

Présentation de la trousse	-Lyophilisat stérile et apyrogène
Composition de la trousse	-9,1 mg de pentétate (diéthylène triamine pentaacétate de calcium trisodique ou DTPA) -0,45 mg de sel de chlorure stanneux (réducteur). -Ne contient pas de conservateur antimicrobien
conservation de la trousse	+2°C à +8°C
conservation de la préparation	6 heures entre +15 et +25°C

b.2) Indication :

Usage diagnostique :

- *Par voie intraveineuse : scintigraphie rénale
- *Par inhalation : scintigraphie pulmonaire de ventilation
- *Par voie orale : recherche de reflux gastro œsophagien et exploration de la vidange gastrique [55] [53].

b.3) Préparation :

- A l'aide d'une seringue stérile, prenez au maximum 80mCi dans un maximum de 5cc de solution d'éluât de Technétium radioactif ;
- Vérifier que la seringue ne contient pas d'air ;
- Reconstituez le flacon de Pentacis® avec la solution d'éluât de Technétium sans faire ressortir de gaz (flacon sous pression d'azote) ;
- Retirez une quantité d'air équivalente d'air à la quantité d'éluât introduit ;
- Agiter 2 minutes ;
- Vérifier que la solution est limpide et incolore ;
- Diluez avec du sérum salé ou de l'eau ;
- Remontez le flacon au labo tiède.

*Activité De 5 à 5500 MBq.

b.4) Interactions médicamenteuses :

De nombreux médicaments peuvent affecter la fonction des organes examinés et modifier la cinétique du pentétate de Technétium [55] [53].

c) MIBI (2 métoxy-isobutyl isonitrile): STAMCIS®

c.1) Renseignement galénique :

Tableau 7 : Présentation galénique de MIBI (STAMCIS®)

Présentation de la trousse	- Poudre lyophilisée stérile et apyrogène pour préparation radiopharmaceutique
Composition de la trousse	- Mibi : 1,00 mg - Substances auxiliaires : dichlorhydrate de chlorure stanneux, chlorhydrate de L-cystéine, dihydrate de citrate de sodium, mannitol
Conservation de la trousse	À température ambiante (entre 15 et 25°C) et à l'abri de la lumière et de l'humidité
Stabilité de la trousse	24 ois.

c.2) Indication :

- Diagnostic de l'ischémie myocardique.
- Diagnostic et localisation d'un infarctus du myocarde.
- Évaluation de la fonction ventriculaire
- Scintigraphie des hyperparathyroïdie [56] [53].

c.3) Préparation :

- A l'aide d'une seringue stérile, prenez au maximum 300-350mCi dans un maximum de 5cc de solution d'éluât de Technétium radioactif ;
- Vérifier que la seringue ne contient pas d'air ;

- Reconstituez le flacon de Stamcis® avec la solution d'éluât de Technétium sans faire ressortir de gaz (flacon sous pression d'azote) ;
- Retirez une quantité d'air équivalente d'air à la quantité d'éluât introduit ;
- Agiter vigoureusement 5 à 10 fois par retournement ;
- Vérifier que la solution est limpide et incolore ;
- Placez le flacon verticalement (adapter la quantité d'eau du bain marie à ce que le bout du flacon dépasse le niveau d'eau) dans le bain marie à 100 °(en ébullition) pendant 10 minutes ;
- Aseptisez le bout avec une compresse stérile et un aseptisant (alcool iodée ou autre) ;
- Diluez avec du sérum salé ;
- Remontez le flacon au labo tiède. Laisser refroidir 15 minutes avant injection.

*Stabilité de la préparation : 6 heures.

c.4) Préparation du patient :

Patient à jeun 4 h avant l'examen [56] [53].

c.5) Posologie et mode d'administration

* Diagnostic de l'ischémie myocardique :

- 185 à 740 MBq / 70 kg en IV.
- Une injection au cours d'une épreuve d'effort et/ou simulation pharmacologique (avec poursuite de l'effort 1 min. après l'inj.) suivie 6 h après d'une injection au repos. - Ne pas dépasser 925 MBq en totalité.

* Diagnostic et localisation d'un infarctus du myocarde :

- 185 à 740 MBq / 70 kg en une injection au repos.

* Évaluation de la fonction ventriculaire : 740 à 925 MBq / 70 kg en IV.

c.6) Réalisation de l'examen :

- Donner un verre d'eau glacée avant l'acquisition des images (diminution de l'activité hépatique par accélération la clairance hépatobiliaire).
- Acquisition des images 1 à 2 h après l'injection [56] [53].

c.7) Interactions médicamenteuses :

Aucune à ce jour.

d) Tetrofosmin : MYOVIEW® :

d.1) Renseignement galénique :

Tableau 8 : Présentation galénique de Tetrofosmin (MYOVIEW®)

Présentation de la trousse	Poudre lyophilisée stérile et apyrogène pour préparation radiopharmaceutique
Composition de la trousse	Tetrofosmin : 0,23 mg ,Substances auxiliaires : chlorure stanneux dihydraté, sulfosalicylate disodique, D-gluconate de sodium, bicarbonate de sodium, azote
Conservation de la trousse	Entre 2 et 8°C
Stabilité de la trousse	25 Semaines

d.2) Indication :

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Scintigraphie de perfusion myocardique pour le diagnostic et la localisation d'une insuffisance circulatoire coronarienne et/ou d'un infarctus du myocarde [57].

d.3) Préparation :

- A l'aide d'une seringue stérile, prenez au maximum 300-350mCi dans un maximum de 10cc de solution d'éluât de Technétium radioactif ;
- Vérifier que la seringue ne contient pas d'air ;
- Reconstituez le flacon de MYOVIEW® avec la solution d'éluât de Technétium sans faire ressortir de gaz (flacon sous pression d'azote) ;
- Retirez une quantité d'air équivalente d'air à la quantité d'éluât introduit ;

- Agiter jusqu'à dissolution de la poudre ;
- Vérifier que la solution est limpide et incolore ;
- Diluez avec du sérum salé ;
- Laissez reposer 15 minutes ;
- Remontez le flacon au labo tiède ;

*Stabilité de la préparation : 6 heures.

d.4) Posologie et mode d'administration :

- * Diagnostic et localisation de l'ischémie myocardique : 2 injections IV.
 - 1ère injection : 185 à 250 MBq au maximum de l'effort, lors d'une épreuve d'effort ou au cours d'une épreuve de stimulation pharmacologique.
 - 2ème inj.: 500 à 750 MBq au repos, 4 h plus tard.

Activité totale maximale < 1000 MBq.

* Examen complémentaire pour le diagnostic et la localisation d'un infarctus du myocarde : 1 seule injection IV de 185 à 250 MBq, au repos [57] [53].

d.5) Réalisation de l'examen :

- Donner un verre d'eau glacée avant l'acquisition des images (diminution de l'activité hépatique par accélération la clairance hépatobiliaire).
- Acquisition des images 15 min à 1 h (voir jusqu'à 4 h) après l'injection.

d.6) Interactions :

Les médicaments qui influencent la fonction cardiaque et l'apport sanguin du myocarde, comme par exemple les bêtabloquants, les antagonistes calciques ou les nitrates, peuvent mener à des résultats faussement négatifs lors de l'établissement d'un diagnostic de cardiopathie coronaire. C'est pourquoi de telles substances ou d'autres substances ne devraient être administrés en même temps ni peu de temps avant ou après l'administration de Myoview®, à moins que la maladie ne l'exige. Lors de l'analyse du scintigramme, la médication du patient au moment de l'examen doit être prise en considération dans tous les cas [57].

**e) HMPAO (hexa-méthyl-propyl-amineoxime) :
CERETEC®**

e.1) Renseignement galénique :

Tableau 9 : Présentation galénique de HMPAO (CERETEC®)

Présentation de la trousse	- Poudre lyophilisée stérile et apyrogène pour préparation radiopharmaceutique.
Composition de la trousse	Examétazine : 0,5 mg Substances auxiliaires : chlorure stanneux dihydraté, chlorure de sodium
Conservation de la trousse	Entre 2 et 25°C
Stabilité de la trousse	26 emaines

e.2) Indication :

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Scintigraphie de perfusion cérébrale pour le diagnostic des anomalies cérébrales régionales

Après le marquage in vitro des leucocytes au ^{99m}Tc :

- Détection des foyers infectieux ostéoarticulaires, en particulier sur prothèse.
- Diagnostic topographique des maladies inflammatoires intestinales (types maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) lorsque les explorations habituelles sont contre-indiquées ou mises en défaut; diagnostic de différenciation entre lésions actives et inactives [58] [53].

e.3) Préparation :

- A l'aide d'une seringue stérile, prenez au maximum 40 à 50 mCi dans un maximum de 5 cc de solution d'éluât de Technétium radioactif ;
- Vérifier que la seringue ne contient pas d'air ;
- Reconstituez le flacon de CERETEC® avec la solution d'éluât de Technétium sans faire ressortir le gaz (flacon sous pression d'azote) ;
- Retirez une quantité d'air équivalente à la quantité d'éluât introduit ;
- Agitez jusqu'à dissolution de la poudre 10 minutes ;
- Vérifiez que la solution est limpide et incolore ;

- Partagez la quantité de radiopharmaceutique obtenu sur 2 seringues (20 à 25 mCi chacune) ;
- Remettez dans une trousse plombée et remontez vite, il ne reste que 25 minutes pour injectez deux malades (dont un pas encore mis dans les conditions de repos neurosensoriel).

e.4) Posologie et mode d'administration :

- * Scintigraphie cérébrale : Activité recommandée, 350 à 500 MBq.
- * Localisation in vivo des leucocytes marqués au ^{99m}Tc : Activité recommandée, 200 MBq.

Après reconstitution avec une solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium:

- Administration par voie intraveineuse pour les études scintigraphiques cérébrales ;
- Réinjection intraveineuse de leucocytes après marquage in vitro pour les études de foyers infectieux ou inflammatoires.

e.5) Mises en garde spéciales :

Lors de la préparation des leucocytes marqués au ^{99m}Tc -examétazime, il est indispensable que les cellules soient débarrassées par lavage des agents de sédimentation avant d'être réinjectées au patient. En effet, les produits utilisés pour la séparation des cellules peuvent engendrer des réactions d'hypersensibilité [58] [53].

e.6) Réalisation de l'examen :

- * Scintigraphie cérébrale

La rétention cérébrale du traceur est obtenue dès 2 minutes après l'injection. Dans le cas d'une étude de la perfusion en conditions basales, il est recommandé de mettre le patient au "repos neurosensoriel" pendant environ 20 minutes avant l'injection et 5 minutes après, l'acquisition d'images de l'encéphale peut alors débuter [58] [53].

- * Localisation in vivo des leucocytes marqués au ^{99m}Tc

Des images dynamiques peuvent être acquises dans les 60 premières minutes après l'injection pour établir la clairance pulmonaire et pour visualiser la migration cellulaire immédiate [58] [53].

e.7) Interactions :

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

**f) Sulfure de rhénium colloïdal (nanocolloïdes) :
NANOCIS®**

f.1) Renseignement galénique :

Tableau 10 : Présentation galénique de NANOCIS®

Présentation de la trousse	Boite de 5 flacons A + 5 flacons B (verre) - Flacon A : Solution stérile et apyrogène - Flacon B : Poudre lyophilisée stérile et apyrogène
Composition de la trousse	- Flacon A : Sulfure de rhénium : 0,15 mg de Rhénium . Substances auxiliaires : gélatine, acide ascorbique, acide chlorhydrique, eau PPI - Flacon B : Pyrophosphate de sodium, chlorure d'étain
Conservation de la trousse	Entre 2 et 8°C
Stabilité de la trousse	6 Mois

f.2) Indication :

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Après marquage avec une solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium:

*Lymphographie pour la visualisation du système lymphatique régional:

- Imagerie préopératoire et détection préopératoire des ganglions sentinelles des tumeurs suivantes: cancer du sein, mélanome, cancers de la vulve, du pénis, de la prostate, cancer épidermoïde de la tête et du cou.
- Imagerie du flux lymphatique régional avant radiothérapie individualisée.
- Imagerie du flux lymphatique pour le diagnostic de lymphœdème des extrémités [59].

f.3) Préparation :

- Prévoir des seringues insuline, eau distillé, allumer bain marie ;
- Mettez 2 ml d'eau distillé dans le flacon B (produit lyophilisé) puis agiter

- Prenez 0,5 ml du flacon B et mettez le dans le flacon A en évitant les bulles d'air puis agiter ;
- Marquer A par une activité de 10 mCi ou plus (sans dépasser 140mCi) de ^{99m}Tc dans un volume de 1 à 2 ml ;
- Vous devez obtenir une couleur foncée après marquage ;
- Mettez le flacon A dans le bain marie pendant 15 à 30 minutes ;
- Vérifiez que la couleur reste la même ;
- Laisser refroidir ;
- En utilisant les seringues d'insulines, prélevez 0,1 mL à 0,15 mL dans chaque seringue (soit 10 ou 15 sur la graduation).

f.4) Posologie et mode d'administration :

* Lymphoscintigraphie :

- Adulte : 18,5 à 185 MBq en une ou plusieurs injections SC.
 - Enfant : 5 à 10 MBq minimum par injection en une ou plusieurs injections SC.
- * Étude du reflux gastro-oesophagien : 3,7 à 11,1 MBq dilués dans une phase liquide administrée par voie oral.

Le choix du site d'administration se fait en fonction du territoire anatomique à étudier. L'injection est réalisée sans surpression au niveau d'un tissu conjonctif lâche présentant une perfusion sanguine correcte. Avant d'injecter le produit, il convient d'exclure une effraction vasculaire en aspirant à la seringue.

f.5) Réalisation de l'examen :

Les images scintigraphiques sont acquises immédiatement après l'injection, La lymphoscintigraphie est déconseillée chez les patients présentant une obstruction complète du réseau lymphatique, notamment au niveau des membres inférieurs, en raison du risque d'irradiation au niveau des sites d'injection.

f.6) Interactions :

L'administration d'anesthésiques locaux ou de hyaluronidase avant l'injection de la préparation marquée perturbe la captation par le système lymphatique.

**g) HMDP (hydroxymethylene diphosphonate):
OSTEOCIS®**

g.1) Renseignement galénique :

Tableau 11 : Présentation galénique de HMDP (OSTEOCIS®)

Présentation de la trousse	- Poudre lyophilisée stérile et apyrogène pour préparation radiopharmaceutique
Composition de la trousse	- Oxydronate de sodium : 2,0 mg - Substances auxiliaires : chlorure stanneux dihydraté, acide ascorbique
Conservation de la trousse	Entre 2 et 8°C
Stabilité de la trousse	12 Ois

g.2) Indication :

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Scintigraphie osseuse : dépistage et surveillance des zones d'ostéogénèse anormale (lésions ostéo-carcinomateuses primitives ou métastatiques et autres atteintes osseuses (maladie de Paget, ostéomyélites, fractures) [60] [53].

g.3) Préparation :

- A l'aide d'une seringue stérile, prenez environ 200 à 300 mCi de solution d'éluât de Technétium radioactif ;
- Vérifier que la seringue ne contient pas d'air ;
- Reconstituez le flacon d'Osteocis avec une solution d'éluât de Technétium sans faire ressortir le gaz (flacon sous pression d'azote) ;
- Mélangez 2 minutes ;
- Laisser reposer 10 minutes ;
- Diluez avec du sérum salé ;
- Remonter le flacon au labo tiède ;

g.4) Posologie et mode d'administration :

L'activité moyenne recommandée est de 500 MBq (300 à 700 MBq) administrée par voie intraveineuse stricte [60] [53].

g.5) Réalisation de l'examen :

- Faire uriner le patient avant l'examen.
- Acquisition des images : 1 à 4 heures après l'injection [60] [53].

g.6) Interactions :

- Vincristine, Cyclophosphamide, Doxorubicine : mauvaises images scintigraphiques
- Diphosphonates : diminution de la fixation du ^{99m}Tc-HMDP par les lésions osseuses [60] [53].

h) MAA (Macroagrégats d'albumine humaine) : PULMOCIS®

h.1) Renseignement galénique :

Tableau 12 : Présentation galénique de MAA (PULMOCIS®)

Présentation de la trousse	- Poudre lyophilisée stérile et apyrogène pour préparation radiopharmaceutique.
Composition de la trousse	- Macroagrégats d'albumine humaine plasmatique : 2,0 mg (correspondant à un nombre de 2 à 4 millions de macroagrégats par flacon, de taille comprise entre 30 et 50 µm pour 80 % d'entre eux, aucun n'ayant une taille inférieure à 10µm ou supérieure à 100 µm). - Substances auxiliaires : albumine humaine plasmatique (7mg), chlorure stanneux dihydraté, chlorure de sodium, azote.
Conservation de la trousse	Entre 2 et 8°C
Stabilité de la trousse	24 ois

h.2) Indication:

- Scintigraphie de perfusion pulmonaire.
- Scintigraphie veineuse (indication secondaire).

h.3) Préparation :

- A l'aide d'une seringue stérile, prenez au maximum 100 mCi dans un maximum de 10 cc de solution d'éluât de Technétium radioactif ;

- Vérifier que la seringue ne contient pas d'air ;
- Reconstituez le flacon de PULMOCIS avec la solution d'éluât de Technétium sans faire ressortir le gaz (flacon sous pression d'azote) ;
- Retirez une quantité d'air équivalente à la quantité d'éluât introduit ;
- Agitez 2 minutes ;
- Laissez reposer 15 minutes ;
- Vérifiez que la solution est limpide et incolore ;
- Diluez avec du sérum salé ou de l'eau distillé ;
- Remontez le flacon au labo tiède ;

h.4) Posologie et mode d'administration :

La seringue doit être doucement agitée immédiatement avant l'injection pour homogénéiser la suspension.

- Adulte : 37 à 185 MBq / 70 kg en IV. Le nombre de particules injectées doit être compris entre 6.10^4 et 7.10^5
- Chez le nourrisson (< 1 an), 80 MBq minimum sont nécessaires à l'obtention d'images de qualité satisfaisante.

Il est recommandé de réaliser l'injection chez un patient en décubitus [61] [53].

h.5) Précautions d'emploi et mises en garde :

Patients atteints d'un shunt cardiaque droite-gauche et patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire : administration par IV lente et réduction de moitié du nombre de particules injectées (afin de minimiser la possibilité de formation de micro-emboles dans le cerveau ou les reins) [61] [53].

h.6) Réalisation de l'examen :

Acquisition des images possible immédiatement après l'injection [61] [53].

h.7) Interaction :

Héparine, bronchodilatateurs, héroïne, nitrofurantoïne, busulfan, cyclophosphamide, bléomycine, méthotrexate, méthysergide, sulfate de magnésium : sont susceptibles d'affecter la biodistribution des macroagregats d'albumines technétiés [61] [53].

IV. Transport et Administration :

a. Transport :

Tout transport de préparations radiopharmaceutiques entre la radiopharmacie et la salle d'injection, s'il y a lieu, doit se faire dans des chariots ou conteneurs clos conformément à l'article 14 du décret n° 99-249 du 31 mars 1999 [62].

De plus toute préparation doit être placée dans un conditionnement qui répond aux normes de radioprotection. Ainsi, lorsque la salle d'injection n'est pas à proximité de la radiopharmacie ou quand il n'existe pas de guichet tansmural entre les salles de préparation et d'injection, la seringue dans un protège-seringue adapté est apportée à la salle d'injection dans une mallette blindée ou à défaut sur un chariot [19].

b. Administration :

L'administration peut être réalisée, sous la responsabilité et la surveillance d'un médecin, par le personnel Infirmier [63] ou par les manipulateurs en imagerie médicale [64], Ils s'assurent avant administration du médicament radiopharmaceutique qu'il s'agit du "le bon médicament radiopharmaceutique, au bon moment, au bon patient, bon protocole, bonne activité, bonne voie d'administration ...au moindre risque et au meilleur coût".

Le radiopharmacien doit diffuser au personnel de médecine nucléaire concerné les informations nécessaires à l'administration et au bon usage des médicaments radiopharmaceutiques, notamment en précisant lors de chaque dispensation :

- Les modalités d'administration spécifiques (durée de l'injection, agitation de la seringue avant injection...);
- Les précautions d'emploi (hydratation du patient pour favoriser l'élimination urinaire de la radioactivité...);
- Les éventuels effets indésirables et interactions médicamenteuses...

Pour chaque médicament radiopharmaceutique administré doivent être enregistrés dans le dossier médical du patient l'activité et l'heure d'administration, le site d'injection et le nom de la personne ayant effectué l'administration [19].

✓ **Pharmacovigilance et traçabilité d'une préparation radiopharmaceutique :**

A partir de la fiche de fabrication de la préparation et du numéro d'ordonnancier, le pharmacien doit pouvoir tracer l'historique d'une préparation radiopharmaceutique. Il faut pouvoir montrer que le système de rappel est opérationnel dans un délai très court [65].

Après administration au patient, en cas d'anomalies des images scintigraphiques obtenues ou d'effets indésirables, le pharmacien et/ou le médecin nucléaire établira une déclaration qui sera transmise au centre de pharmacovigilance dont dépend l'établissement de soins. Il est également d'usage de faire une déclaration auprès de l'E.A.N.M.

Les médicaments radiopharmaceutiques doivent satisfaire aux exigences de qualité pharmaceutique qui s'appliquent à tout médicament. Le pharmacien doit garantir l'innocuité du médicament mais aussi une bonne qualité du radiopharmaceutique permettant d'obtenir des images de qualité, afin de réaliser une interprétation correcte des examens et d'éviter une irradiation inutile du patient.

Garantir la qualité de ces produits implique la réalisation régulière de contrôles de qualité mais également une démarche plus globale d'assurance qualité.

CHAPITRE III :
CONTROLE DE QUALITE
EN RADIOPHARMACIE

Les radiopharmaceutiques (RP) se présentent sous forme de solutions stériles, apyrogènes et sont administrés aux patients dans un but diagnostique ou thérapeutique. Dans ce sens, ils ne diffèrent pas des médicaments injectables conventionnels quant aux exigences de pureté et d'efficacité. Les principales différences entre les RP et les médicaments conventionnels résident dans la présence de radioactivité ainsi que la durée de vie limitée du produit radioactif (en jours ou en heures) comparée à celle des pharmaceutiques conventionnels (en mois ou années). Contrairement à ces derniers, les RP ne peuvent subir tous les tests requis (avec obtention des résultats) avant leur distribution. Ainsi, dans la plupart des cas, les RP doivent être fabriqués, testés et administrés au patient dans un laps de temps très court, en général le même jour. Le contrôle de qualité du produit fini est donc souvent du ressort du médecin.

Les contrôles de qualité des radiopharmaceutiques s'effectuent à trois niveaux :

- Radioéléments prêts à l'emploi ;
- Éluâts des générateurs ;
- Préparations radiopharmaceutiques.

Pour la réalisation de ces contrôles, le pharmacien compétent, dispose des données de la pharmacopée de la littérature et des recommandations des fabricants...

Le paramètre le plus important, touchant l'efficacité du diagnostic, est la pureté radiochimique, c'est-à-dire le taux de radioactivité du radionucléide concerné sous la forme chimique recherchée, à la radioactivité totale du radionucléide présent dans la préparation. Les impuretés radiochimiques ont une biodistribution différente, ce qui perturbe l'image scintigraphique et engendre le risque d'erreur de diagnostic et d'irradiation inutile. Ainsi, la détermination de la pureté radiochimique (appelée aussi rendement de marquage) est effectuée pour chaque produit (ou lot de production) pour vérifier la qualité de la formulation du pharmaceutique.

Par ailleurs, les molécules utilisées aujourd'hui en Médecine Nucléaire sont de plus en plus complexes avec une stéréochimie très précise leur conférant une très grande spécificité dans les explorations, d'où la nécessité de disposer de produits de qualité contrôlée.

I. Les principales phases de contrôle de qualité des produits radiopharmaceutiques :

A. Contrôles galéniques :

1. Caractères organoleptiques :

Couleur (un changement de couleur peut être le témoin d'une radiolyse),

Aspect, ex limpide, opalescent, homogène .Moyen de s'assurer qu'il n'y a pas eu une inversion de préparation,

Présence anormale de particules (carottage lors de l'introduction d'une aiguille, morceaux de verre ...)

2. Forme galénique :

La qualité de certaines explorations ou de certains traitements dépend de la forme galénique du produit radiopharmaceutique. C'est le cas des macroagrégats d'albumine humaine utilisés en exploration pulmonaire dont la taille conditionne la qualité de l'examen [66].

B. Contrôles physiques :

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 émetteurs de rayonnements β , pic d'énergie par la spectrométrie pour les émetteurs de rayonnements γ) [67].

2. Pureté radionucléidique :

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

Ces contrôles permettent de mettre en évidence des erreurs d'isotope, la présence d'impuretés (^{99}Mo dans $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{202}Tl dans ^{201}Tl , ^{124}I dans ^{123}I , ^{171}Er dans ^{169}Er ...) qui auraient comme conséquences des irradiations anormalement élevées du patient et des images de mauvaise qualité liées aux caractéristiques des impuretés.

La contamination par les impuretés doit être aussi faible que possible (par exemple seulement 0,1 % de la radioactivité ^{99}Mo doit se trouver dans une solution de $^{99\text{m}}\text{Tc}$) [67].

$$\frac{\text{Isotope considérés}}{\text{Isotopes présents}} = \%$$

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

On peut en effet le déceler par :

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

✓ Mode opératoire :

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

Le rapport Activité avec Pb/Activité sans Pb doit être $< 0,1\%$ de l'Activité.

- Par décroissance : ce contrôle est moins irradiant mais il se fait à posteriori, il repose sur les demi-vies différentes entre le $^{99\text{m}}\text{Tc} = 6\text{h}$ et le $^{99}\text{Mo} = 66\text{h}$.
- On cherche à déterminer la pureté radionucléidique de notre éluât c'est-à-dire le pourcentage de Technétium par rapport à la totalité des radionucléides présents, l'autre radionucléide ici présent ne peut être que le Molybdène.
- En pratique, une semaine après l'élution, on mesure la radioactivité résiduelle d'un tube de contrôle.
- Puisque la demi-vie du Tc est de 6h, une semaine après celle-ci a totalement décru et n'émet donc plus, toute activité à 140KeV ne correspond alors à la présence de Technétium produit intégralement du ^{99}Mo élué 7 jours plus tôt.

✓ Mode opératoire :

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

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

Après une semaine de décroissance : on utilise un compteur γ COBRA[®], on programme le comptage et on le lance.

On renseigne ensuite informatiquement le N^o du générateur, l'heure du prélèvement, l'activité initiale à J-7 puis l'heure et l'activité retrouvée après comptage. Le pourcentage de Molybdène qu'on calcule ne doit pas excéder 0,1%.

* Conjointement à tous ces contrôles, on note manuellement et informatiquement de manière progressive et immédiate chaque résultat de CQ.

* Parallèlement, on tient aussi à jour un cahier d'élution permettant de garantir la traçabilité des générateurs Mo/Tc, on s'en sert notamment pour vérifier le bon fonctionnement des générateurs et pour avoir un référentiel opposable vis-à-vis du fabricant.

3. Activité de la source :

L'activité de la source est mesurée à l'aide d'appareillage calibré et étalonné (activimètre, compteur à scintillation...). Du fait du principe de la radioactivité, l'activité d'une source est toujours définie pour un instant donné.

4. Concentration radioactive :

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

5. Radioactivité spécifique :

La radioactivité spécifique est définie par la radioactivité 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 très précisément déterminée dans les explorations fonctionnelles visant à quantifier les sites récepteurs ou transporteurs, les enzymes. Elle s'exprime en Bq/kg ou Bq/mol [66].

C. Contrôles chimiques :

1. Pureté radiochimique :

La pureté radiochimique est définie par le rapport, exprimé en pourcentage, de la radioactivité du radionucléide considéré, qui se trouve présent dans la source sous la forme chimique indiquée, à la radioactivité totale de ce même radionucléide présent dans la source [67] [68].

Par exemple pour l'éluât du générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ doit se trouver en majorité (à plus de 95 %) sous la forme chimique $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$.

Ce contrôle nécessite la connaissance des impuretés radioactives susceptibles d'être présentes ou d'apparaître dans une préparation. Elles résultent aussi de réactions de décomposition pouvant être dues à l'action du solvant, le changement de température ou de pH, la lumière, la présence d'oxydants ou de réducteurs et la radiolyse.

Ces impuretés, par leur comportement biologique différent, peuvent entraîner une irradiation non désirée du patient et des images de mauvaise qualité gênant l'interprétation des examens.

Dans le cas des préparations technétées, les impuretés radiochimiques peuvent être :

- Le pertechnétate libre ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$), qui n'a pas été réduit par l'étain et/ou qui provient de la réoxydation du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ réduit,
- Le technétium réduit et hydrolysé ($^{99\text{m}}\text{Tc-R}$), qui comporte : . les colloïdes d'étain et de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ formés en présence de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ et d'hydroxyde d'étain après hydrolyse de ce dernier. . le $^{99\text{m}}\text{Tc}$
- Dioxyde formé par hydrolyse du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ réduit.

D'autres impuretés radiochimiques peuvent également exister :

- Le complexe secondaire hydrophile dans les préparations d'HMPAO technétées (stabilité limitée à 30 minutes) ;
- Le $^{51}\text{Cr}^{3+}$ dans les solutions de ^{51}Cr chromate de sodium ;
- Les formes libres des radioéléments qui n'ont pas réagi lors de la réaction de marquage (Iode libre pour les radiopharmaceutiques marqués à l'iode 123, 131).

Les impuretés radiochimiques, souvent mal identifiées, sont difficiles à mettre en évidence.

De plus, il n'y a pas de méthode universelle de contrôle de la pureté radiochimique, chaque préparation est un cas particulier qui nécessite une ou des méthodes spécifiques (CCM, HPLC, électrophorèse, ultracentrifugation...) pour mettre en évidence une impureté particulière.

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

- Donner des résultats comparables aux résultats des techniques de références,
- Être reproductibles,
- Être rapides. Il s'agit alors le plus souvent de chromatographies sur couche mince ou de chromatographies sur colonne.

2. Pureté chimique :

La pureté chimique est définie par le rapport, exprimé en pourcentage, de la masse de matière présente sous la forme chimique indiquée, à la masse totale de matière contenue dans la source, exception faite des excipients et solvants éventuels.

C'est le cas de la recherche et de la quantification d'aluminium dans les éluats de générateurs de technétium qui pourrait, en plus de sa propre toxicité entraîner une altération de la qualité des préparations [67] [68].

3. pH :

Pour chaque 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 (hydroxydes insolubles...), altération du marquage, anomalie de conservation [67] [68].

4. Isotonicité :

Les préparations radiopharmaceutiques injectables doivent répondre aux critères d'isotonicité [67] [68].

D. Contrôles biologiques :

1. Stérilité :

Une adaptation de la monographie «Stérilité» de la Pharmacopée Française doit être réalisée pour les médicaments radiopharmaceutiques. En raison des faibles volumes des préparations radiopharmaceutiques, il est difficile de respecter le rapport 1/10 des volumes (échantillon / milieu de culture) et seules quelques gouttes de préparations peuvent être réservées à ces contrôles. Même si les résultats de ces essais de stérilité ne sont obtenus qu'a posteriori, leur mise en œuvre est nécessaire, permettant de s'assurer du respect des bonnes pratiques de préparation et de l'absence de toute contamination microbiologique.

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

Bien que les radiations créent un milieu peu favorable aux développements fongiques ou microbiens, les doses y sont trop faibles pour garantir une stérilité [70]

Du fait que les préparations sont dépourvues de substance anti microbiennes et que pour une facilité de pratique on réalise des préparations généralement multidoses, on comprend l'intérêt de ce contrôle [67] [68] [69].

En pratique :

Il s'agit d'un ensemencement direct de différents milieux de culture comme décrit dans la Pharmacopée européenne V^e édition (monographie 2.6.1 Méthode générale de l'essai de stérilité). Il consiste en un ensemencement de trois milieux de culture liquides, deux Trycase Soja (TS) et un Thioglycolate (TG) , par un volume d'une préparation sélectionnée de façon aléatoire compris entre 1 et 3 mL, ce volume ne devant pas dépasser 10 % du volume du milieu ensemencé. Puis, ces milieux sont mis à incuber soit à température ambiante pour un TS soit dans une étuve à 37°C pour un TS et un TG, pendant 14 jours. [70]

En cas de non-conformité, on identifie le germe, notifie la non-conformité sur le dossier du patient.

Les médecins référents vérifient alors la présence ou l'absence de signes cliniques infectieux du patient et on notifie le fait comme un évènement indésirable auprès des autorités de tutelle.

2. Apyrogénicité :

L'essai d'apyrogénicité est également un essai a posteriori.

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

Les pyrogènes sont des substances qui, après injection à l'homme, provoquent une augmentation de la température.

Il s'agit le plus souvent d'endotoxines présentes dans la membrane externe des bactéries à GRAM négatif.

En pratique, l'usage de ce test reste limité car il exige un personnel expérimenté et des réactifs coûteux [71]

II. Contrôle du générateur ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$:

A. Rendement d'élution:

Le rendement d'élution représente le rapport de l'activité $^{99\text{m}}\text{Tc}$ éluee au temps t, à l'activité $^{99\text{m}}\text{Tc}$ présente au même instant t dans la colonne, encore appelée activité éluable.

$$R(t) = \frac{A^E_2(t)}{A^c_2(t)}$$

Le rendement d'élution est fonction de l'activité ^{99}Mo de la colonne, du degré d'oxydation du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ de la taille de la colonne, du rapport de la quantité de ^{99}Mo à celle d'alumine, du pH, du volume de l'éluant, de la dynamique d'élution.

Le calcul du R(t) nécessite la connaissance de deux paramètres :

1. $A^c_2(t)$ activité $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dans la colonne au temps t.
2. $A^E_2(t)$ activité $^{99\text{m}}\text{Tc}$ éluee à t.

La valeur du rendement d'élution R(t) et son évolution dans le temps permettent, dans une certaine mesure, d'apprécier la qualité du générateur et d'en déduire celle de l'éluât. Il constitue un paramètre important dans le contrôle de qualité du générateur [72].

1. Contrôle de l'activité du générateur:

Placer un générateur à quelques centimètres d'un détecteur de radioactivité et relever le chiffre affiché. D'un générateur à l'autre, la valeur obtenue sera sensiblement la même si les paramètres suivants restent constants :

- Géométrie de mesure ;
- Jour et heure de la mesure;
- Activité ^{99}Mo nominale du générateur;
- Temps écoulé depuis la dernière élution.

Il est certain que ce type de mesure n'a qu'un caractère indicatif mais permet avec d'autres paramètres, comme l'activité de l'éluât, d'avoir une idée assez précise de l'activité ^{99}Mo de la colonne.

a) Activité spécifique:

L'activité spécifique correspond au rapport de l'activité $^{99\text{m}}\text{Tc}$ à la masse globale de technétium ($^{99\text{m}}\text{Tc} + ^{99}\text{Tc}$). Compte tenu de sa longue période (2,14. 10⁵ ans), on admet que le ^{99}Tc est stable dans les calculs suivants. Tant au niveau de la colonne que dans l'éluât, on considère que le degré d'oxydation du technétium est le même, que l'on soit en présence de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ou ^{99}Tc . Ceci est une hypothèse acceptable. Il en résulte que le ^{99}Tc et le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sont élués ensemble avec le même rendement d'élution.

a.1) Activité spécifique dans la colonne de générateur:

La mesure directe de l'activité spécifique du technétium dans la colonne n'est pas réalisable. En revanche, on peut l'obtenir par un calcul.

a.2) Activité spécifique de l'éluât:

L'activité spécifique de l'éluât varie en fonction du temps selon la relation :

$$A_s(t) = A_s(t_0) \cdot e^{-\lambda \Delta t}$$

Où $A_s(t_0)$ est l'activité spécifique de l'éluât au temps t_0 de l'élution, ou, ce qui revient au même, l'activité spécifique dans la colonne au même instant t_0 .

b) Identification du radionucléide ^{99}Mo :

Le ^{99}Mo est un radionucléide de 66 heures de période qui se désintègre par émission β^- , γ :

$$E_{\beta-1\text{max}} = 436 \text{ KeV (16,6\%)}.$$

$$E_{\beta-2\text{max}} = 1\,214 \text{ KeV (82\%)} .$$

À l'équilibre avec le $^{99\text{m}}\text{Tc}$, l'émission γ est la suivante:

$$E_{\gamma 1} = 140 \text{ KeV (90,5\%)}.$$

$$E_{\gamma 2} = 181 \text{ KeV(6\%)}.$$

$$E_{\gamma 3} = 366 \text{ KeV(1,2\%)} .$$

$$E_{\gamma 4} = 739 \text{ KeV (12,3\%)}.$$

$$E_{\gamma 5} = 778 \text{ KeV (4,4 \%)}.$$

$$E_{\gamma 6} = 823 \text{ KeV (0,13\%)}.$$

La spectrométrie γ ne permet de détecter, à travers la protection de plomb, que les photons γ de 739 KeV, 778 KeV et 823 KeV.

c) Pureté radionucléidique du générateur $^{99}\text{Mo} / ^{99\text{m}}\text{Tc}$:

La présence d'impuretés radionucléidique est fonction du mode d'obtention du ^{99}Mo . La recherche ne peut s'effectuer qu'à posteriori, sur la colonne d'alumine sortie de sa protection de plomb. Selon l'activité initiale du générateur en ^{99}Mo , il sera nécessaire d'attendre 6 à 10 semaines. A priori, seul le pertechnétate de sodium passe dans l'éluât alors que les autres radionucléides, y compris ^{99}Mo , restent sur l'alumine. L'intérêt de rechercher ces impuretés réside dans le qu'elles sont le reflet de ce que l'on peut retrouver dans l'éluât de pertechnétate. Les impuretés ribonucléiques éventuellement présentes dans l'éluât sont étudiées dans la fiche relative au pertechnétate de sodium [68].

III. Contrôle de qualité utilisé au service de médecine nucléaire:

Les contrôles de qualité des préparations marquées au technétium s'effectuent selon le plan suivant :

- Contrôle à priori :
 - ✓ La vérification du caractère organoleptique ;
 - ✓ La détermination du pH ;
 - ✓ La détermination de l'activité par unité de conditionnement ;
 - ✓ L'identification du radionucléide.
- Contrôle à postériori :
 - ✓ La détermination de la pureté radio nucléidique ;
 - ✓ La détermination de la pureté radiochimique ;
 - ✓ Le contrôle de la stérilité ;
 - ✓ Le contrôle de l'apyrogénicité.

A. Contrôle de qualité de l'éluât de générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$:

1. Essais à priori :

Tableau 13: Essai à priori de Per technétate de sodium $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Caractères organoleptiques	Solution limpide et incolore
Ph	Entre 4 et 8
Activité	10% de l'activité mesurée
Identification de radionucléide	T=6.01 h $E_{\gamma}=140.5$ KeV (88.5%)
Evaluation de ^{99}Mo	<0.1% de l'activité de $^{99\text{m}}\text{Tc}$

a) Evaluation du ^{99}Mo :

L'évaluation de la quantité de ^{99}Mo présent dans l'éluât est réalisée immédiatement après élution à l'aide d'un activimètre préalablement étalonné.

Dans un flacon, 20 à 50 MBq d'éluât sont placés dans un récipient plombé et fermé dont l'épaisseur des parois est constante et égale à 6 mm.

Le flux des photons γ du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ de 140,5 keV est ainsi atténué d'un facteur 10^{-7} alors que le flux des photons γ de 739,5 keV et 777,9 keV du ^{99}Mo n'est atténué que d'un facteur 2. Cela permet d'éliminer la quasi-totalité du rayonnement émis par le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ qui, initialement masquait celui du ^{99}Mo .

La plupart des constructeurs d'activimètres proposent des récipients en plomb adaptés aux flacons d'éluion. L'étalonnage qui permet d'estimer l'activité du ^{99}Mo est effectuée en usine [73].

Cet essai peut également être réalisé avec un détecteur NaI(Tl), en intercalant un écran de plomb de 6 mm entre la solution et le détecteur, et en opérant par comparaison avec une source étalon de ^{99}Mo [68].

Remarque: La mesure à l'activimètre n'est qu'une estimation car elle peut donner des résultats erronés du fait, par exemple, de la présence d'autres impuretés radionucléidiques émettrices de photons γ de hautes et/ou de moyennes énergies.

b) Essais à postériori :

b.1) Pureté radiochimique:

Recherche rapide des impuretés radiochimiques.

Réaliser une chromatographie ascendante dans les conditions suivantes [73].

Tableau 14 : Détermination de la pureté radiochimique de pertechnétate de Sodium

Support	ITLC gel de silice activée (2*10 cm)
Phase mobile	Acétone
Dépôt	1 à 3 μL
Conditions	Séchage de dépôt à l'azote
Temps de migration	2 minutes
Migrations relatives	
$^{99\text{m}}\text{Tc-R}$	Rf=0
$^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$	Rf=1

La pharmacopée européenne recommande une méthode par chromatographie descendante sur papier utilisant comme solvant le mélange méthanol/eau 80/20 (v/v) et un dépôt de 5 μL d'une solution de l'éluât. Après une migration de 2 heures, séchage du papier et mesure de l'activité, 95% de l'activité au moins doit se trouver à un Rf voisin de 0,6 (ion TcO_4^-) [74].

Pureté radiochimique > 95%

b.2) Pureté radionucléidique:

Le contrôle de la pureté radionucléidique ne peut être réalisé qu'à postériori, lorsque l'activité du technétium ^{99m}Tc a suffisamment décru, soit trois à quatre jours minimum.

b.3) Pureté chimique:

b.3.1) Évaluation rapide de la concentration en Aluminium :

- Méthode semi-quantitative avec bandelette :

A pH 13 l'ion Al^{+3} se transforme en aluminate, lequel en présence d'acide acétique et de sel d'ammonium de l'acide aurine tricarboxylique donne une coloration rouge.

Effectuer le test selon les prescriptions du fabricant, dans une semi-micro-cuve (pour spectrophotométrie visible, polystyrène, à usage unique), sur 100 μL d'éluât.

b.3.2) Évaluation de la concentration en Aluminium :

Dans deux tubes identiques de diamètre d'environ 12mm, réaliser la réaction suivante :

Tableau 15 : Evaluation de la concentration en Aluminium

Solutions	Tube 1	Tube 2
Solution tampon d'acétate de Sodium pH=4.6	1 mL	1mL
Dilution au 1 /2.5 de l'éluât avec eau déminéralisé	2mL	-
Solution d'Aluminium à 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$	-	2mL
Solution de chromazurol S 10g/L	50 μL	50 μL

La coloration obtenue avec l'éluât dilué ne doit pas être, après 3 minutes, plus intense que celle de la solution de référence, soit une concentration en aluminium de l'éluât < 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Remarque: Ce test ne permet qu'une appréciation d'une concentration limite. Un dosage précis de la concentration en aluminium peut être effectué par spectrophotométrie atomique.

b.4) Contrôle de stérilité; Endotoxines bactériennes:

La concentration maximale admise en endotoxines est de 175/V UE (unité d'endotoxine) par mL, V étend égal à la dose maximale recommandée exprimée en mL [68].

B. Contrôle de qualité des principales préparations radiopharmaceutiques :

1. DMSA (Renocis ®) :

a) Contrôle à priori : [74]

Tableau 16 : Essais à priori de Renocis® (DMSA) marqué au Technétium

Caractère organoleptique	Solution limpide et incolore
Ph	Entre 2.3 et 2.5
Activité	±10% de l'activité mesuré

b) Contrôle postériori :

b.1) Pureté radiochimique:

Recherche du pertechnétate libre $^{99m}\text{TCO}_4^-$ et du technétium réduit hydrolysé sous forme colloïdale $^{99m}\text{TC-R}$

Elle est obtenue par chromatographie sur papier ascendante : [68]

Tableau 17 : Détermination de la pureté radiochimique de DMSA marqué au ^{99m}Tc

Support	(1) papier de cellulose d'épaisseur 0.18 mm (type Whatman) 2.5*10 cm (2) ITLC-gel de silice (type ITLC-SG) 2*10 cm
Phase mobile	Méthyléthylcétone ou acétone
Dépôt	1-5 μL
Conditions opératoires	(1) Ne pas sécher le dépôt (2) Sécher le dépôt
Migration	3 minutes
Migration relative	
^{99m}Tc -DMSA	Rf=0
^{99m}Tc -R	Rf=0
$^{99m}\text{TcO}_4^-$	Rf=1 (1) Rf=0.9 (2)

La pureté radiochimique doit être supérieure ou égale à 95%.

2. DTPA (Pentacis ®) :

a) Contrôle à priori :

Tableau 18 : Essais à priori de Pentacis ® (DTPA) marqué au Technétium

Caractère organoleptique	Solution limpide incolore ou légèrement jaune
PH	Entre 4 et 7.5
Activité	$\pm 10\%$ de l'activité mesuré

b) Contrôle à postériori :

b.1) La pureté radiochimique :

Recherche du ^{99m}Tc pentétate, du pertechnétate libre $^{99m}\text{TcO}_4^-$ et du technétium réduit hydrolysé sous forme colloïdale ^{99m}Tc -R. En clinique, lors de la détermination du débit de filtration glomérulaire, l'erreur sur la mesure augmente avec le pourcentage d'impuretés radiochimiques (diminution du débit de filtration glomérulaire).

Tableau 19 : Détermination de la pureté radiochimique du Pentacis ®(DTPA) marqué au Technétium

Support	ITLC gel de silice activée (type ITLC TM..SG) (2x10 cm)
Phase mobile	(A)NaCl 0,9% (B)Méthyléthylcétone ou actéone ou butanol
Dépôt	1-5 µL
Conditions opératoires	Sécher le dépôt
Temps de migration	3 minutes
Migration relative	
^{99m} Tc-DTPA	Rf=0
^{99m} Tc-R	Rf=0
TcO ₄ ⁻	Rf=1

La pureté radiochimique est supérieure ou égale à 95%

b.2) Fixation aux protéines plasmatiques:

En application clinique, la détermination du débit de filtration glomérulaire à l'aide du ^{99m}Tcpentétate peut être perturbée par la liaison du radiopharmaceutique aux protéines plasmatiques. Cette fixation dépend de la qualité de la préparation.

Les techniques CCM décrites ci-dessus ne permettent pas de contrôler ce critère. Le taux de fixation du ^{99m}Tc pentétate aux protéines plasmatiques peut être réalisé par ultrafiltration, filtration sur gel ou par électrophorèse [68].

3. MIBI (Stamicis ®):

a) Essais à priori :

Tableau 20 : Essais à priori de Stamicis ® (MIBI) marqué au Technétium

Caractères organoleptiques	Solution limpide incolore
pH	Entre 5 et 6
Activité	±10% de l'activité mesuré

b) Essais à postériori :

b.1) La pureté radiochimique :

Recherche du Per technétate libre $^{99m}\text{TcO}_4$ du technétium réduit hydrolysé sous forme colloïdale $^{99m}\text{Tc-R}$ et éventuellement d'autres impuretés hydrophiles [74].

b.1.1) Par CCM ascendante ou chromatographie sur papier:

Tableau 21 : Détermination de la pureté radiochimique du Stamicis ®(MIBI) marqué au Technétium

	Méthode A	Méthode B	Méthode C	
			Système 1	Système2
Support	Aluminium oxyde(BAKER FLEX) 2.5*7.5cm	Papier cellulose(WATMAN) 1*8.5cm	Gel de silice(ITLC) 2*10 cm	
Phase mobile	Ethanol	Chloroforme/tétrahydrofuran e 1 :1(V/V)	Nacl 0.9 %	Acétone
Dépôt	2 à 5 µL	2 à 5 µL	2 à 5 µL	
Conditions	Déposer une goutte d'éthanol puis la goutte de préparation. Sécher le dépôt Ne pas chauffer	Ne pas sécher le dépôt	Sécher le dépôt	
Temps de migration	3 min	3 min	3 min	
Migration relative				
^{99m} Tc-	Rf=1	Rf=0.6-0.8	Rf=0	Rf=1
Sestamibi				Rf=0
^{99m} Tc-R	Rf=0	Rf=0	Rf=0	Rf=1
^{99m} TcO ₄ ⁻	Rf=0	Rf=0	Rf=1	
Impuretés hydrophiles			Rf=1	

Ces techniques sont équivalentes en termes de détermination de la pureté radiochimique. La méthode B est rapide mais implique le recours à des solvants devant être impérativement manipulé sous hotte ventilée. La méthode C présente

l'intérêt de quantifier les impuretés hydrophiles autre que $^{99m}\text{TcO}_4^-$. La méthode A, bien que légèrement plus longue, est très simple à mettre en œuvre.

Remarque : Manipuler les solvants sous hotte ventilée.

b.2) Par extraction sur phase solide (SPE) :

Tableau 22 : Extraction sur phase solide du Stamicis ®(MIBI) marqué au Technétium

	Méthode D	Méthode E
Support	Cartouche alumina-N	Cartouche C18
Préparation de la cartouche	Ethanol 95° 10 mL	Nacl 0.9 % 2 mL
Dépôt	50 µL	50 µL
Elution de la cartouche	Ethanol 95° (tube A) puis l'air 10 mL puis Nacl 0.9 % 2mL(tube B)	Nacl 0.9 % 2 mL(tube A) puis Ethanol 95° (tube B)
Interprétation ^{99m}Tc –sestamibi $^{99m}\text{Tc-R}$ $^{99m}\text{TcO}_4^-$	Tube A Cartouche Tube B	Tube B Cartouche Tube A

La pureté radiochimique supérieur ou égale à 90%.

4. Tétrofosmin (Myoview ®):

a) Essais à priori :

Tableau 23 : Essais à priori de Myoview ® (Tétrofosmin) marqué au Technétium.

Caractères organoleptiques	Solution aqueuse, limpide, incolore
pH	Entre 7.5 et 9
Activité	±10% de l'activité mesuré

b) Essais à postériori :

b.1) Pureté radiochimique:

b.1.1) Par CCM ascendante :

Tableau 24 : CCM ascendante de Myoview®(Tétrofosmin) marqué au Technétium

Support	ITLC gel de silice(Ne pas activer le support) 4*20 cm
Phase mobile	Acétone/dichlorométhane 36 : 65(V/V)
Dépôt	1 à 5 µL
Conditions	Ne pas sécher le dépôt
Temps de migration	~30 min
Migration relative	
^{99m} Tc- Myoview	Rf= 0.2-0.8
^{99m} Tc-R	Rf=0-0.2
^{99m} TcO ₄ ⁻	Rf=0.8-1

b.1.2) Par extraction sur phase solide (SPE) :

[68]

Tableau 25 : Extraction sur phase solide pour Myoview®(Tétrofosmin) marqué au Technétium

Support	Cartouche C18
Préparation de la cartouche	NaCl 0,9% 2mL
Dépôt	50 µL
Elution de la cartouche	Méthanol 95° (tube A) Puis Air 10 mL puis NaCl 0,9% 10 mL (tube B) Puis Air 10 mL
Interprétation	
^{99m} Tc-Myoview	Tube B
^{99m} Tc-R	Cartouche
^{99m} TcO ₄ ⁻	Tube A

5. MAA (Pulmocis ®) :

a) Essai à priori :

Tableau 26 : Essais à priori de Pulmocis® (MAA) marqué au Technétium

Caractère organoleptique	Suspension opalescente, blanchâtre, décantant en quelques minutes
pH	Entre 3.4 et 8
Activité	±10% de l'activité mesuré

b) Essai à postériori :

b.1) La pureté radiochimique :

b.1.1) Par CCM ascendante :

Tableau 27 : CCM ascendante de Pulmocis®(MAA) marqué au Technétium

Support	ITLC gel de silice (type ITLCTM-SG) 2*10 cm
Phase mobile	Méthyléthylcétone ou acétone
Dépôt	1 à 5 µL
Conditions opératoires	Sécher le dépôt
Temps de migration	3 minutes
Migrations relatives	
^{99m} Tc- macroagrégants	Rf=0
^{99m} Tc-R	Rf=0
^{99m} TcO ₄ ⁻	Rf=1

b.1.2) Par filtration :

Tableau 28 : Protocole de filtration de Pulmocis®(MAA) marqué au Technétium

Support	Filtre (diamètre 3 µm)
Dépôt	0.1-0.2 mL
Filtration	NaCl 0,9% 20mL (Tube)
Interprétation	
^{99m} Tc-macroagrégants	Filtre
^{99m} Tc-R	Tube
^{99m} TcO ₄ ⁻	Tube

Remarque : Ce contrôle permet également de contrôler la taille des macroagrégats (supérieure à 5 µm).

Cette méthode par filtration est simple et rapide à mettre en place mais elle nécessite des contraintes de radioprotection. Le résultat peut être sensiblement surestimé par une adsorption non spécifique des composés sur les supports filtrants [74].

Aucune méthode ne permet de déterminer la pureté radiochimique avec précision.

b.1.3) Par précipitation/centrifugation :

Cette technique repose sur la séparation des protéines par précipitation et centrifugation.

- Mode opératoire :

- Après agitation rigoureuse du flacon, prélever environ 100 µL de la solution à tester avec une seringue et compléter celle-ci avec 0,9 mL de NaCl à 0,9% ;
- Déposer le contenu de la seringue dans le tube en verre ;
- Ajouter 0,9mL de NaCl à 0,9% ;
- Agiter au vortex ;
- Centrifuger le tube 15 minutes à 2000 tours pour séparer les deux phases ;
- Récupérer le surnageant et laver 2 fois le précipité par 1mL d'acide trichloracétique à 20% ;
- Compter le culot et le surnageant (avec un activimètre ou un compteur à scintillation) en veillant à respecter les conditions de géométrie et de temps mort.

- Résultat:

La pureté radiochimique est obtenue en faisant le rapport des activités :

$$\text{PRC} = \frac{A \text{ Culot} \times 100}{A \text{ Culot} + A \text{ Surnageant}}$$

Remarque: Cette méthode par centrifugation est moins rapide et plus lourde à mettre en place que la précédente. Elle nécessite également des précautions en termes de radioprotection.

La pureté radiochimique est supérieure ou égale à 95%.

b.2) Mesure de la taille des particules et numération :

Le contrôle se fait à l'aide d'un microscope équipé d'un micromètre oculaire. La suspension est diluée à l'aide de NaCl 0,9% de telle sorte que les particules puissent être observées individuellement. Elle est ensuite déposée dans une cellule de Nageotte ou de Thoma à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille de diamètre supérieure à 0,35 mm. Laisser reposer la préparation 1 minute, puis déposer avec précaution une lamelle, sans écraser l'échantillon [74].

b.2.1) Mesure de la taille des particules:

Après examen d'au moins 5000 particules, aucune ne doit présenter une taille supérieure à 150µm et seuls 0,2% des particules doivent avoir une taille supérieure à 100 µm.

b.2.2) Numération des particules en suspension :

Dénombrer les particules présentes dans la cellule (opération à effectuer deux fois) et calculer le nombre de particules/ml de suspension. Le nombre de particules/flacon est variable selon la trousse [68].

6. HMPAO (Ceretec ®):

a) Essais à priori :

Tableau 29 : Essais à priori de Ceretec ® (HMPAO) marqué au Technétium

Caractère organoleptique	Solution aqueuse, limpide et incolore
pH	Entre 5 et 10
Activité	±10% de l'activité mesuré

La préparation du Ceretec ® pour marquage cellulaire nécessite un contrôle de la pureté radiochimique avant son utilisation et doit être utilisée rapidement (moins de 30 minutes).

b) Essais à postériori :

b.1) Pureté radiochimique :

HMPAO forme avec le ^{99m}TcO₄ en présence d'étain, un complexe neutre et lipophile (10g P=11,9), nommé complexe primaire (complexe I). Ce complexe n'est

pas stable, il se transforme rapidement en un complexe plus hydrophile, nommé complexe secondaire (complexe II).

- Principe :

Recherche du pertechnétate libre $^{99m}\text{TcO}_4^-$, du technétium réduit hydrolysé sous forme colloïdale $^{99m}\text{Tc-R}$, du complexe I et du complexe II

Plusieurs techniques permettent de réaliser ce contrôle

b.2) Extraction du composé lipophile :

Une recherche rapide de la pureté radiochimique peut être effectuée par la méthode ci-dessous.

- Dans un tube en verre, introduire 3 mL d'acétate d'éthyle et 3 mL de NaCl 0,9% ;
- Introduire quelques gouttes de la préparation ^{99m}Tc examétazime ;
- Agiter une minute pour séparer les deux phases ;
- Prélever la phase organique (phase supérieure) et l'introduire dans un autre tube en verre ;
- Mesurer l'activité de chacune des phases au moyen d'un activimètre ou d'un cristal d'iodure de sodium (en respectant les conditions de géométrie et de temps mort) ;
- Calculer le pourcentage du complexe lipophile (complexe I dans la phase organique).

Ce pourcentage doit être supérieur à 80%

Cette technique est simple et rapide (10 minutes). Cependant, elle conduit à une surestimation de la pureté radiochimique dans la mesure où l'acétate d'éthyle extrait partiellement le complexe secondaire. Par ailleurs, une contamination radioactive est possible, lors des étapes d'agitation et de séparation de phases [68].

b.3) CCM ascendante ou chromatographie sur papier:

Tableau 30 : Détermination de la pureté radiochimique du Ceretec ®(HMPAO) marqué au Technétium

Support	ITLC gel de silice (type ITLCTM-SG) 2.5*20 cm	
Phase mobile	Système 1	Système 2
	Méthyléthyl- cétone	NaCl 0.9%
Dépôt	1 à 5 µL	
Conditions	Sécher le dépôt	
Temps de migration	~ 15 minutes	
Migrations relatives	Système 1	Système 2
^{99m} Tc-R	Rf=0	Rf=0
^{99m} TcO ₄ ⁻	Rf=0.8-1	Rf=0.8-1
Complexe I	Rf=0.8-1	Rf=0
Complexe II	Rf=0	Rf=0

Remarque: La méthode A peut comporter un troisième système chromatographique utilisant du papier de cellulose, épaisseur 0,18 mm (type whatman ®1CHR) comme support et un mélange acétonitrile/eau (1/1) comme phase mobile. Il permet la séparation du ^{99m}Tc.R.

Résultats :

A% : Pourcentage d'activité du complexe II

B% : Pourcentage d'activité du ^{99m}TcO₄

C% : pourcentage d'activité du ^{99m}Tc -R

La pureté radiochimique (% de complexe lipophile primaire) est obtenue par l'équation :

$$PRC = 100 - (A\% + B\% + C\%)$$

Pureté radiochimique est supérieure ou égale à 80%

La méthode A, préconisée par le fournisseur, présente l'avantage de déterminer la composition radiochimique du produit [68].

Elle est cependant longue à réaliser et la faible stabilité du produit impose de disposer d'une méthode rapide. Les données bibliographiques montrent également que la précision de cette méthode est limitée.

b.4) Extraction sur phase solide:

Tableau 31 : Extraction sur phase solide de Ceretec ® (HMPAO) marqué au Technétium

	Méthode A	Méthode B
Support	Cartouche SPE C18	
Préparation de la cartouche	Ethanol absolu 5 mL NaCl 0.9% 5mL Air 5mL	
Dépôt	50 à 100 µL	
Elution de la cartouche	NaCl 0.9 % 5mL (tube) Air 5mL (colonne)	NaCl 0.9% 5mL (tubeA) Ethanol 5mL (tube B) Air 5mL
Interprétation		
Impuretés hydrophiles	Tube	Tube A
Complexe I	Cartouche	Tube B
Complexe II	Tube	Tube A
^{99m} TcO ₄	Tube	Tube A
^{99m} Tc-R	Cartouche	Cartouche

L'usage des cartouches SPE donne des résultats rapides et reproductibles. La pureté radiochimique est néanmoins légèrement surestimée par rapport à la CCM ou la chromatographie sur papier.

Remarque : les méthodes par extraction par SPE présentent l'avantage d'offrir la capacité de déterminer la pureté radiochimique rapidement de façon fiable avant l'administration au patient. Notons qu'aucune des deux méthodes ne permet de réaliser une séparation complète des complexes primaires et secondaires. Cependant, l'erreur introduite est faible.

7. Sulfure de de rhénium colloïdal (Nanocis ®):

a) Essais à priori : [74]

Tableau 32 : Essai à priori de Nanocis® marqué au Technétium

Caractères organoleptiques	Suspension colloïdale brun clair
pH	4 à 7
Activité	±10% de l'activité mesurée

b) Essais à postérieurs :

b.1) Pureté radiochimique:

Elle est obtenue par chromatographie sur papier ou par CCM.

Remarque: S'agissant de colloïdes : il est nécessaire de les remettre en suspension par des mouvements de va-et-vient du piston dans la seringue avant de réaliser les dépôts pour les contrôles qualité.

b.1.1) CCM ascendante :

Tableau 33 : Détermination de la PRC de Nanocis ® marqué au Tc

	Méthode A	Méthode B
Support	Papier de cellulose, (type Whatman®) (2,5x12,5cm)	ITLC gel de silice (2,5x10cm)
Phase mobile	Méthyléthylcétone	Acétone
Dépôt	1 à 5 µL	
Conditions	Sécher le dépôt	
Temps de migration	~ 10 minutes	~ 4 minutes
Migrations relatives		
^{99m} Tc-nanocolloïdes	Rf=0	Rf=0
^{99m} Tc-R	Rf=0	Rf=0
^{99m} TcO ₄ ⁻	Rf=1	Rf=1

La pureté radiochimique doit être supérieure ou égale à 95 %.

8. HMDP (Ostéocis ®) :

a) Essai à priori : [74]

Tableau 34 : Essai à priori de l'Ostéocis ®(HMDP) marqué au Tc

Caractères organoleptiques	Solution limpide et incolore
pH	Entre 5 et 7
Activité	±10 % de l'activité mesurée

b) Essais à postériori:

b.1) Pureté radiochimique :

Recherche du pertechnétate libre $^{99m}\text{TcO}_4^-$ et du technétium réduit hydrolysé sous forme colloïdale $^{99m}\text{Tc-R}$.

b.1.1) Chromatographie sur couche mince ascendante :

Tableau 35 : Détermination de la pureté radiochimique d'Ostéocis ® (HMDP) marqué au Technétium

	Système 1	Système 2
Support	ITLC gel de silice (type ITLC TM - SG) (2x10 cm)	
Phase mobile	NaCl 0.9%	Méthanol/acétone 1 :1(V/V)
Dépôt	1 à 5 µL selon l'activité	
Conditions	Séchage du dépôt à l'azote	
Temps de migration	~ 4 minutes	~ 3 minutes
Migrations relatives		
$^{99m}\text{Tc-oxidronate}$	Rf=1	Rf=0
$^{99m}\text{Tc-R}$	Rf=0	Rf=0
$^{99m}\text{TcO}_4^-$	Rf=1	Rf=1

$\text{La pureté radiochimique(\%)} = 100\% - (\% \text{ } ^{99m}\text{Tc-R} + \% \text{ } ^{99m}\text{TcO}_4^-)$

Cette pureté radiochimique doit être supérieure à 95%

Les résumés des caractéristiques des produits préconisent l'emploi de supports de 20 cm de long. L'expérience des auteurs a montré que des bandes de 10 cm de longueur permettaient de séparer correctement les différents composés.

Remarques: Les profils chromatographiques souvent une tramée plus ou moins importante de l'ensemble ^{99m}Tc -oxidronate et $^{99m}\text{TcO}_4^-$ avec une dissymétrie du pic.

IV. Conduite à tenir en cas de non-conformité:

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

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

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

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

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

Voir en annexe 3 :«Conduite à tenir en cas de non-conformité avérée et de rejet du MRP»

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

Voir en annexe 4 :«Conduite à tenir en cas de contrôle de qualité»

Voir en annexe 5 :«Conduite à tenir en cas de non-conformité avérée et de rejet du MRP»

Voir en annexe 4 :«Fiche de défaut de qualité».

V. Contrôles physiques et microbiologiques des surfaces et d'environnement au sein d'une unité de radiopharmacie :

La préparation des médicaments radiopharmaceutiques (MRP) injectables est soumise à une double exigence : d'un part, celle relative aux médicaments qui impose la stérilité des préparations injectables et, d'autre part, celle des radioéléments artificiels qui impose de travailler dans des locaux et des équipements devant protéger l'opérateur et l'environnement de toute dispersion de radioactivité [75]. La préparation des MRP administrés par voie injectable doit être réalisée dans des conditions d'asepsie. Les locaux dans lesquels ces médicaments sont préparés et les équipements utilisés doivent permettre d'assurer « des conditions tendant à exclure toute contamination microbienne et à les délivrer stériles » [76]. C'est pourquoi, une maîtrise de la qualité de l'air et de l'empoussièrment des locaux de préparation et des équipements est nécessaire.

Du fait de leur statut particulier de médicament contenant un radionucléide, les médicaments radiopharmaceutiques doivent être préparés de façon à exclure toute contamination microbiologique tout en protégeant l'environnement et le personnel d'une contamination radioactive. 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-mêmes inclus dans des zones d'atmosphère contrôlée (ZAC). L'environnement de travail doit donc être maîtrisé et contrôlé afin de garantir la stérilité des préparations injectées aux patients. [77]

A. Les risques liés à la contamination microbiologique :

En dehors du risque de contamination virale (VHC, VIH), issue des produits nécessitant le radio-marquage de cellules sanguines et décrite dans de rares cas [78], le risque infectieux d'origine bactérien ou fongique, pour le patient, associé à l'injection des MRP préparés en routine est mal connu. Cette méconnaissance s'explique, en partie, par le statut ambulatoire de la majorité des patients de Médecine nucléaire qui rend difficiles le suivi et la déclaration de réactions infectieuses différées dans le temps. Néanmoins, le risque infectieux ne doit pas être négligé du fait de la contamination possible des préparations injectables par des germes de l'environnement (*Acinetobacter* sp, *Bacillus* sp, *Pseudomonas* sp, champignons

filamenteux) et/ou par les germes de la peau des préparateurs (staphylocoques, corynébactéries, streptocoques). Par ailleurs, l'effet potentiellement inhibiteur de la radioactivité sur la prolifération de certains germes n'a pas, à ce jour, été réellement démontré et n'a fait l'objet que d'études isolées, anciennes et dotées de conclusions divergentes selon les observateurs, dépendant en partie de la taille de l'inoculum testé ou de la quantité de radioactivité employée [79] [80].

B. Réglementation des préparations stériles et radiopharmaceutiques :

Les préparations de MRP doivent répondre aux critères de qualité radiochimique mais aussi, comme tout médicament injectable, microbiologique [81]. Les produits radiopharmaceutiques injectables doivent être stériles (monographies relatives aux médicaments injectables et aux MRP, Pharmacopée européenne, Ve édition). Ils doivent donc être préparés selon les recommandations de réalisation des préparations stériles édictées :

- Au niveau français par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) à travers les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ;

Les lignes directrices particulières des BPF décrivent la zone à atmosphère contrôlée (ZAC) dans laquelle s'effectuent ces préparations stériles comme : « Zone constituée de locaux et d'équipements dont les qualités microbiologiques et particulières sont maîtrisées et classées selon leur niveau de contamination », les caractéristiques essentielles dont doit être dotée une ZAC y sont listées :

- Un renouvellement suffisant de l'air avec des arrivées munies de filtre de haute efficacité pour les particules de l'air (HEPA) ;
- Une atmosphère en surpression par rapport à l'environnement extérieur ;
- Une stérilisation et une introduction des accessoires, récipients et matériels dans la ZAC selon un système de transfert validé ;
- Un bionéttoyage par désinfection régulièrement accompagné d'une surveillance par des contrôles microbiologiques et particuliers appropriés. La conception de la ZAC (local de préparation) utilisée pour la préparation des radiopharmaceutiques est donc celle d'une salle propre (parois lisses et

imperméables, angles arrondis, peintures lessivables, système de renouvellement de l'air fréquent...) nécessitant un accès réglementé (sas d'entrée), un vestiaire avec tenues dédiées (blouses, gants, sur-chaussures), une hygiène de haut niveau du personnel et une alimentation en air filtré (filtre HEPA) pour le poste de travail sous l'enceinte plombée. Enfin, BPF relèvent l'importance de la formation initiale et continue du personnel en charge de la manipulation et de la mise en place d'un système de contrôles microbiologiques de l'environnement afin de garantir la stérilité des préparations.

C. Contrôle des locaux et équipements :

Selon la réglementation en vigueur [75][82][83] et dans une démarche d'assurance de qualité, une surveillance physique et microbiologique des locaux et équipements de l'unité de radiopharmacie doit être mise en place. L'ensemble de ces contrôles permet de renseigner sur l'évolution des paramètres physiques et de la qualité environnementale de locaux et des équipements. Deux types de contrôles:

- Des contrôles internes (CI), réalisés par le personnel de la radiopharmacie
- Des contrôles externes (CE), réalisés par le personnel d'une société extérieure.

La réalisation de ces contrôles et l'interprétation de l'ensemble des résultats est sous la responsabilité du radiopharmacien.

1. Contrôles physiques :

a) Pression :

Un relevé des manomètres et du manomètre situé à l'intérieur de l'enceinte blindée est réalisé en activité, quotidiennement par le radiopharmacien. Un programme annuel [84] assuré par une société extérieure permet de valider la pression différentielle en activité du local de préparation selon les spécifications de la norme ISO 14644-3.

b) Taux de renouvellement d'air :

Le renouvellement horaire, assuré par la ventilation des locaux de préparation, est mesuré une fois par an par une société extérieure [84]. Ce taux est déterminé par la mesure du débit d'air en activité selon les spécifications de la norme NF EN ISO 14644-3 [85].

c) Mesure de l'empoussièrement :

Une zone à atmosphère contrôlée est caractérisée par un nombre maximal, par mètre cube, de particules [86]. Le contrôle particulaire doit être fait au minimum sur deux tailles de particules, la plus grosse devant avoir au moins 1,5 fois la taille de la plus petite. Dans la pratique classique et dans notre cas, on dénombre les particules de taille limite égale à 0,5 μ m et 5- μ m. Une société extérieure mesure annuellement l'empoussièrement, au repos, dans les locaux de préparation. La méthode utilisée est le comptage particulaire [86] [87][88] avec un compteur optique qui détermine le nombre et la taille des particules en suspension dans un volume échantillon d'air. Le débit particulaire du compteur est de 0,1 pied cube (2,8 L) d'air par minute. Le nombre de points de contrôle particulaire est déterminé par la racine carrée de la surface en mètre carré du local de préparation, arrondie à l'entier supérieur [83]. La superficie de notre local de préparation étant de 15 m², les points de mesurages sont au nombre de quatre.

Tableau 36 : Caractéristiques particulières des différentes zones d'atmosphère contrôlée

	Au repos		En activité	
Classe	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ , de taille égale ou supérieur à			
	0.5 μ m	5 μ m	0.5 μ m	5 μ m
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	352000	29000
D	3520000	29000	Non défini	Non défini

2. Contrôles microbiologiques :

a) Aérobiocontamination :

Les mesures d'aérobiocontamination sont quantitatives (numération) et qualitatives (identification des espèces)[87][88]. Les CI d'aérobiocontamination sont réalisés par une méthode d'impaction sur gélose [86][87][88] à l'aide d'un collecteur de germes Sampl'Air® (AES Chemunex). Le bio-collecteur permet le prélèvement d'un volume prédéfini d'air pendant un temps déterminé : 680 L en huit minutes

(débit = 85 L.min⁻¹). Le milieu de culture utilisé est une gélose trypticase-soja pour le dénombrement de la flore totale. Après vérification de la non contamination radioactive des prélèvements (inférieur à deux fois le bruit de fond), ces derniers sont envoyés au laboratoire de bactériologie qui isole et identifie les colonies évoquant des bactéries à potentiel pathogène reconnu, après une lecture à 48 heures et à cinq jours avec incubation à 30 °C. Les résultats sont quantifiés en unité formant colonie (ufc/m³).

Ces contrôles sont réalisés mensuellement en activité par le radiopharmacien dans le local de préparation. Une société extérieure réalise annuellement des contrôles microbiologiques de l'air en activité dans le local de préparation [89] selon les spécifications de la norme NF EN ISO 14698-1 [89], c'est-à-dire par impaction sur gélose avec un échantillonneur à impaction. Le prélèvement s'effectue à 120 cm du sol.

Tableau 37 : Recommandations pour la surveillance microbiologique des zones d'atmosphère contrôlée en activité

	Limites recommandées de contamination microbiologique (a)			
	Echantillon d'air ufc/m ³	Boîtes de pétri (diamètre 99 mm ufc/4 heures (b))	Géloses contact (diamètre 55 mm) ufc/plaque	Empreintes de gants (5 doigts) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

a) Il s'agit de valeurs moyennes ;

b) Certaines boîtes de pétri peuvent être exposées pendant moins de 4 heures.

b) Contrôles des surfaces :

Des contrôles des surfaces sont réalisés mensuellement en activité par le radiopharmacien et la technicienne biohygiéniste au niveau des surfaces de l'enceinte plombée avec deux points de prélèvement (variables d'un prélèvement à l'autre : droite, gauche, milieu...) et au niveau des gants avec un point de prélèvement, à l'aide

de boîtes de type Count-Tact® (BioMérieux) (surface de contact de 25 cm²). Un applicateur permet de standardiser le prélèvement (pression de 500 g pendant 10 s) [88][89]. Les géloses sont ensuite mises dans une étuve à 37 °C avec une lecture à 48 heures, puis à 22 °C avec une lecture à trois jours. Les colonies évoquant des bactéries à potentiel pathogène connu sont isolées et identifiées au laboratoire de bactériologie. Les résultats sont quantifiés en unité formant colonie (ufc/cm²).

En plus du contrôle de qualité le radiopharmacien veille au respect de règle de radioprotection par une gestion adéquate des MRP, il doit concourir à la protection du malade, du personnel soignant et de l'environnement en diffusant les recommandations appropriées pour le bon usage des médicaments radiopharmaceutiques.

CHAPITRE IV :
LA RADIOPROTECTION.

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

Le but de la radioprotection est d'empêcher ou de réduire les risques liés aux rayonnements ionisants. Afin d'éviter ou réduire ces risques, la radioprotection s'appuie sur trois grands principes : justification, optimisation et limitation des doses de rayonnements. Pour appliquer ces principes, la radioprotection met en œuvre des moyens réglementaires et techniques spécifiquement adaptés à trois catégories de population : le public, les patients et les travailleurs [90].

I. Principes de la radioprotection :

A. Pourquoi la radioprotection :

Les effets des rayonnements ionisants sur les êtres vivants résultent d'un transfert d'énergie, ou interaction, entre les rayonnements et la matière. Si les résultats de ce transfert d'énergie sont relativement stéréotypés, l'intensité des effets dépend de la nature du rayonnement. En effet, selon que ce rayonnement est électromagnétique ou corpusculaire, chargé ou neutre, la quantité d'énergie transférée par unité élémentaire de volume sera différente et les conséquences biologiques seront d'autant plus importantes que ce transfert d'énergie sera plus concentré. Le mode de transfert d'énergie varie selon la nature du rayonnement et du milieu [91].

Les rayonnements ionisants peuvent en fonction de leur énergie arracher des électrons aux atomes de la matière qu'ils rencontrent. Lorsqu'ils agissent sur les constituants des cellules vivantes, ils peuvent altérer les structures moléculaires, détruire ou modifier les cellules et, dès lors, produire deux catégories d'effets biologiques. Des effets certains, dits déterministes (par exemple des brûlures, ...) apparaissent systématiquement et de façon généralement précoce lorsque la dose de rayonnements reçue dépasse un certain seuil, spécifique de chaque effet. La gravité des dommages augmente avec la dose. Ou bien des effets aléatoires, dits stochastiques (principalement des cancers) apparaissent de façon non systématique et toujours différée de plusieurs années chez les individus exposés. La probabilité d'apparition de ces effets augmente en fonction de la dose reçue, mais leur gravité est indépendante de la dose [90].

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

1. Effets moléculaires :

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

Dans le cas des molécules d'eau, la radiolyse crée des radicaux libres HO° et H° , chimiquement très réactifs, qui entraînent la formation d'oxydants très puissants (HO_2° et H_2O_2). Toxiques pour les structures cellulaires, ces derniers sont capables de transformer en peroxydes de nombreuses substances organiques, de créer ou de rompre des ponts disulfures, d'entraîner des modifications structurelles des protéines....

Un grand nombre de molécules (protéines, ADN, lipides...) et de structures peuvent ainsi être altérées. Les conséquences sont variables selon leur importance biologique [92] [93] [94].

2. Effets cellulaires :

Les lésions engendrées sur les molécules d'ADN peuvent être de différentes natures :

- Ruptures de chaînes, simples ou doubles,
- Altération des constituants (bases, sucres),
- Changements de conformation (pontages...)

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

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

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

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

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

Ainsi, au niveau d'une population cellulaire irradiée, le nombre de cellules survivantes dépend de la nature et du débit de l'irradiation mais aussi de facteurs propres à la cellule (équipement enzymatique) et à son environnement (présence de radioprotecteurs) [92] [93] [94].

3. Effets tissulaires :

En fonction des cellules qui le composent, chaque tissu possède donc sa propre radiosensibilité, qui est liée à la vitesse de renouvellement et au degré de différenciation cellulaire. Les tissus les plus radiosensibles sont les tissus embryonnaires, les organes hématopoïétiques, les gonades. Les moins radiosensibles sont les tissus musculaires et nerveux. Les lésions tissulaires ne s'observent que lorsqu'un grand nombre de cellules ont été tuées [92] [93] [94].

4. Effets pathologiques :

a) Effets précoces :

Les effets précoces surviennent quelques secondes à un mois après l'irradiation. Ils sont différents selon qu'il s'agit d'une irradiation du corps entier ou d'une irradiation localisée.

Dans le cas des irradiations globales, les tissus les plus touchés sont la peau, la moelle osseuse, l'intestin, les gonades. La gravité est fonction de la dose d'irradiation reçue. [92] [93] [94].

b) Effets tardifs :

Outre la cataracte en cas d'irradiation du cristallin ou une altération de la formule sanguine, le principal effet tardif est l'induction de cancers.

Pour étudier ces effets cancérigènes, on dispose de différentes sources d'information : études in vitro sur cellules isolées, expérimentation animale et enquêtes épidémiologiques chez l'homme (patients traités par radiothérapie, survivants d'Hiroshima et Nagasaki, sujets exposés professionnellement) [95].

Il en ressort que :

- Les rayonnements ionisants induisent des cancers en excès, et même si aucune enquête n'a pu mettre en évidence ce fait pour de faibles doses (< 200 mSv), il faut considérer que le risque existe ;
- L'étalement et le fractionnement de l'irradiation diminuent le risque.

c) Effets génétiques :

Sont à distinguer :

- Les anomalies chromosomiques qui affectent le nombre ou la structure des chromosomes ; elles sont dépistées par l'étude du caryotype et peuvent se traduire par des monosomies (incompatibles avec la vie), des trisomies ou des remaniements de structure des chromosomes ;
- Les anomalies géniques qui affectent un ou plusieurs gènes, sans altération morphologique des chromosomes. Elles sont identifiées par analyse de l'ADN et se traduisent par des mutations très variées, mais rares.

Il semblerait que ces effets soient très peu importants et difficiles à mettre en évidence comparativement au bruit de fond [96].

d) Effets tératogènes :

Il s'agit de l'atteinte de l'embryon ou du fœtus in utero. Les effets observés varient en fonction du stade de développement : [97]

- Avant nidification, les effets d'une irradiation sont du type « tout ou rien » et peuvent aboutir soit à la mort de l'embryon soit à son développement normal ;
- Pendant l'embryogenèse, une irradiation peut entraîner une malformation du tissu ou de l'organe en cours d'ébauche à ce moment-là. Les deux organes les plus touchés sont l'œil et le squelette ;
- Pendant la période fœtale, la gravité et la fréquence des malformations diminuent, mais les risques d'atteinte du système nerveux central (microcéphalie, retard mental), de retard de croissance (déficit staturo-pondéral, retard d'ossification) ou de cancer après la naissance doivent être pris en compte.

B. Principes fondamentaux de la radioprotection :

La conséquence de la prise en compte de toute exposition, quel que soit son niveau, fondée sur une relation linéaire sans seuil, est la nécessité d'encadrer l'exposition professionnelle selon des principes qui doivent assurer l'acceptabilité du risque. Ces principes sont au nombre de trois :

- **Justification** : les avantages d'une exposition doivent être supérieurs à ses inconvénients. Cette justification est générique (justification d'une technique utilisant les RI avant son adoption) et individuelle (le bénéfice de l'application de cette technique à un individu doit être supérieur aux inconvénients potentiels) ;
- **Optimisation** : recherche du rapport maximal entre les avantages et les inconvénients, en amplifiant les premiers et en diminuant les seconds autant que possible ;
- **Limitation** : imposition de limites de dose qui assurent une protection appropriée aux personnes les plus exposées.

A ces deux derniers principes s'applique le concept ALARA acronyme de « as low as reasonably achievable », c'est-à-dire que les matériels et les procédures doivent être conçus et mis en œuvre de telle sorte que les expositions individuelles et collectives soient maintenues aussi bas qu'il est raisonnablement possible en dessous des limites réglementaires. Il faut noter que le principe de limitation ne s'applique pas aux expositions médicales, où le bénéfice attendu est toujours très supérieur au risque. Les expositions médicales ne comportent donc pas de limites mais devront être confrontées à des niveaux de références [91].

Remarque : Pour évaluer l'importance de l'impact biologique d'une exposition aux rayonnements ionisants et comparer les expositions entre elles, la radioprotection utilise notamment la dose efficace; c'est une grandeur calculée, exprimée en millisieverts(mSv), qui prend en compte non seulement la quantité d'énergie absorbée par le corps, mesurée en grays (Gy : énergie cédée par unité de masse), mais aussi la nature des rayonnements émis et la sensibilité biologique aux rayonnements des tissus et organes exposés.

1. Principe de justification :

Toute activité susceptible de soumettre des personnes à une exposition aux rayonnements ionisants ne peut être entreprise ou exercée que si elle est justifiée par ses avantages, notamment en matière sanitaire, sociale, économique ou scientifique, rapportés aux risques inhérents à cette exposition (Figure16).

Toute activité non justifiée est interdite. Lorsque plusieurs techniques permettent d'obtenir le même résultat, le choix se portera sur celle qui est la moins « dosante » en rayonnements ionisants et dont le bilan, en termes de risques, est le plus favorable. [90][98].

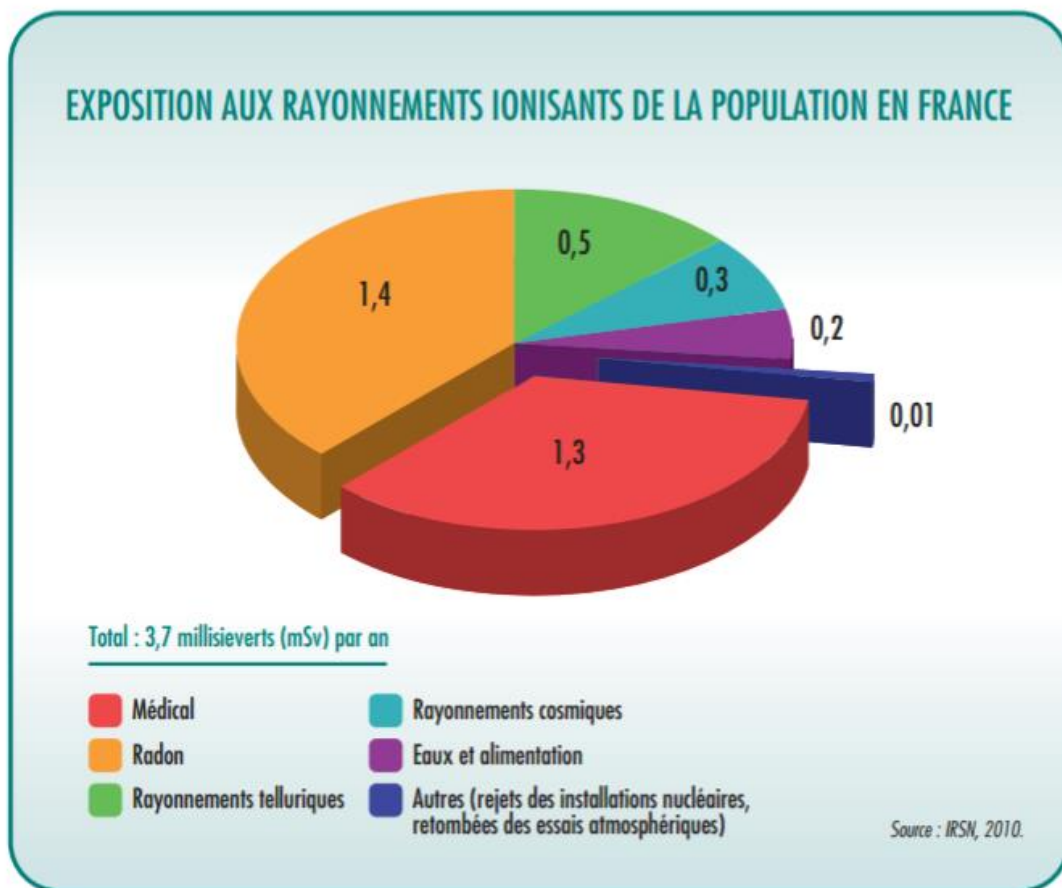


Figure 16 : L'exposition aux rayonnements ionisants

(Les effets des rayonnements ionisants, Autorité de sûreté Nucléaire disponible sur : www.asn.fr)

2. Le principe d'optimisation :

Le niveau des expositions des populations et des individus aux rayonnements ionisants doit être maintenu au plus bas niveau que l'on peut raisonnablement atteindre, compte tenu de l'état des connaissances scientifiques (apportées notamment

par les études épidémiologiques et expérimentales en radiobiologie), de l'état des techniques, des facteurs économiques et sociaux et, le cas échéant, de l'objectif médical recherché. Afin d'optimiser les expositions on peut agir à la fois sur : [90] [98].

- La source de rayonnements : réduction de l'intensité de la source, utilisation d'écrans, d'enceintes de confinement, de containers de protection absorbant les rayonnements ionisants, et d'autres systèmes de sécurité (sas, ventilations...);
- Les conditions de travail des hommes : éloignement maximum des sources de rayonnements, temps d'exposition minimum, utilisation de vêtements et accessoires de protection et suivi de protocoles d'intervention réduisant l'exposition externe et évitant la contamination radioactive de la peau ou la contamination interne par inhalation ou ingestion...;
- Les conditions d'exposition des patients : mise en place de procédures radio diagnostiques et radio thérapeutiques optimisées et d'une assurance de qualité des appareillages...

3. Le principe de limitation :

La réglementation nationale de la santé publique et du travail fixe, pour le public et les travailleurs, des limites de doses individuelles annuelles cumulées admissibles. Pour le public, la limite de la dose efficace, par exemple, est fixée à 1 mSv/an. Pour les travailleurs, cette limite est fixée à 20 mSv/an. Lorsque l'exposition est à finalité médicale, le principe de limitation des doses ne s'applique pas pour les patients: seuls sont pris en compte les principes de justification et d'optimisation.

En médecine, en effet, il importe avant tout que les doses d'exposition soient suffisantes pour atteindre les informations diagnostiques désirées ou les buts thérapeutiques recherchés, dans la perspective du bénéfice escompté pour la santé des patients. Par précaution, les limites réglementaires de doses annuelles sont fixées bien au-dessous des niveaux de risques sanitaires avérés, établis par différentes études épidémiologiques internationales [90] [98].

C. Unités et grandeurs utilisées en radioprotection :

Unités utilisées en radioprotection permettent de quantifier la dose reçue et l'effet biologique produits par cette dose. Les grandeurs dosimétriques fournissent une mesure physique, en un point ou dans une région d'intérêt [99] [100].

1. La dose absorbée :

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

$D_{T,R}$ est la dose absorbée par rayonnement R pour l'organe ou le tissu T.

$D_{T,R}$ en Gray (1 Gy = 1 J/Kg)

A partir de cette valeur, on définit un débit de dose absorbée qui représente l'énergie absorbée par kilogramme et par unité de temps. Dans le système international, l'unité est Gray par seconde.

2. La dose équivalente :

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

La dose absorbée qui est pondérée par W_R est appelée dose équivalente $H_{T,R}$, elle représente la « dose toxique », d'où :

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

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

W_R est le facteur de pondération pour le rayonnement R.

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

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

3. La dose équivalente engendrée :

Cette grandeur permet de quantifier l'exposition d'un organe ou tissu lors d'une contamination interne. Le radionucléide va irradier l'organe, pendant un temps t correspond soit à la décroissance complète, soit à l'élimination totale du radionucléide.

La dose équivalente engendrée $[HT(t)]$: intégrale sur le temps (t) du débit de dose équivalente au tissu ou à l'organe T qui sera reçue par un individu à la suite de l'incorporation de matière radioactive.

L'unité de la dose équivalente engendrée est le Sievert (Sv).

4. La dose efficace :

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

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

La dose efficace (E) est la somme des doses équivalentes délivrées à chaque organe ou tissu, pondérée du facteur W_T .

La dose efficace permet de quantifier et de comparer des irradiations partielles ou hétérogènes complexes sur différents organes ou sur l'organisme entier ceci quelle que soit la nature du rayonnement. Cette valeur permet de définir en une seule valeur le seuil d'exposition interne et externe à ne pas dépasser.

5. La dose efficace engagée :

Cette valeur représente la somme des doses équivalentes engagées, pondérées pour chaque organe par le facteur de radiosensibilité tissulaire W_T .

6. Débit de dose absorbée :

Le débit de dose absorbée, notée \dot{D} , est la dose absorbée par unité de temps.

$$\dot{D} = \frac{dD}{dt}$$

Dans le système international, le débit de dose absorbée doit se mesurer en gray par seconde ($\text{Gy}\cdot\text{s}^{-1}$). En pratique, on utilise souvent des sous-multiples, comme les $\text{mGy}\cdot\text{h}^{-1}$, compte tenu des activités manipulées. On utilise également les anciennes unités, le $\text{rad}\cdot\text{h}^{-1}$.

$$1 \text{ Gy}\cdot\text{h}^{-1} = 100 \text{ rad}\cdot\text{h}^{-1}$$

$$1 \text{ mrad}\cdot\text{h}^{-1} = 10\mu\text{Gy}\cdot\text{h}^{-1}$$

Si le débit de dose absorbée est constant dans l'intervalle de temps t , on peut écrire la relation :

$$D = \dot{D} \times t$$

II. Points clés de la radioprotection :

A. Limites d'exposition :

1. Limites d'exposition normale :

Les rayonnements ionisants constituent, pour les personnes susceptibles d'être exposées, un risque important qu'il convient de prévenir et de limiter. Pour assurer la sécurité et protéger la santé des personnes, le Code de la santé publique et le Code du travail fixent, chacun pour ce qui le concerne, des valeurs limites d'exposition. Les valeurs limites d'exposition individuelle tiennent compte d'une part des effets stochastiques, sans seuil, d'apparition tardive et, d'autre part, des effets déterministes, n'apparaissant qu'au-delà de seuils élevés, observés en particulier sur la peau, le cristallin et les extrémités; sont strictement à proscrire. Le principe de limitation

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

indique que l'exposition doit être maintenue strictement en dessous de limites, pour garantir que la personne exposée ne présentera pas d'effets déterministes et que le risque dû aux effets stochastiques sera maintenu au niveau d'un risque acceptable. Au niveau européen, les limites d'exposition ont été fixées par la directive Euratom96/29 sur la base des recommandations de la publication n°60 de la CIPR. Égales à 5 mSv pour le public et 100 mSv pour les travailleurs, ces valeurs correspondent à l'exposition maximale admissible pour ces personnes sur une durée de 5 années consécutives. Ces limites, considérées sur 12 mois consécutifs, sont fixées à 1 mSv pour le public et 20 mSv pour les travailleurs. Définies pour l'organisme entier, ces limites sont complétées de limites spécifiques relatives à l'exposition de la peau, du cristallin et des extrémités. Sont considérées comme extrémités : les mains, les avant-bras, les pieds ou les chevilles. Ces limites correspondent : [101]

- Pour l'organisme entier, à la somme des doses efficaces dues aux expositions externe et interne :

$$E = E_{\text{externe}} + E_{\text{interne}}$$

- Pour la peau, le cristallin et les extrémités à la dose équivalente.

La dose efficace pour l'exposition interne est égale à la somme des doses efficaces dues à l'ingestion et à l'inhalation.

a) Limites d'exposition «public» :

Les limites d'exposition « public », fixées par le Code de la santé publique, concernent toutes les personnes de la population générale susceptibles d'être exposées aux rayonnements ionisants dus à une activité nucléaire telle que définie par le code. Elles visent désormais également l'enfant à naître.

Les limites d'exposition «public» ne s'appliquent pas lorsque l'exposition aux rayonnements ionisants concerne :

- Des patients au titre d'un diagnostic ou d'un traitement médical dont ils bénéficient ;
- Des personnes qui, en connaissance de cause et de leur plein gré, participent à titre privé au soutien et au réconfort de ces patients;

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

- Des personnes participant volontairement à des programmes de recherche médicale et biomédicale;
- Des personnes ou des intervenants en cas de situation d'urgence auxquels s'appliquent des dispositions particulières;
- Des personnes soumises aux rayonnements ionisants d'origine naturelle.

Trois valeurs limites annuelles sont désormais définies par le Code de la santé publique. La première– existante dans la réglementation précédente– concerne l'exposition de l'organisme entier. Les deux autres limites, nouvellement introduites dans la réglementation, concernent des expositions localisées.

- ✓ Organisme entier 1 mSv;
- ✓ Peau (rapporté à 1 cm²) 50 mSv;
- ✓ Cristallin 15 mSv.

Note : ces limites d'exposition pour le public concernent également les travailleurs «non classés» exerçant dans un établissement utilisant les rayonnements ionisants.

b) Limites d'exposition «travailleurs » :

Dans le cadre de leur activité professionnelle, ne doit pas dépasser l'une des trois valeurs limites mentionnées ci-dessus. Elles constituent, pour les travailleurs, salariés ou non, les niveaux au-delà des quels ils sont considérés, au sens du Code du travail, comme «travailleurs exposés» et, à ce titre, bénéficient de mesures renforcées de protection contre les dangers des rayonnements ionisants.

Les valeurs limites d'expositions « travailleurs» ne s'appliquent pas aux expositions résultant des radionucléides contenus naturellement dans le corps humain, du rayonnement cosmique régnant au niveau du sol ou du rayonnement résultant des radionucléides présents dans la croûte terrestre non perturbée.

Compte tenu du risque sanitaire lié à l'exposition aux rayonnements ionisants et dans un souci de protection maximale des travailleurs, *deux catégories de travailleurs auxquelles sont définie associées des valeurs limites d'exposition distinctes. La première dite catégorie A correspond aux travailleurs susceptibles d'être les plus exposés, la seconde dite catégorie B recouvre tous les autres travailleurs exposés précédemment définis. Pour les travailleurs de catégorie B, les valeurs à ne

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

pas dépasser correspondent au 3/10 des limites quelles qu'elles soient de la catégorie A [101][102][103].

- Les limites d'exposition fixées pour les travailleurs de **catégorie A**, sont :
 - ✓ Organisme entier 20 mSv;
 - ✓ Peau (rapporté à 1 cm²) 500 mSv;
 - ✓ Cristallin 150 mSv;
 - ✓ Mains, avant-bras, pieds, chevilles 500 mSv.
- Les limites d'exposition fixées pour les travailleurs de **catégorie B**, sont :
 - ✓ Organisme entier 6 mSv;
 - ✓ Peau (rapporté à 1 cm²) 150 mSv;
 - ✓ Cristallin 45 mSv;
 - ✓ Mains, avant-bras, pieds, chevilles 150 mSv.

Quelle que soit leur catégorie, les limites pour le personnel féminin au travail sont identiques à celles du personnel masculin, sauf en cas de grossesse ou d'allaitement.

- Femmes enceintes :

Elle est fondée sur l'exposition potentielle de l'enfant à naître qui, de fait, est considéré comme une personne du public. Ainsi, dès que la grossesse est déclarée au médecin du travail, l'exposition de l'enfant à naître doit être réduite autant que raisonnablement possible. En tout état de cause, la dose efficace reçue jusqu'à l'accouchement doit être maintenue inférieure à 1 mSv. Les femmes enceintes ne peuvent durant cette période être affectées à des travaux de catégorie A. Note : dans la pratique, par mesure de précaution, on évitera toute exposition interne.

- Femmes allaitant :

Dans un même souci de protection de l'enfant – cette fois, après la naissance –, le Code du travail prévoit des mesures de protection particulières visant à supprimer tout risque de contamination de l'enfant. À cette fin, les femmes allaitant ne doivent en aucun cas, dans le cadre de leur activité professionnelle, être exposées à un risque de contamination. Elles ne peuvent durant cette période être classées en catégorie A.

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

2. Valeurs limites d'exposition :

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

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.

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

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

Les limites de dose efficace fixées ci-dessus s'appliquent à la somme des doses pertinentes résultant d'une exposition externe pendant la période spécifiée, et des doses engagées pertinentes résultant d'une contamination interne pendant la même période. La période de calcul de la dose engagée est de 50 ans pour les adultes et 70 ans pour les enfants.

Les doses efficaces engagées par unité d'incorporation par ingestion et par inhalation seront précisées par arrêté du ministre chargé de la santé. Les facteurs de pondération radiologique et tissulaire figurent en annexe III du présent décret.

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

Article 19 : Les travailleurs dont l'exposition est susceptible de dépasser les limites de dose admises pour les personnes du public données par l'article 84 ci-dessous sont classés par l'employeur dans l'une des catégories suivantes :

- Catégorie A : travailleurs dont les conditions habituelles de travail sont susceptibles d'entraîner le dépassement des trois dixièmes (3/10) des limites annuelles de dose, visées à l'article 18 ci-dessus ;
- Catégorie B : travailleurs non susceptibles de recevoir, dans les conditions habituelles de travail, des doses supérieures à trois dixièmes (3/10) des limites annuelles de dose visées à l'article 18 ci-dessus.

Le tableau 38 ci-après rappelle l'ensemble de limites publiques et travailleuses.

Tableau 38 : Valeurs limites d'exposition

Limites d'exposition en mSv/12 mois consécutifs	Catégorie A	Catégorie B Apprentis ou étudiants	Public
Dose efficace E	20	6	1
H _{peau}	500	150	50
H _{extrinités}	500	150	
H _{crystallin}	150	45(50)	15
Femme enceinte	1 mSv pour la durée de grossesse (enfant à naître)		
Femme allaitant	Exclue des travaux à risque de contamination		

B. Zonage radiologique :

1. Principes :

Dans le cadre des règles d'aménagement des locaux de travail, la réalisation d'un balisage radiologique réaliste, visible, compréhensible et vérifié régulièrement est l'un des meilleurs garants de la sécurité des personnels et du respect des limites. La délimitation et la signalisation de zones placées sous la responsabilité du chef d'établissement et dont l'accès est réglementé, constituent l'un des premiers actes effectués pour la radioprotection collective des personnes, puisqu'elles identifient le danger dû aux rayonnements ionisants. Des mesures de prévention adaptées aux

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

risques telles que la surveillance collective et individuelle des expositions radiologiques y sont jointes.

L'arrêté du 15 mai 2006 dit «arrêté zonage» de ASN fixe les conditions de délimitation et de signalisation des zones surveillées et contrôlées et des zones spécialement réglementées ou interdites compte tenu de l'exposition aux rayonnements ionisants, ainsi que les règles d'hygiène, de sécurité et d'entretien qui y sont apposées. Cet arrêté abroge toutes les dispositions antérieures en la matière. La délimitation des zones réglementées doit conduire à une juste identification du risque. La sous-estimation de celui-ci serait préjudiciable à la sécurité des personnes. De même, sa surestimation conduirait à la mise en œuvre de mesures administratives et techniques inadaptées qui risqueraient à terme de banaliser un danger. Par ailleurs, cette surestimation pourrait générer des obligations inappropriées sur le plan de l'organisation des tâches et inutilement coûteuses (dosimétrie opérationnelle...). Trois dispositifs de délimitation distincts sont prévus en fonction du type d'utilisation des sources de rayonnements ionisants [101].

2. Délimitation des zones réglementées :

La dose efficace susceptible d'être reçue en un mois par toute personne en limite de zones surveillées ou contrôlées doit être inférieure à 0,080 mSv. La dose liée au rayonnement naturel n'est pas prise en compte dans les vérifications du respect du 0,080 mSv. Le cas échéant, le respect de cette valeur peut être contrôlé sur la base des débits d'équivalents de dose journalière ou horaire correspondant. Au-delà de ce niveau, les zones considérées doivent être identifiées [101].

a) Zone adjacente (zone public) :

C'est une zone, contiguë aux zones réglementées, dans laquelle l'exposition aux rayonnements ionisants ne doit pas entraîner une dose efficace sur 12 mois consécutifs supérieure à 1 mSv. Le public ou les travailleurs peuvent y accéder sans contrainte particulière. Le chef d'établissement doit s'assurer périodiquement du respect de cette disposition. À cette fin, il contrôle que la dose efficace susceptible d'être reçue en 1 mois par une personne régulièrement présente dans cette zone reste inférieure à 0,080 mSv. Lorsqu'il existe un risque de contamination, il s'assure également de l'état de propreté radiologique de ladite zone.

b) Zone surveillée (ZS):

C'est une zone dans laquelle les personnels sont susceptibles de recevoir dans les conditions normales de travail, pour l'organisme entier, une dose efficace comprise entre 1 et 6 mSv par an ou, pour les extrémités (mains, avant-bras, pieds, chevilles), une dose équivalente comprise entre 1/10 et 3/10 de la limite fixée par le Code du travail. Pour la délimitation des zones surveillées, le chef d'établissement peut décliner des valeurs limites annuelles réglementaires, relatives à l'organisme entier et aux extrémités, des valeurs plus opérationnelles (débit de dose instantané, débit de dose horaire) en fonction, notamment, des caractéristiques de ses installations.

En tout état de cause, les doses susceptibles d'être reçues dans une zone surveillée doivent rester inférieures aux valeurs suivantes :

- Pour l'exposition externe et interne de l'organisme entier, la dose efficace reçue en 1 heure doit rester inférieure à 0,0075 mSv (soit 7,5 μ Sv);
- Pour l'exposition externe des extrémités, la dose équivalente reçue en 1 heure doit rester inférieure 0,065 mSv (soit 65 μ Sv).

Ces zones sont signalées à l'entrée par un trisecteur gris-bleu, la surveillance de l'exposition externe est assurée au moyen de dosimètres passifs et l'accès est réservé aux travailleurs de catégories A et B. Exceptionnellement, des travailleurs non classés peuvent accéder à ces zones s'ils n'y réalisent pas d'intervention.

c) Zone contrôlée (ZC) :

C'est une zone dans laquelle les personnels sont susceptibles de recevoir dans les conditions normales de travail, pour l'organisme entier, une dose efficace supérieure à 6 mSv par an ou, pour les extrémités (mains, avant-bras, pieds, chevilles), une dose équivalente supérieure à 3/10 de la limite fixée par le Code du travail.

c.1) Zone contrôlée verte :

La zone contrôlée verte présente les caractéristiques suivantes :

- Pour l'exposition externe et interne de l'organisme entier, la dose efficace reçue en une heure est comprise entre 0,0075 et 0,025 mSv (soit 7,5 et 25 μ Sv);

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

- Pour l'exposition externe des extrémités la dose équivalente reçue en une heure est comprise entre 0,065 et 0,2 mSv (soit 65 et 200 μ Sv).

Ces zones sont signalées à l'entrée par un trisecteur vert. La surveillance de l'exposition externe est assurée au moyen de dosimètres passifs et actifs (appelés également dosimètres opérationnels). L'accès est réservé aux travailleurs de catégories A et B. Exceptionnellement, des travailleurs non classés peuvent accéder à ces zones s'ils n'y réalisent pas d'intervention.

c.2) Zone contrôlée à accès spécialement réglementé (ZR) :

À l'intérieur de la zone contrôlée, si l'exposition est susceptible de dépasser certains débits de dose ou certains niveaux de contamination, le chef d'établissement délimite, s'il y a lieu, les zones spécialement réglementées ou interdites suivantes :

c.2.1) Zone jaune :

La zone contrôlée jaune présente les caractéristiques suivantes :

- Pour l'exposition externe et interne de l'organisme entier, la dose efficace reçue en une heure est comprise en 0,025 et 2 mSv (soit 25 et 2000 μ Sv);
- Pour l'exposition externe des extrémités (mains, avant-bras, pieds, chevilles), la dose équivalente reçue en une heure est comprise entre 0,2 et 50 mSv (soit 200 et 50000 μ Sv. Le débit d'équivalent de dose pour l'organisme entier ne doit pas dépasser 2 mSv.h⁻¹ pour l'exposition externe de l'organisme entier. Ces zones sont signalées à l'entrée par un trisecteur jaune. La surveillance de l'exposition externe est assurée au moyen de dosimètres passifs et actifs. L'accès est réservé, pour un temps limité, aux travailleurs de catégories A et B.

c.2.2) Zone orange :

La zone contrôlée orange présente les caractéristiques suivantes :

- Pour l'exposition externe et interne de l'organisme entier, la dose efficace reçue en une heure est comprise entre 2 et 100 mSv;
- Pour l'exposition externe des extrémités (mains, avant-bras, pieds, chevilles), la dose équivalente reçue en une heure est comprise entre 50 et

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

2500 mSv (soit 0,050 et 2,5 Sv). Le débit d'équivalent de dose pour l'organisme entier ne doit pas dépasser 100 mSv.h⁻¹ pour l'exposition externe. Ces zones sont signalées à l'entrée par un trisecteur orange. La surveillance de l'exposition externe est assurée au moyen de dosimètres passifs et actifs. L'accès est réservé, pour un temps limité, aux travailleurs de catégories A et de manière exceptionnelle et très limitée pour les travailleurs de catégorie B. Un enregistrement nominatif des accès sur un registre ou dans un système informatisé régulièrement sauvegardé est obligatoire. L'accès est interdit aux travailleurs aux contrats précaires (contrat à durée déterminée ou temporaire).

c.2.3) Zone rouge (ou interdite) :

La zone contrôlée rouge présente les caractéristiques suivantes :

- Pour l'exposition externe et interne de l'organisme entier, la dose efficace reçue en une heure est supérieure à 100 mSv ou dès lors que le débit d'équivalent de dose atteint 100 mSv/h;
- Pour l'exposition externe des extrémités (mains, avant-bras, pieds, chevilles), la dose équivalente reçue en une heure est supérieure à 2,5 Sv.

Ces zones sont signalées à l'entrée par un trisecteur rouge et l'accès est rendu impossible par un dispositif matériellement infranchissable. Exceptionnellement et sur autorisation spéciale du chef d'établissement, écrite et enregistrée, un travailleur de catégorie A peut y accéder. Cet accès est enregistré sur un registre ou dans un système informatisé régulièrement sauvegardé en précisant le nom de l'intervenant et la durée de l'intervention. À plus forte raison, l'accès est interdit aux travailleurs aux contrats précaires (contrat à durée déterminée ou temporaire) (Figure17).

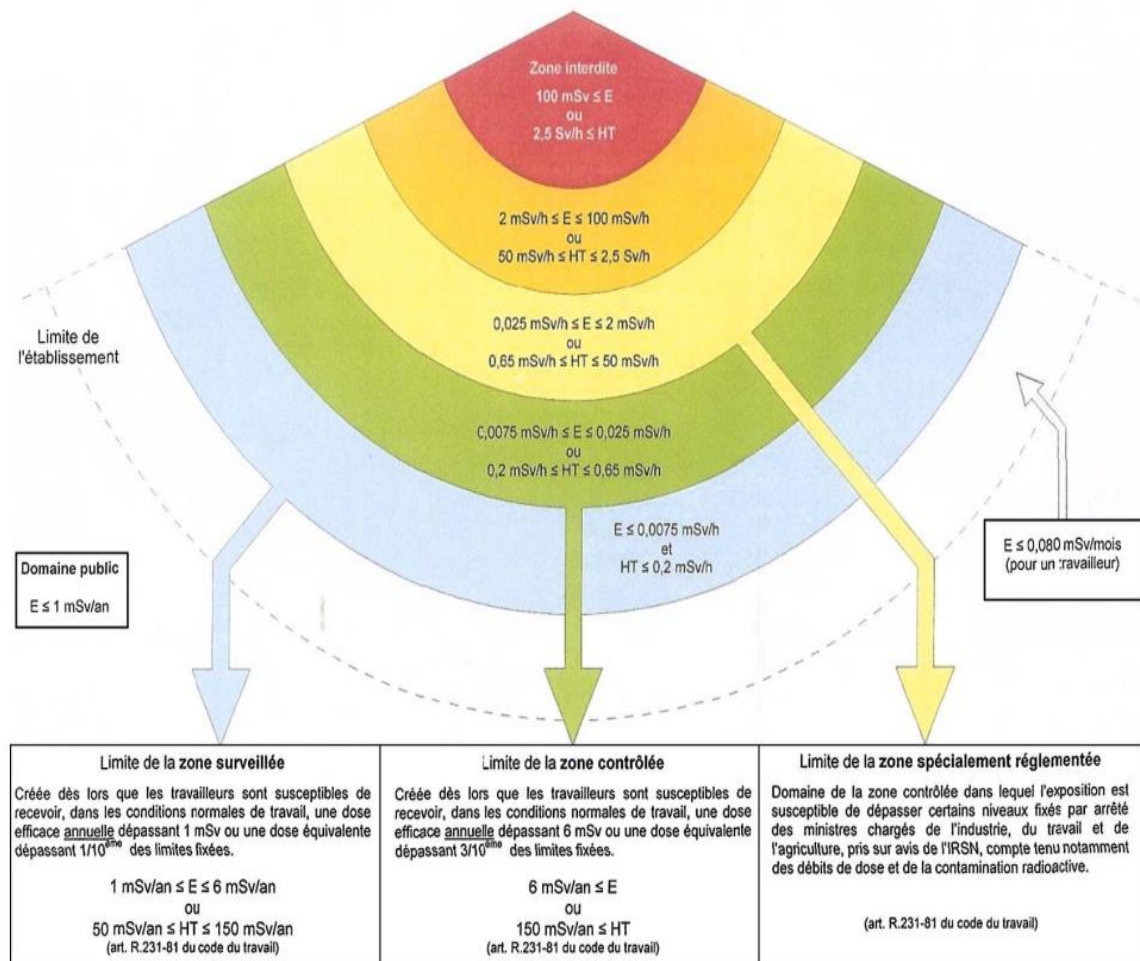


Figure 17 : Zones réglementées et leurs limites

(O. Ferrand et al./Médecine Nucléaire 34 (2010) 664–674)

3. Formation et information générale au poste de travail :

La formation à la sécurité, qui concerne tous les travailleurs susceptibles d'intervenir en zones réglementées (surveillée ou contrôlée), a pour objet principal d'instruire le salarié aux précautions à prendre pour assurer sa propre sécurité et celle des autres personnes présentes dans l'établissement.

Cette formation est organisée sous la responsabilité du chef d'établissement qui y associe les instances représentatives du personnel, le médecin du travail et la personne compétente en radioprotection. Elle est renouvelée périodiquement et, en tout état de cause, au moins tous les trois ans, et chaque fois qu'il est nécessaire.

Pratique, la formation est ajustée aux besoins répertoriés grâce à l'évaluation préalable des risques au poste de travail concerné. Elle porte en particulier sur les

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

risques liés à l'exposition aux rayonnements ionisants, les procédures de radioprotection mises en œuvre dans l'établissement, ainsi que sur les règles de prévention et de protection fixées en la matière par le Code du travail.

Elle est complétée, en tant que de besoin, par une information sur les règles particulières qui sont applicables aux femmes enceintes et aux jeunes travailleurs. Son contenu dépend de la taille de l'établissement, de la nature de son activité, du caractère des risques qui y sont constatés et du type d'emplois occupés par les salariés concernés.

Par ailleurs, les travailleurs sont informés du nom et des coordonnées de la (ou des) personne(s) compétente(s) en radioprotection et du médecin du travail. Lorsqu'ils sont susceptibles d'intervenir en zone contrôlée, ils reçoivent une notice rappelant les risques particuliers liés au poste occupé ou à l'intervention à effectuer, les règles de sécurité applicables, ainsi que les instructions à suivre en cas de situation anormale [101].

4. Surveillance médicale des travailleurs :

[103] [104] [105] [106]

a) Suivi médical :

Le personnel exposé aux rayonnements ionisants est soumis à une surveillance médicale particulière. Elle a pour but de déceler toute contre-indication à l'affectation ou au maintien à un poste exposant aux rayonnements ionisants, et de prévenir et dépister toute affection susceptible d'être en relation avec cette exposition.

La surveillance médicale s'effectue :

- Avant l'affectation au poste de travail ;
- Périodiquement : au moins une fois par an pour les travailleurs de catégories A et B ;
- Occasionnellement, en cas d'exposition à des doses équivalentes supérieures aux limites d'expositions externe, interne ou associée. Ceci peut se produire lors:
 - ✓ D'exposition exceptionnelle sans autorisation spéciale ;
 - ✓ D'exposition d'urgence ;

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

- ✓ D'accident d'exposition.
- Après une absence pour cause de maladie professionnelle ou d'accident de service, un congé de maternité, une absence d'au moins 21 jours pour cause de maladie ou d'accident non professionnel, en cas d'absences répétées pour raison de santé...
- À la demande de l'agent, notamment en cas de grossesse,
- Après la fin de l'exposition au risque, pour les travailleurs de catégorie A (surveillance médicale post-professionnelle).

La surveillance médicale consiste en :

- Un bilan de l'exposition,
- Un examen clinique orienté selon le type d'exposition :
 - ✓ Exposition externe : recherche d'atteinte d'ordre hématologique ou ophtalmologique,
 - ✓ Exposition interne : recherche d'une pathologie pouvant entraîner une rétention des radionucléides ou facilitant leur pénétration dans l'organisme,
- Un ou plusieurs examens complémentaires, en fonction de la nature de l'exposition :
 - ✓ L'examen radio toxicologique urinaire permet de détecter la présence de radionucléides émetteurs α, β ou γ dans les urines.
 - ✓ L'anthropogammamétrie permet de détecter la présence de radionucléides émetteurs γ d'au moins quelques dizaines de KeV dans l'organisme.

Les travailleurs de catégories A et B doivent faire l'objet d'une surveillance individuelle de l'exposition, par dosimétrie en cas d'exposition externe et par examen radio toxicologique urinaire et éventuellement anthropogammamétrie en cas d'exposition interne. Les travailleurs, quelle que soit la catégorie à laquelle ils appartiennent, doivent bénéficier d'une évaluation individuelle de l'exposition dès qu'ils opèrent en zone contrôlée ou en zone surveillée.

b) Dossier médical :

Les résultats des examens cliniques et des examens complémentaires sont consignés dans un dossier médical propre à chaque agent.

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

Le médecin de prévention établit un dossier médical individuel pour les agents exposés. Ce dossier doit contenir :

- Une fiche d'exposition mentionnant les dates et les résultats des contrôles des doses équivalentes,
- Les dates et les résultats du suivi dosimétrique d'exposition individuelle,

Les dossiers médicaux doivent être conservés pendant la durée de vie de l'agent, et, en tout cas, au moins 50 ans après la fin de la période d'exposition aux rayonnements ionisants.

c) Conclusions médicales :

Au terme de la visite médicale, le médecin de prévention émet un avis d'aptitude. Il peut s'agir :

- D'une aptitude sans restriction,
- D'une aptitude sous réserve (modification du poste de travail),
- D'une inaptitude temporaire ou définitive. Une carte de suivi médical est remise aux travailleurs de catégories A et B.

5. Surveillance de l'exposition :

La surveillance de l'exposition, encore appelée "dosimétrie personnel", comprend, selon l'exposition à laquelle on peut être soumis :

- La dosimétrie externe, elle-même divisée en : dosimétrie passive et dosimétrie opérationnelle ;
- La dosimétrie interne.

La surveillance dosimétrique est définie pour l'essentiel, dans le code du travail et ses textes d'application, en fonction de la zone dans laquelle le travailleur intervient et non de sa catégorie. Seule la fréquence de relevé de la dosimétrie externe passive est liée à la catégorie A ou B [107].

a) Dosimétrie externe (surveillance d'exposition externe)

[103] [108] [109] [110]

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

Voir annexe 6 : Logigramme qui représente les modalités de surveillance radiologique des expositions externes.

Voir annexe 7 : Modalités de surveillance radiologique de l'exposition externe.

a.1) Dosimétrie passive :

La dosimétrie passive est réalisée à l'aide de dosimètres à lecture différée. Ces dosimètres ne seront pas lus en cours d'opération ou à l'issue de chaque intervention, mais uniquement au terme d'une période de port définie. Cette lecture sera réalisée par un organisme spécialement agréé extérieur à l'établissement exemple le COMENA en Algérie.

C'est une dosimétrie :

- Visant l'irradiation externe ;
- Par des rayonnements suffisamment pénétrants ($X, \gamma, \beta > 100 \text{ keV}$, neutrons) ;
- Son seuil de détection doit être inférieur à 0,1 mSv.

La durée de port de dosimètres passifs est mensuelle pour les travailleurs de catégorie A et trimestrielle pour les catégories B. Son port est obligatoire pour tout intervenant, quelle que soit sa catégorie, en zone contrôlée et en zone surveillée. Il comprend obligatoirement un dosimètre "poitrine", qui se porte sous les protections individuelles). Ce dosimètre est considéré représenter la dose à l'organisme entier. Il peut comprendre, pour certains travaux de manipulation de sources, un ou des dosimètres extrémités (poignet, bagues...).

La dosimétrie passive est la dosimétrie médico-légale, sur laquelle s'appuie le contentieux individuel (reconstitution des doses reçues au cours d'une période de vie professionnelle). En l'absence de preuve contraire, ce sont les résultats de dosimétrie passive qui font foi en matière de contentieux et sont généralement pris en considération dans les études statistiques ou épidémiologiques sur ce sujet.

C'est pourquoi le dosimètre passif est un dosimètre strictement individuel et personnel pour toute la durée de sa période de validité. Il ne peut être échangé entre deux travailleurs, entre deux interventions, ni porté par deux travailleurs se succédant au même poste. Il n'a pas non plus à être changé si le porteur intervient dans

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

différentes zones réglementées au cours de la période de validité du dosimètre. Il est fourni par l'employeur.

En dehors des périodes de port (travail en zone réglementée), les dosimètres doivent être entreposés dans un tableau à l'abri des rayonnements ionisants, avec un dosimètre témoin qui permettra de déduire les bruits de fond.

Au terme de la période de port, l'ensemble des dosimètres arrivés au terme de leur période d'utilisation sont renvoyés au laboratoire d'origine pour dépouillement et exploitation.

Les résultats sont transmis au médecin du travail et à la PCR de l'employeur, avec généralement un rappel de la dose cumulée sur les 12 derniers mois.

a.2) Dosimétrie opérationnelle :

Il s'agit également d'une dosimétrie individuelle, mais le dosimètre n'est attribué au porteur que pour une opération. Il pourra être attribué à un autre intervenant pour toute autre opération.

C'est une dosimétrie à lecture immédiate, par le porteur et la PCR de l'établissement (en cours d'opération avec éventuellement un seuil d'alarme ou à l'issue de l'intervention). Il s'agit en règle générale de dosimètres électroniques et très souvent, les dosimètres opérationnels dans un établissement sont associés à un système de lecture et d'enregistrement automatique.

Son port est obligatoire pour tout intervenant, quelle que soit sa catégorie, en zone contrôlée.

Son seuil de détection doit être inférieur à 10 μSv .

La dosimétrie opérationnelle doit être lue obligatoirement à la fin de chaque opération et relevée dans un état particulier. Elle est destinée, selon la réglementation, à l'optimisation (études de poste, aux évaluations de dose, détection des actions les plus dosantes...).

De plus, elle permet de disposer d'une alarme (réglable) si l'intervenant est soumis à une dose pour un débit de dose supérieur à un seuil défini lors de la préparation de l'intervention.

b) Dosimétrie interne :

Elle doit être mise en place pour les interventions ou travaux où existe un risque de contamination interne. Elle s'appuie essentiellement sur l'anthropogammamétrie et la radio toxicologie, selon les radionucléides concernés. Elle est prescrite par le médecin du travail, qui en conserve l'initiative (bénéficiaires, méthodes, fréquence), et est couverte par le secret médical, comme tout examen médical ou biologique.

On a bien remarqué que la dosimétrie interne n'est pas décrite ou encadrée aussi précisément que la dosimétrie externe par la réglementation. Au contraire, une grande latitude est laissée au médecin du travail dans sa prescription.

Les incertitudes associées à ces techniques d'évaluation sont beaucoup plus grandes que dans le cas de la dosimétrie externe, ne serait-ce que du fait de l'emploi de modèles métaboliques ou mathématiques standardisés, tenant mal compte des variations individuelles [93] [103] [108] [109].

Voir annexe 8 : Modalités de surveillance radiologique des expositions internes.

Dans le cadre de surveillance de personnels exposé au rayonnement une étude de Profils de poste des travailleurs permet une meilleure estimation des risques exposition.

6. Protection contre l'exposition externe et interne :

L'emploi des radionucléides peut provoquer une exposition externe, une contamination externe ou une contamination interne (Figure18).

- L'exposition externe est provoquée par une source radioactive située à distance de l'individu. Cette source peut émettre des rayonnements qui interagissent avec le corps humain en créant des ionisations. L'exposition peut être globale ou partielle.
- Une contamination externe est provoquée par un produit radioactif qui s'est déposé sur la peau, les vêtements ou les plans de travail. Elle peut conduire à l'incorporation des produits radioactifs dans l'organisme.
- Une contamination interne se produit lorsque les produits radioactifs ont pénétré dans l'organisme par inhalation, ingestion ou par voie cutanée (plaie

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

par exemple). Ce phénomène d'incorporation conduit à l'exposition interne [104].

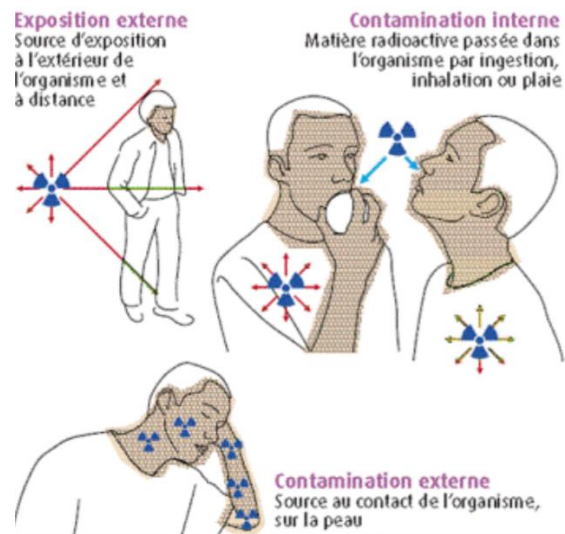


Figure 18 : Les types d'expositions radioactives

(Le démantèlement nucléaire en France, Les effets biologiques de la radioactivité sur l'Homme)

Les dégâts biologiques provoqués par une exposition interne ou externe sont de même nature. Lors d'une contamination interne, les caractéristiques physico-chimiques du radionucléide déterminent le tissu biologique sur lequel il se fixe. De sa période biologique (différente de sa période radioactive) dépend son élimination après métabolisation. La période effective (T_{eff}) est le temps pendant lequel le radionucléide pourra agir sur l'organisme. Elle est liée à la période radioactive (T_{rad}) et à la période biologique (T_{bio}) par la relation suivante : [104]

$$1/T_{\text{eff}} = 1/T_{\text{rad}} + 1/T_{\text{bio}}$$

a) Protection contre l'exposition externe :

Dans cette partie, nous verrons qu'il existe trois grands principes de protection contre l'exposition externe. Ces concepts qui relèvent surtout du bon sens peuvent trouver une application grâce à l'utilisation de formules de calcul, empiriques ou non. L'objectif présent sera donc d'utiliser la relation adéquate, en fonction de la nature ou de l'énergie du rayonnement étudié et bien entendu d'appliquer ces conclusions afin d'optimiser la protection au niveau du poste de travail.

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

Toute personne soumise à l'action des rayonnements ionisants subit une exposition. Il en existe deux types :

- L'exposition externe résultant de sources radioactives situées en dehors de l'organisme;
- L'exposition interne résultant de sources radioactives situées à l'intérieur de l'organisme (l'exposition interne fera l'objet du chapitre suivant).

L'exposition externe peut être globale si elle concerne l'ensemble de l'organisme de façon homogène, ou partielle si une ou plusieurs parties ou organes sont exposés. Nous appellerons exposition totale la somme des expositions externe et interne.

Enfin, nous pouvons noter dès à présent que l'exposition externe cesse dès que l'utilisateur est suffisamment éloigné des sources radioactives tandis que l'exposition interne dure tant que les sources de rayonnements n'ont pas été évacuées de son organisme.

a.1) Principe de la protection de l'exposition externe :

La dose absorbée D reçue par une personne à un poste de travail est le produit du débit de dose absorbée par le temps de présence. Cette relation est également valable pour la dose équivalente.

Il importera en radioprotection que cette dose soit la plus faible possible, compte tenu du coût de la protection à mettre en œuvre. Pour cela, nous pourrions :

- Soit réduire le temps d'exposition;
- Soit réduire le débit de dose absorbée.

Si la réduction du temps d'exposition est un paramètre qui apparaît comme évident, la réduction du débit de dose absorbée se conçoit d'après la définition de la dose absorbée : pour des rayonnements ionisants de même nature et de même énergie, la dose absorbée en un point est proportionnelle au nombre de particules ou de rayons qui pénètrent dans l'élément de masse considéré. Il en résulte que le débit de dose absorbée est proportionnel au nombre de particules ou de rayons qui entrent dans cet élément de masse par unité de temps, donc qu'il est proportionnel à l'activité de la

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

source. Pour réduire ce nombre, outre la diminution des quantités de radionucléides manipulées, nous pourrions utiliser deux moyens :

- Soit augmenter la distance entre la source et l'opérateur;
- Soit interposer un écran entre la source et l'opérateur.

Ainsi les trois grands principes de protection contre l'exposition externe sont souvent résumés de la façon suivante : [101] [104] [111]

- Temps;
- Distance;
- Écran (Figure19).

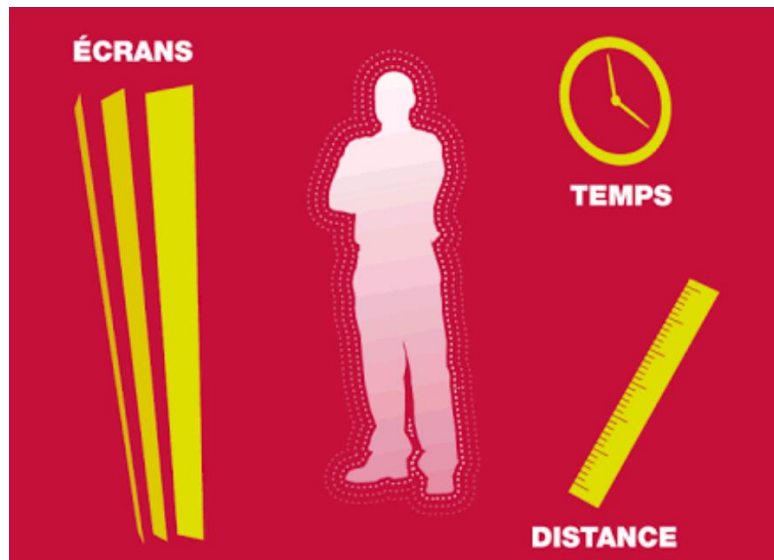


Figure 19 : Les règles de base de radioprotection

(La radioactivité de Homer à Oppenheimer disponible sur : http://www.andra.fr/laradioactivite/que_risque_t_on/les-trois-boucliers)

a.2) Réduction du temps d'exposition :

Les mesures à mettre en œuvre sont des mesures de bon sens. Elles peuvent être résumées comme suit : [101] [104]

- Préparer soigneusement le travail à effectuer :
- ✓ Réunir tout le matériel nécessaire à la manipulation et le réserver à cette tâche, c'est-à-dire ne pas l'utiliser pour une autre manipulation surtout si celle-ci se fait «à froid» (sans utilisation de rayonnements ionisants);
- ✓ Utiliser des matériels adaptés et performants;

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

- ✓ Effectuer une répétition en simulation pour vérifier toute la manipulation : nous parlerons d'essai «à blanc»;
- Prendre en compte les expériences acquises dans les manipulations antérieures;
- Si nécessaire, partager le temps d'intervention entre plusieurs personnes.

Il est à noter que les moyens de réduction du temps d'exposition ne peuvent se concevoir que dans une optique globale de radioprotection. En effet, ces mesures peuvent interférer sur la réduction du débit de dose avec la distance et/ou avec les écrans. Par exemple, une manipulation donnée réalisée sans utilisation d'écrans de protection peut être intéressante du point de vue de la réduction du temps d'exposition mais pas de celui de la réduction du débit de dose absorbée, et probablement pas non plus au niveau de l'exposition du manipulateur.

a.3) Réduction du débit de dose absorbée :

a.3.1) Variation de débit de dose avec la distance :

La distance est un moyen de protection efficace en cas d'utilisation de rayonnements présentant un risque en exposition externe : rayonnements électromagnétiques de type γ et X, électrons d'énergie supérieure à 100 keV et neutrons.

Les électrons d'énergie inférieure à 100 keV et les particules α ne présentent pas de risque en exposition externe car ils sont incapables de transférer de l'énergie au-delà de la couche morte de la peau et donc d'atteindre la couche basale de l'épiderme.

a.3.2) Protection par écrans :

La nature et l'épaisseur de l'écran à mettre en place dépendent de différents facteurs :

- Le type et l'énergie du (des) rayonnement(s);
- L'activité de la source;
- La valeur jusqu'à laquelle l'exposition doit être abaissée (cas des rayonnements électromagnétiques).

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

Certains types de rayonnements particuliers ne justifient pas l'utilisation d'écrans car ils n'induisent pas de risque en exposition externe : le cas des particules α qui ont un parcours très faible dans les tissus biologiques (quelques dizaines de micromètres) ce qui est inférieur à l'épaisseur constituée par les cellules mortes de l'épiderme. Les rayonnements électroniques d'énergies inférieures à 100 keV tels que le tritium ($E_{\beta\text{max}} = 19 \text{ keV}$) sont également arrêtés par les cellules mortes et ne nécessitent donc pas non plus l'interposition d'écran. Donc on utilise les écrans sauf pour les rayonnements électromagnétiques, des particules β d'énergies supérieures à 100 keV et des neutrons.

b) Protection contre l'exposition interne :

b.1) Différents types de contamination :

b.1.1) Contamination de l'environnement :

La contamination de l'environnement de travail est en général le type le plus fréquent de contamination que la personne compétente en radioprotection doit gérer. Dans cette optique, une attention particulière doit être portée aux sources constituées de radionucléides à courtes périodes, ayant des activités massiques très élevées. Dans ce cas en effet, la dissémination d'une infime partie d'une telle source peut mettre en jeu des activités très importantes. Une contamination de l'environnement sera dite surfacique ou atmosphérique selon la nature du milieu ou du support contaminé [101].

b.1.2) Contamination corporelle :

La contamination corporelle est dite externe lorsque la substance radioactive est déposée sur la peau, les cheveux. Elle est dite interne lorsque la substance radioactive est inhalée, ingérée ou migre à travers la peau, que cette dernière soit lésée ou non [101].

b.2) Moyens de protection contre la contamination :

b.2.1) Cas de contamination atmosphérique :

(i) Confinement de la source :

Les produits volatils doivent bien sûr être confinés pour ne pas entraîner d'aérocontaminations. Ce confinement est réalisé en travaillant, soit sous une hotte ventilée, soit dans une boîte à gants. Une hotte ventilée est une enceinte disposant

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

d'un panneau vitré muni d'ouvertures permettant de passer les bras et d'y travailler. Le confinement est de type dynamique : une aspiration correctement placée assure un courant d'air permanent de l'extérieur vers l'intérieur de la hotte; l'efficacité du confinement est directement liée à la vitesse de l'air au niveau des ouvertures. On considère qu'une vitesse de $0,5 \text{ m.s}^{-1}$ (appelée vitesse de sécurité) permet de maintenir le confinement pour des produits peu volatils. Pour l'iode et le tritium, une vitesse d'au moins $1,2 \text{ m.s}^{-1}$ est nécessaire.

En sortie de hotte, l'air contaminé est filtré avant rejet dans l'environnement.

En présence d'une source très active constituée d'une substance volatile à fort coefficient de diffusion, il faut avoir recours à une boîte à gants. C'est une enceinte étanche, transparente, disposant de trous munis de gants permettant la manipulation à l'intérieur. Le confinement est de type statique.

En raison des défauts d'étanchéité possibles, créés par exemple par les passages normalement étanches de fluides (air comprimé, eau, électricité...), du risque de déchirement d'un gant... il est adjoint un confinement dynamique dont le rôle est double :

- Assurer en fonctionnement normal grâce à une entrée d'air calibrée une petite dépression (de l'ordre de 5 daPa ou 5 mm CE), donc imposer un passage de l'air depuis l'extérieur vers l'intérieur au niveau des défauts d'étanchéité. Le renouvellement de l'atmosphère de la boîte étant faible, le peu de courants d'air évite d'activer la mise en suspension dans l'air des produits et leur transfert dans le filtre de sortie ;
- Permettre en cas de rupture d'un gant, un débit d'air suffisant au niveau de l'ouverture créée accidentellement.

Si le risque d'exposition externe est élevé, la boîte à gants sera équipée de protections biologiques pouvant être importantes : pinces à distances, télémanipulateurs, enceinte en verre plombé. Cela devient alors une enceinte blindée et de tels équipements sont essentiellement utilisés dans les installations nucléaires de base. Les bâtiments abritant ces installations font l'objet d'une ventilation générale, assurant une dépression des locaux par rapport à l'extérieur et éventuellement un

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

gradient de pressions variant en raison inverse du risque. Après filtration, l'air est rejeté à l'extérieur [101].

(ii) Appareils de protection des voies respiratoires :

Les moyens de protection individuels sont souvent utilisés de manière préventive et en cas d'accident. Ils permettent de quitter les lieux, de réaliser des interventions de sauvegarde, ou bien d'exécuter des travaux de première urgence. Deux catégories d'appareils de protection existent : [101]

- Les masques respiratoires filtrants pour lesquels l'air respiré est l'air ambiant après filtration adéquate. La phase d'inspiration mettant en dépression le couvre face, ceux-ci ne peuvent être utilisés que dans le cas de contaminations atmosphériques de faible niveau;
- Les masques respiratoires isolants, à adduction d'air pour lesquels l'air respiré provient soit d'une bouteille, et cela permet une autonomie de déplacement totale mais une durée d'utilisation limitée, soit d'une borne distribuant de l'air comprimé respirable.

b.2.2) Cas de la contamination corporelle externe :

Les gants sont obligatoires en cas de manipulation de sources dispersables. Leur choix est important; tous les modèles de gants « latex » ne constituent pas une barrière de même efficacité, encore moins les gants en coton. Une paire de gants portée une fois ne doit pas être réutilisée. Il existe une technique permettant de retirer des gants souillés sans risquer de se contaminer la peau. La séquence de gestes à effectuer pour atteindre cet objectif est représentée. Cette méthode est utilisée dans d'autres domaines, notamment médical, elle évite le transfert de contamination d'un gant sur l'autre (Figure20).



Figure 20 : Méthode de retrait des gants

(Christine Jimonet et Henri Métivier . principes de radioprotection-réglementation.EDP sciences. France 2007)

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

Une coiffe et un protège-visage peuvent, dans certaines circonstances, être utilisés pour éviter tout risque de contamination du visage ou des cheveux.

Les autres pièces vestimentaires de travail, telles que la blouse ou les surchaussures ne sont pas des moyens de protection contre la contamination corporelle; elles ont pour but d'éviter de contaminer les vêtements civils et d'éliminer ainsi tout risque de propagation de la contamination en des lieux autres que les locaux où sont manipulées les substances radioactives.

Cependant, une contamination des vêtements peut être considérée comme une contamination corporelle externe. Dans les installations nucléaires, des combinaisons et chaussures constituent les vêtements de travail obligatoires et permettent la protection contre la contamination corporelle.

Des équipements de protection individuels, tels que des tenues spécifiques associées pour une protection supplémentaire à des tenues ventilées, sont parfois utilisés.

III. Circuit des MRP et radioprotection :

A. Nature de risque dans la gestion des MRP :

La radiopharmacie est une activité de pharmacie hospitalière consacrée à la préparation, au contrôle et à la dispensation des médicaments radiopharmaceutiques (MRP) utilisés dans les services de médecine nucléaire. Cette activité est placée sous la responsabilité d'un radiopharmacien qui assure les missions suivantes :

- La gestion, et l'approvisionnement et la détention des produits radiopharmaceutiques (PRP) : MRP, trousse, générateurs et précurseurs ;
- La préparation des MRP.
- Le contrôle des PRP, des équipements et des locaux ;

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

- La dispensation nominative des MRP.
- La gestion des déchets radioactifs ;
- La traçabilité des MRP.

La préparation des MRP fait appel à l'utilisation de sources radioactives, ce qui implique la mise en œuvre de mesures de radioprotection au sein de l'unité de radiopharmacie. S'agissant de sources non scellés, les personnels de radiopharmacie sont soumis non seulement à l'exposition externe, mais également au risque de contamination radioactive, externe et interne [112].

En radiopharmacie, l'exposition externe est très souvent limitée, avec une exposition principale des mains et des doigts des opérateurs au cours de la manipulation des produits radiopharmaceutiques. Il peut arriver parfois que l'exposition soit plus étendue (par exemple' exposition corps-entier lors de la réception et de l'installation des générateurs de Technétium [113].

La contamination radioactive peut être externe, par dépôt de corps radioactifs sur la peau, ou interne par pénétration dans l'organisme (par inhalation, ingestion ou par une plaie ouverte contaminée). Ce risque de contamination survient au cours de la manipulation d'un produit radiopharmaceutique (par exemple, risque d'inhalation d'iode 123), ou en cas de contact avec du matériel contaminé. Ce risque reste néanmoins très faible dans les conditions normales de travail.

La médecine nucléaire fait appel à des radionucléides émetteurs de rayonnement différents selon qu'ils sont utilisés à visée diagnostique ou thérapeutique. Les émetteurs bêta moins impliquent la mise en œuvre de moyens de radioprotection différents, adaptés au radionucléide manipulé [114].

Il appartient donc au radiopharmacien, garant de la qualité pharmaceutique des MRP, de s'assurer que les mesures de radioprotection sont compatibles avec un respect strict des règles d'asepsie, permettant de garantir la stérilité médicament à injecter au patient.

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

B. Moyens de radioprotection en radiopharmacie :

Les mesures de radioprotection à suivre en radiopharmacie découlent des règles générales de radioprotection à mettre en œuvre lors de toute manipulation de source radioactive non scellé en zone contrôlée.

En plus de ce qui était rapporté, des règles élémentaires de manipulation s'ajoutent pour permettre de limiter l'exposition et la contamination externe :

- Séparer le matériel potentiellement contaminé et les PRP de ce qui ne l'est pas ;
- Identifier tout PRP avec le trèfle normalisé ;
- Avant manipulation, protéger la surface de travail par une feuille de papier absorbant sur la face supérieure et imperméable sur la face inférieure, la changer régulièrement et à la moindre suspicion de contamination ;
- En fin de travail, vérifier l'absence de contamination, notamment du matériel utilisé, des plans de travail et de toute surface potentiellement contaminée (poignée de porte, clavier d'ordinateur, interphone...);
- En sortie de zone contrôlée, vérifier l'absence de contamination de ses mains et de ses pieds. L'application de toutes les règles de prévention de la contamination radioactive est par ailleurs facilitée par un aménagement particulier des locaux.

L'individualisation et l'identification des locaux, leur regroupement en un seul endroit et leur hiérarchisation par activités décroissantes permettent ainsi de les séparer des autres locaux et de délimiter facilement une zone contrôlée. Le renouvellement d'air (au minimum dix volumes par heure pour le local de préparation) et la ventilation en dépression de la zone contrôlée, indépendante de celle du reste du bâtiment, permettent d'entraîner les substances gazeuses ou volatiles, de les piéger dans des filtres et d'empêcher un recyclage de l'air vicié.

En outre, les sols, murs et surfaces de travail doivent être lisses, sans angles, imperméables et sans joints, ce qui facilite non seulement la décontamination, mais aussi les procédures de nettoyage indispensables à l'obtention du niveau d'hygiène requis pour la préparation de médicaments injectables.

✚ Tenue de travail en radiopharmacie : [115]

Les règles d'habillement et d'hygiène permettent à la fois d'assurer une mesure préventive efficace contre la contamination cutanée et également d'atteindre le niveau de propreté requis pour la préparation de médicaments injectables stériles. Il convient ainsi de : (Figure21)

- Porter des vêtements de travail à manche longue ;
- Revêtir des couvre-chaussures, une charlotte et un masque le cas échéant ;
- Mettre des gants avant toute manipulation potentiellement contaminante.



Figure 21 : Opérateur en tenue de travail réalisant une préparation

(O.Aupée et al, aspects pratiques de radioprotection en radiopharmacie, France 2009)

C. Radioprotection et gestion des MRPS :

1. Réception des produits radiopharmaceutiques :

Avant la réception les MRP sont acheminés du site de production vers le site utilisation, un indice de transport défini le type de produit par un débit de dose à 1 mètre :

Indice de transport = débit maximum de dose (mSv/hr) à 1 mètre de la surface du colis $\times 100$.

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

Selon l'indice de transport, on définit trois groupes de colis :

- Colis de catégorie I - Etiquette blanche : Le débit de dose est inférieur à 0.005 mSv/hr à la surface du colis, l'indice de transport peut être 0
- Colis de catégorie II- jaune : Le débit de dose est entre 0.005mSv/hr et 0.5 mSv/hr à la surface du colis, l'indice de transport est compris entre 0 et 1
- Colis de catégorie III-jaune : Le débit de dose est entre 0.5mSv/hr et 2mSv/hr à la surface de colis, l'indice de transport est compris entre 1 et 10.

Lors de la réception, même si les PRP peuvent présenter de fortes activités de radioactivité, le risque d'exposition est largement limité grâce au conditionnement blindé adapté. Un contrôle visuel des colis doit être réalisé pour rechercher des traces de fuite ou un endommagement de l'emballage. En cas d'anomalie, le débit de dose à la surface des colis est à contrôler (débit de dose inférieur à 2mSv/h au contact pour les colis les plus actifs), et l'absence d'une contamination de surface est vérifiée. Par ailleurs, afin de prévenir toute contamination cutanée, le port des gants est obligatoire lors de l'ouverture des colis. Lors de la réception des générateurs de Technétium 99m (^{99m}Tc), il est recommandé d'utiliser un chariot pour le transport depuis le local de réception vers le local de préparation (Figure22), afin d'augmenter la distance entre l'opérateur et le colis. Le port du tablier de plomb est préconisé lors de ce transport et de l'installation du générateur dans l'enceinte blindée [115].



Figure 22 : Chariot de transport et un opérateur vêtu d'un tablier plombé réceptionnant un générateur

(O.Aupée et al, aspects pratiques de radioprotection en radiopharmacie, France 2009)

2. Préparation des médicaments radiopharmaceutiques :

La préparation des MRP met en jeu deux catégories de matières premières : le radionucléide et la trousse.

Les opérateurs de préparation sont réalisés en prenant en compte les principes décrits précédemment relatifs à la radioprotection contre l'exposition (écran – temps – distance) et la contamination.

Pour les applications diagnostiques de la médecine nucléaire (scintigraphie et tomographie par émission de positons), les émetteurs gamma et les émetteurs d'un rayonnement photonique qui peut être atténué par des éléments lourds (plomb ou tungstène généralement).

Ainsi, la préparation des MRP est réalisée dans une boîte à gants blindée « enceinte blindée », afin de limiter l'exposition externe et en dépression sous filtres afin d'éviter toute contamination des personnels et des locaux. Tous les équipements présents dans l'enceinte.

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

Lors de la préparation, tous les flacons destinés à contenir une solution radioactive et toutes les seringues nécessaires au prélèvement seront préalablement placés dans des protections adaptées au type de rayonnement. On utilisera ainsi des protège-flacons et des protège-seringues en plomb ou en tungstène, généralement équipés de fenêtre en verre au plomb afin de visualiser le volume prélevé dans la seringue ou dans le flacon (Figure23). L'épaisseur de la protection en plomb ou en tungstène est fonction de l'énergie du rayonnement. Ainsi, les enceintes dédiées aux émetteurs de positons, dont les photons d'annihilation sont très énergétiques (511keV), ont une épaisseur de plomb plus importante que les enceintes dédiées aux émetteurs de photons gamma de plus basses énergies (généralement 6mm de plomb pour les photons de basse énergie et 40mm pour les émetteurs de positons). De même, la radiopharmacie est équipée de protège-flacons et protège-seringues d'épaisseur différente pour les émetteurs de positons et pour les émetteurs gamma de plus faible énergie.

Si les applications diagnostiques de la médecine nucléaire représentent l'essentiel de son activité, il existe également des applications thérapeutiques qui font appel à des radioéléments émetteurs β^- , du fait du faible parcours de la particule β^- dans la matière et de son action destructrice pour les tissus. Pour se protéger de ce rayonnement particulaire, on utilise des protège-flacons et protège-seringues généralement en plexiglas ou autre matériau léger, afin d'éviter l'apparition de rayonnement X de freinage des β^- dans un matériau lourd.

Lors de la manipulation des flacons hors de leur protection plombée, par exemple lors de la mesure de l'activité dans l'activimètre, il ne faut jamais tenir le flacon à mains nues et toujours utiliser une pince (Figure24), de manière à augmenter la distance entre la source et l'opérateur et ainsi diminuer l'exposition externe. Enfin, une organisation optimisée permet de diminuer le temps de préparation et donc de réduire le temps d'exposition aux rayonnements. Ce point est particulièrement important lors de la formation de nouveaux opérateurs, chez qui un entraînement à blanc avec des solutions non radioactives permet une familiarisation avec les techniques de préparation radiopharmaceutique [115].



Figure 23 : Protège-seringues et protège-flacons adaptés aux énergies des émetteurs

(O.Aupée et al, aspects pratiques de radioprotection en radiopharmacie, France 2009)



Figure 24 : Utilisation d'une pince de manipulation à distance

(O.Aupée et al, aspects pratiques de radioprotection en radiopharmacie, France 2009)

3. Le contrôle de qualité :

Avant l'administration au patient un Contrôles des préparations radiopharmaceutiques : est nécessaire « chapitre III ».

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

Le contrôle des préparations radiopharmaceutiques comprend des contrôles galéniques (aspect, taille des particules), physique (mesure de l'activité, identification des radionucléides, pureté radionucléidique), chimiques (pH, pureté chimique, pureté radiochimique) et bactériologiques.

Les règles de radioprotection décrites précédemment s'appliquent aussi au cours du QC (Figure25).

Exemple : Lorsque l'organisation des locaux le permet, la seringue contenant la préparation à contrôler est transférée du local de préparation au local de contrôle par un guichet tansmural. A défaut, la seringue est apportée au local de contrôle dans un conteneur de transport blindé (valisette blindée).



Figure 25 : Opérateur contrôlant la pureté radiochimique d'un PRP derrière un écran blindé

(O.Aupée et al, aspects pratiques de radioprotection en radiopharmacie, France 2009)

4. Administration et dispensation des doses :

Chaque seringue contenant la préparation à administrer est placée dans une protection blindée (protège-seringue en plomb, tungstène,... , selon le rayonnement émis) (Figure26).

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

Des conteneurs de transport blindés (valisette ou chariot de transport blindé) sont utilisés pour le transfert des doses du local de préparation à la salle d'injection, en utilisant si possible un système de guichet tansmural (Figure27).

La commercialisation d'automates de distribution des MRP commence à se développer. Leur utilisation concourt à limiter l'exposition des personnels.



Figure 26 : Seringue nominative contenant la dose à administrer au patient

(O.Aupée et al, aspects pratiques de radioprotection en radiopharmacie, France 2009)



Figure 27 : Guichet tansmural

(O.Aupée et al, aspects pratiques de radioprotection en radiopharmacie, France 2009)

5. Conduire à tenir en cas d'incident :

a) Contamination de surface :

Face à une contamination de surface, il faut identifier et délimiter la zone contaminée, puis effectuer une décontamination de cette zone en suivant les étapes suivantes :

- Se couvrir d'une blouse jetable et de sur-chaussures pour éviter la contamination de ses propres effets ;

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

- Nettoyé avec une compresse imbibée de décontaminant, de la périphérie vers le centre de la contamination, en changeant fréquemment de compresses ;
- Rincer abondamment afin d'éliminer la radioactivité séquestrée ;
- Plusieurs gammes de produits décontaminants sont disponibles sur le marché comprenant chacune des solutions adaptées aux différents types de contamination (sols, surfaces, matériels). Les principes actifs de ces décontaminants sont le plus souvent des micelles qui permettent de piéger les isotopes radioactifs. Un rinçage abondant du matériel permet alors d'éliminer la radioactivité séquestrée.

b) Contamination humaine :

En cas de contamination cutanée, la décontamination est réalisée le plus rapidement possible pour limiter l'absorption transcutanée. Si la contamination est localisée, la partie contaminée est lavée soigneusement à l'eau du robinet et au savon, puis rincée abondamment.

Si la contamination est plus étendue, les mesures suivantes doivent être mises en œuvre :

- Recueillir les vêtements dans un sac plastique ;
- Prendre une douche et se nettoyer au savon, en protégeant les yeux, la bouche, les narines, les conduits auditifs, ainsi que toute plaie non contaminée;
- Sécher et contrôler le niveau de contamination résiduel;
- Renouveler la décontamination si besoin ;
- Se revêtir avec des vêtements propres.

En cas de plaie bénigne contaminée, la faire saigner abondamment, la rincer, la désinfecter et y appliquer un pansement stérile. L'irrigation de la plaie avec une ampoule de diéthylène-triamine penta-acétate (DTPA) peut également être envisagée afin de séquestrer le ^{99m}Tc par chélation et de favoriser son élimination lors du rinçage. Dans tous les cas de contamination cutanée, il faut veiller à ne jamais transformer une contamination localisée en une contamination plus étendue, et une contamination externe en une contamination interne par un nettoyage cutané trop énergique.

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

En raison de leur corrosivité, les produits décontaminants dédiés à la décontamination des surfaces ou du matériel ne doivent pas être utilisés pour la décontamination cutanée. En revanche, les savons de décontaminants développés par certains fabricants peuvent être employés en complément ou à la place du lavage à l'eau savonneuse.

Une contamination interne impose une consultation auprès du médecin du travail. Deux techniques d'intervention sont possibles, à condition d'être mises en œuvre dans des délais brefs après l'accident :

- Saturer l'organe-cible par un isotope stable (par exemple, administration d'iode stable sous forme d'iodure de potassium en cas d'incorporation d'iode radioactif) ;

Enfin, les personnels affectés en radiopharmacie doivent faire l'objet d'une surveillance médicale renforcée [116]. Elle comprend une visite d'aptitude au moins annuelle qui statue sur l'absence de contre-indication médicale aux travaux sous rayonnements ionisants, en fonction de l'étude de poste réalisée par PCR et des résultats de la surveillance dosimétrique et/ou radio-toxicologique (Figure 28).



Figure 28 : Appareil du contrôle de la contamination « mains et pieds »

(O.Aupée et al, aspects pratiques de radioprotection en radiopharmacie, France 2009)

IV. Gestion de déchets radioactifs :

Les déchets radioactifs doivent être séparés des autres déchets hospitaliers. Ils sont triés en différentes catégories selon leur nature (liquides, solides, gaz, aiguilles...), et en différents types selon la période radioactive des radioéléments qu'ils contiennent [109] [110].

Leur particularité tient au fait qu'ils contiennent des éléments dont la radioactivité est trop importante pour autoriser leur rejet dans l'environnement. Le risque qu'ils peuvent présenter pour l'Homme et l'environnement a conduit à la mise en place d'une gestion particulière et très contrôlée de leur devenir»). Les déchets radioactifs sont essentiellement produits dans le cadre d'activités nucléaires.

A. Principe de gestion :

En raison de problèmes pratiques et économiques, il est important de gérer soi-même ses déchets avec un maximum d'efficacité. Pour optimiser la gestion il faut avoir des groupes homogènes au niveau de la période physique afin de limiter au maximum le temps de stockage pour décroissance.

Le temps de stockage sera calculé à partir du radionucléide le plus pénalisant du groupe à savoir celui qui a la période la plus longue. Si au sein d'un même groupe, sont mélangés des radionucléides de période très différente c'est l'ensemble des déchets du groupe qui doit être stocké alors qu'un tri préalable aurait permis d'en éliminer une partie séparément. Cette notion est importante car il faut garder à l'esprit que la majorité des déchets de médecine nucléaire sont des DASRI et qui faut les éliminer au plus vite.

A l'échelle d'un établissement, il faut mettre en place un plan de gestion des déchets (décision n° 2008-DC-0095 du janvier 2008 et arrêté du 23 juillet 2008). Si plusieurs titulaires d'une autorisation ou déclarations produisent des effluents ou des déchets contaminés, un plan de gestion doit être établi à l'échelle de l'établissement sous la responsabilité du chef d'établissement. Le plan précise les responsabilités respectives des différents titulaires ou déclarants.

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

Lorsque plusieurs établissements sont sur un même site et utilisent des moyens communs, une convention doit être établie entre les différents établissements et celle-ci doit préciser les responsabilités de chacun en ce qui concerne la gestion des effluents et déchets contaminés.

Comme il est primordial de bien repérer les produits radioactifs, il est également très important d'éliminer scrupuleusement tout signe de radioactivité quand ceux-ci ne le sont plus ou que les emballages sont vides. De nombreuses alertes se produisent suite à la découverte d'emballages vides sur lesquels on a oublié d'enlever l'étiquette du risque radiologique. [99]

B. Classification des déchets radioactifs :

Les déchets radioactifs ne sont pas tous identiques suivant la nature des rayonnements qu'ils émettent (alpha, bêta, gamma, X et neutrons) et l'intensité de ces derniers. D'autre part, la durée pendant laquelle ils sont radioactifs varie en fonction de la période des radionucléides qu'ils contiennent. On distingue ainsi les déchets radioactifs à vie courte, dont la durée de vie est inférieure à 300 ans des déchets radioactifs à vie longue, dont la période dépasse 300 ans et qui peut aller jusqu'à des milliers, voire pour certains des millions d'années. C'est en fonction de ces deux caractéristiques : intensité des rayonnements et période, que sont classés et gérés les déchets. Il existe ainsi quatre grandes familles de déchets radioactifs :

- Les déchets très faiblement radioactifs qui proviennent principalement du démantèlement des installations nucléaires ou des sites industriels utilisant, dans le cadre de leur production, des substances faiblement radioactives. Il s'agit, par exemple, de bétons, gravats, plastiques et ferrailles;
- Les déchets faiblement ou moyennement radioactifs de période courte, qui représentent près de 90 % de l'ensemble des déchets radioactifs. Il s'agit pour l'essentiel de déchets provenant du fonctionnement courant des installations nucléaires (objets contaminés : gants, filtres, résines, etc.), des laboratoires de recherche et de divers utilisateurs de radioéléments (hôpitaux, laboratoires d'analyse, industries minière, agroalimentaire, métallurgique...);
- Les déchets faiblement radioactifs de période longue, correspondant essentiellement aux déchets radifères taux déchets graphites. Les déchets

radifères sont des déchets minéraux, issus principalement du traitement du minerai d'uranium, du démontage et de la récupération d'objets contenant du radium (notamment des anciens paratonnerres). Les déchets graphites proviennent des premières centrales nucléaires électriques françaises, les réacteurs nucléaires dits «uranium naturel-graphite-gaz» ou « UNGG», et sont constitués principalement des chemises de graphite qui entouraient les éléments combustibles des réacteurs;

- Les déchets moyennement et hautement radioactifs de période longue, qui contiennent des radionucléides dont la décroissance radioactive peut s'étendre sur plusieurs centaines, voire milliers ou millions d'années. Ils proviennent des usines de fabrication des combustibles nucléaires, des centres de recherche et des usines de traitement des combustibles usés issus des centrales nucléaires. Si ce type de déchet contient 95 % de la radioactivité totale, il ne constitue que 3 % du volume des déchets radioactifs en France (soit 10 grammes par an et par habitant) [101].

C. Principe de sûreté et de confinement :

La matière contenue dans les déchets doit être isolée et confinée de telle sorte que le retour de la radioactivité vers la biosphère entraîne pour les populations concernées une exposition aussi faible que raisonnablement possible et impérativement inférieure aux normes publiques. Pour cela et comme pour les autres déchets, leur volume est tout d'abord réduit. Ils sont donc compactés, incinérés ou découpés puis conditionnés pour constituer des « colis » transportables et prêts à être entreposés ou stockés. Un « colis » de déchets se compose en général de trois éléments : les déchets eux-mêmes, le matériau (matrice) de confinement, ou enrobage, qui stabilise et rend les déchets inertes et le conteneur ou emballage (fût, caisson métallique ou béton). En volume, un colis de déchets est composé en moyenne de 15 % de déchets et de 85 % d'enrobage et d'emballage. Le confinement sera donc réalisé par un ensemble de barrières successives :

- Le conditionnement;
- Les matériaux de remplissage;
- Le milieu d'accueil.

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

Le conditionnement devra assurer une bonne résistance à l'attaque par l'eau, une bonne résistance mécanique et thermique, en particulier pour les déchets stockés en profondeur qui seront soumis à des pressions élevées.

Après dépôt des colis dans un emplacement de stockage, la procédure de fermeture définitive met en œuvre des matériaux de remplissage des cavités, qu'il s'agisse d'un stockage en surface ou en profondeur, ils participent à la sûreté du système. Leur fonction principale est d'isoler les colis conditionnés :

- En empêchant l'intrusion d'eau, principal vecteur de la radioactivité;
- En agissant également par des mécanismes de rétention physicochimique.

Le milieu d'accueil est la dernière barrière avant le retour des matériaux radioactifs dans l'environnement. Plusieurs types de formations géologiques peuvent être envisagés :

- Les formations salines profondes, attestant d'une zone géologique exempte d'intrusion d'eau;
- Les formations argileuses, elles permettent de contrôler la perméabilité du terrain, et de mettre à profit les capacités de rétention physicochimique de ce type de formation;
- Les terrains granitiques profonds, dans la mesure où ils sont situés en zone non fissurée, les mouvements hydrogéologiques sont particulièrement faibles.

Le choix entre ces différents types de formations géologiques ne peut être fait qu'à la suite d'études et d'explorations sur le terrain [101].

D. Stockage des déchets radioactifs :

Les déchets radioactifs sont stockés dans un local à accès restreint (Figure 29), identifié selon les normes. Ce local doit comporter une ventilation adéquate, et peut être muni de murs de béton. Il peut aussi comporter des armoires ou des étagères, pour un stockage plus efficace.

La quantité de radioactivité des déchets doit être mesurée régulièrement avec un compteur Geiger, sous la responsabilité d'une personne compétant en radioprotection. Si la quantité de radioactivité est sous la limite d'évacuation du radio-isotope, le

CHAPITRE IV : RADIOPROTECTION

déchets peut être traité comme un déchet général ou biomédical. Si le déchet est au-dessus de la limite d'évacuation, il doit être entreposé dans une salle de décroissance de l'établissement pour diminuer la quantité de radioactivité, ou être envoyé à une entreprise de traitement spécialisée.

La période de décroissance (entreposage) nécessaire pour atteindre la limite d'évacuation sera déterminée à partir de la quantité initiale de radioactivité du déchet et la demi-vie du radio-isotope (temps requis pour que la quantité de radioactivité diminue de moitié). Une étiquette comportant le mois et l'année de la fin de cette période sera ensuite apposée au contenant. À noter que certaines substances peuvent prendre plusieurs jours avant d'atteindre la limite d'évacuation du radio-isotope [110].



Figure 29 : Salle de décroissance de déchets radioactifs

(Guide de gestion de déchets du réseau de la santé et des services sociaux, Québec 2017 disponible sur : msss.gouv.qc.ca)

PARTIE PRATIQUE

I. Objectif:

A. Objectif primaire :

-Evaluer la gestion des produits radiopharmaceutiques au service de médecine nucléaire au CHU de Tlemcen.

B. Objectif secondaire :

-Instaurer le contrôle de qualité des radiopharmaceutiques.

-Evaluer les mesures de radioprotection au cours de préparation des radiopharmaceutiques.

II. Type d'étude:

L'étude réalisée est une étude prospective descriptive monocentrique de la gestion des produits radiopharmaceutiques utilisées au service de médecine nucléaire, CHU de Tlemcen durant une période de 09 mois entre Septembre 2016 et Mai 2017.

Dans le cadre de la gestion des radiopharmaceutiques, nous avons réalisé notre travail sur trois axes :

- Le premier, décrit le circuit du produit radiopharmaceutique dès la réception jusqu'à son administration ;
- Le second, porte sur le contrôle de qualités des médicaments radiopharmaceutiques, ce dernier comporte :
- Le contrôle microbiologique des équipements et les locaux de préparation des radiopharmaceutiques ;

La partie pratique

- Le contrôle de qualité des médicaments radiopharmaceutiques (contrôle des caractères organoleptiques, la pureté radiochimique des MRP, le dosage d'Aluminium dans l'éluât de Tc) ;
- Le troisième axe, dans lequel on a entamé la pratique de la radioprotection dans les différentes étapes de gestion des radiopharmaceutiques, il comporte deux parties d'étude :
- Un questionnaire dédié à l'ensemble du personnel pour évaluer leur connaissance en matière de radioprotection ;
- Une étude dosimétrique de profil de poste afin d'évaluer l'exposition du personnel de la catégorie A aux rayonnements ionisants.

III. Analyse statistique :

- Le logiciel SPSS pour l'analyse du questionnaire ;
- Le test statistique ANOVA ;
- La moyenne ;
- Le pourcentage.

IV. La pratique de la gestion des médicaments radiopharmaceutiques au Service de Médecine Nucléaire, CHU Tlemcen :

A. Le circuit des radiopharmaceutiques au sein du service :

1. La commande :

Dans le service de médecine nucléaire de CHU Tlemcen, les commandes des radioéléments artificiels ou de produits en contenant se font d'une manière mensuelle, elles sont rédigées par le responsable de la radiopharmacie et accordées par le chef de service, puis destinées au directeur du CRNA. Elles font l'objet d'un enregistrement obligatoire.

La programmation des commandes de produits sont réalisées en fonction :

- de leur caractère radioactif ou non ;
- du rythme de production et de leur disponibilité ;
- de leur délai de péremption ;
- des conditions de stockage ;
- des stocks existants, pour les trousseaux et tous autres produits non radioactifs ;
- du planning des examens scintigraphiques ;
- des demandes des services cliniques.

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRES D^R T.Damerdji TLEMCEN
Service de Médecine Nucléaire

Chef de service :

REF : 114

TLEMCEN LE 13-02-2017

A MONSIEUR LE DIRECTEUR DU CRNA
A L'ATTENTION DE MADAME F

Madame,

Je vous prie de bien vouloir nous envoyer une commande en
molécule froide NANOCIS (1 boîte) pour la livraison du 21/02/2017.

Bien à vous

Figure 30: Fiche de commande de la molécule froide NANOCIS

(Service de Médecine Nucléaire du CHU Tlemcen)

La partie pratique

2. Le Transport :

Les produits radiopharmaceutiques sont acheminés de l'aéroport « Messali El Hadj » jusqu'au service chaque Mardi sous la responsabilité d'une personne compétente en radioprotection. Ils sont transportés par une ambulance dédiée spécialement à cette mission.

Dès la réception des produits à l'aéroport le PCR, en respectant les règles de radioprotection, se charge du contrôle des emballages et colis, l'étiquetage des emballages et les documents de bord.

En raison de leurs forte activité ; le temps de transport doit être minimisé le plus possible afin de réduire les risques suite à cette forte activité.

3. La Réception :

Dès la réception, on vérifie le débit de dose à l'aide d'un débitmètre portatif, l'absence de contamination des emballages et la correspondance de la commande et le bon de livraison, puis on déconditionne pour placer les radionucléides dans l'enceinte blindée.

Au moment de leurs réception, les sources radioactives ou les générateurs ont des activités importante et leurs placement dans l'enceinte blindée fait partie des gestes à fort risque potentiel d'irradiation si la manipulation n'est pas correctement effectuée.

Pour limiter ce risque on utilise, entre autre, des blouses plombées et une gestuelle rapide et précise.

La réception des produits radioactifs est inventorié informatiquement dans un registre réglementaire « Entrée / Sortie » au niveau de l'unité de la radiopharmacie.

Les bons de livraison doivent mentionner au minimum la date de livraison, le numéro de commande, la nature et l'activité des radionucléides et leurs quantités.

En cas de non-conformité du produit une fiche de réclamation est rédigée par le responsable d'unité de radiopharmacie, et envoyée au fournisseur CNRA.



Figure 31 : La réception des générateurs Mon- Tek/ Monrol et ELUMATIC III

(service de médecine nucléaire du CHU Tlemcen)

La partie pratique

CENTRE DE RECHERCHE NUCLEAIRE D'ALGER
02 Bd Frantz Fanon , Bp 399 Alger Gare
Tel: (02) 71.14.18 Fax: (02) 43.42.80

BON DE LIVRAISON

CODE CLIENT	PERIODE	Date Livraison
MNT	09.2017.P	26/02/2017

N° de Livraison

LIVRE A : SERVICE MEDECINE NUCLEAIRE - C.H.U.TLEMEN
MODE LIVRAISON: LIVRAISON PRODUITS BIOMEDICAUX

N°	Num Commande	Référence Produit	Libellé du Produit	Unité	Qté	Remise %
1	2017B10.0380	TEKCIS 12 BJ	SODIUM MOLYBDATE GENERATEUR 99 M TC 12 GBQ (BJ)	12.000	1	0
2	2017B10.0385	STAMICIS	SISTAMIBI (CARDIOSPECT) STAMICIS 5 FLACONS	0.000	5	0
3	2017B10.0394	1131 IC3 150	SODIUM IODIDE 131I -CAPSULE THERAPY 150MCI	150.000	1	0
4	2017B10.0395	1131 IC3 100	SODIUM IODIDE 131I CAPSULE THERAPY 100 MCI	100.000	9	0
5	2017B10.0401	1131 IC3 010	SODIUM IODIDE CAPSULE THERAPY -10 MCI	10.000	4	0
6	2017B10.0437	IRMA-HCT	CALCITONIN COADET TUBES (1X100)	0.000	1	0

Accusé de Réception

NOM:
Fonction:
Structure:

PRENOM:

CRNA
CACHET-SIGNATURE

Signature Client

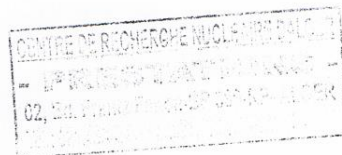


Figure 32 : Bon de livraison des produits radiopharmaceutiques

(Service de Médecine Nucléaire du CHU Tlemcen)

4. La Gestion des stocks :

Le stockage des produits est effectué par le PCR et les préparateurs en radiopharmacie qui sont autorisés à l'entreposage de ces produits, les produits à caractère radioactif sont stockés dès leur réception dans l'enceinte blindée en respectant les mesures de radioprotection, Il faudra aussi veiller à ce que ces substances soient à l'abri du vol et ne constituent pas un risque de contamination en cas d'incendie ou d'inondation. Alors que les produits à caractère non radioactif sont stockés en suivant les recommandations du fournisseur et le résumé des caractéristiques du produit (RCP) dans la radiopharmacie.

Une fiche de stocks est remplie à l'arrivée du produit dans laquelle est mentionnée la date d'entrée, le fournisseur, le numéro de lot, la date de péremption, la quantité entrée, la date de sortie ainsi que le service destinataire, la quantité sortie et la quantité restante en stock.

FICHE DE STOCKS
2017

Nom de l'établissement : CHU Tlemcen
DR. DAMERDJI TIDJANI

DCI :
Dénomination commerciale :
Forme : Dose : Unité des distributions :
Equivalent thérapeutique :
Consommation mensuelle :
Prévision annuelle :

N° CODE EPIPHARM :
Prix moyen :
Stock de sécurité :
Stock d'alerte :
Stock max :

ENTREES				SORTIES				Stock			
Date d'entrée	N° Facture	Fournisseur	Prix	N° Lot	Date péremption	Quantité entrée	Date sortie		Service destinataire	N° bon de commande	Quantité sortie
03/01/21		CHNA				01	03/21	Service		01	01
10/01						01	12/01	"		01	02
17/01		"				01	17/01	"		01	03
24/01		"				01	24/01	"		01	04
31/01		"				01	31/01	"		01	05
02/02		"				01	02/02	"		01	06
11/02		"				01	14/02	"		01	07
21-02		"				01	21/02	"		01	08
28-02		"				01	28/02	"		01	09

Figure 33: Fiche de stocks en radiopharmacie

(Service de Médecine Nucléaire du CHU Tlemcen)

La partie pratique

Après chaque préparation des médicaments radiopharmaceutiques, une fiche de gestion des molécules froides est remplie par le préparateur en radiopharmacie, dans laquelle il doit mentionner la date et l'heure de marquage de la molécule froide, le nombre d'unités utilisées ainsi que le nombre restant.

FICHE DE GESTION DES MOLECULES FROIDES

Date	Heure	produits	Nb de flacon utilisé	N° de la boîte	Nb de flacon restant	Numéro de lot	Date de péremption	Manip
Dimanche 26.02.17	8h00	Stannous	01	05	04	G0035A	03.08.17	BI
	12h00	Stannous	01	05	03			BI
Lundi 27.02.17	8h00	Palmaris (Kéligon)	01	01	01	G0056A	03.03.17	balise
		Rencus	01	04	03	G0016A	12.02.17	SN
Mardi 28.02.17	8h00	Stannous	01	05	02	G0056A	03.03.17	SN
	12:30	STANNICIS	01	05	02			BI
Mercredi 01.03.17	8h00	OSTEOCIS	02	06	00	G008DA	22.06.17	SN
Jeudi	8h00	OSTEOCIS	02	07	03	G008DA	22.06.17	BI
Samedi								

Figure 34: Fiche de gestion des molécules froides

(Service de MN CHU Tlemcen)

5. La préparation des MRP :

Cette étape primordiale transforme le radionucléide en MRP, selon les bonnes pratiques de préparation, destiné à être administré aux patients, elle est réalisée en fonction du type d'examen scintigraphique effectué, elle comprend l'élution du générateur et l'association à un vecteur.

De manière adjacente les règles d'asepsie et de radioprotection sont respectées

Les étapes de préparation sont en effet réalisées dans un souci de bon gestion de la radioactivité, que ce soit dans un but de radioprotection pour ne pas nuire aux préparations elles-mêmes (contamination croisée, contamination des détecteurs).

La partie pratique

Une fois la préparation fini, on aura un MRP prêt à l'emploi avec une activité connue, le plus souvent sous forme injectable et dispensé dans un flacon plombé.

Les étapes de contrôle de qualité des MRP et de validation ne sont pas réalisées au niveau du service en raison du manque des moyens et de local dédié à ces charges.

6. L'Administration des MRP :

Chaque patient qu'il soit hospitalisé ou ambulancier, entrant dans le service afin de recevoir un radiopharmaceutique sera introduit dans une base de donnée informatisée et dans un dossier médical personnel.

Les MRP sont administrés par un manipulateur en imagerie médicale en respectant les bonnes pratiques d'administration, la dose injectée est en fonction du poids du patient.

Après chaque administration, le manipulateur mentionne dans le dossier médical du patient l'heure d'injection, le point d'injection, la dose injectée et le nom de la personne qui a effectué ce geste ainsi qu'un registre d'administration des MRP est rempli par les mêmes informations.

B. Le contrôle de qualité :

1. Le Contrôle microbiologique des surfaces :

En routine, le contrôle microbiologique de surface n'est pas appliqué au niveau du service de médecine nucléaire de Tlemcen.

En utilisant la méthode d'écouvillonnage après le bionettoyage, on a réalisé ce contrôle d'une façon périodique sur six points de prélèvements : plan de travail de l'enceinte blindée A ,plan de travail de l'enceinte blindée B, aiguille du générateur ELUMATIC III, aiguille de générateur Mon-Tek/ Monrol, flacon blindée vide, plateau .

Intérêt de ce contrôle microbiologique des surfaces est de contrôler l'efficacité de bionettoyage et de la désinfection des surfaces, et de dépister des «nids » microbiens (Bactérie, virus, moisissures, etc).

a) Méthodologie:

✓ La technique par écouvillonnage :

La surface est frottée par un écouvillon humide qui est ensuite épuisé dans un milieu de culture par agitation ou directementensemencé sur boîte de Pétri. L'avantage de cette

La partie pratique

technique est qu'elle est facile, efficace et permet de contrôler des surfaces inaccessibles par les méthodes par empreinte. Elle ne permet qu'une analyse qualitative.

Les résultats obtenus sont comparés aux recommandations préconisées par la société française de radiopharmacie (SOFRA) et les bonnes pratiques de préparation BPP.

b) Matériel :

- l'eau physiologique stérile ;
- les écouvillons ;
- les boîtes Pétri et gélose nutritive ;
- étuve ;
- pour l'identification des germes :
 - La galerie biochimique et l'antibiogramme par méthode automatisé.
 - Test d'oxydase et Test de catalase.

c) Mode opératoire :

c.1) La mise en culture :

- Imbiber l'écouvillon dans l'eau physiologique stérile pour l'humidifier.
- Effectuer des stries parallèles rapprochées sur la surface définie tout en tournant l'écouvillon.
- Répéter le prélèvement sur la même surface en effectuant les stries dans le sens perpendiculaire au précédent
- l'acheminement des prélèvements au service de microbiologie.
- ensemercer l'échantillon sur boîte de Pétri en utilisant la technique des stries. Elle permet d'obtenir des colonies pures et isolés les unes des autres. Cela vous permettra ainsi de déterminer les différentes bactéries présentes dans l'échantillon analysé.

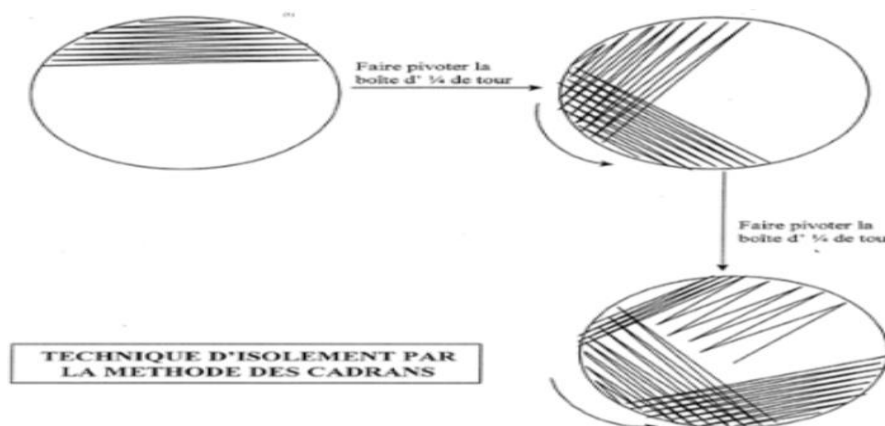


Figure 35 : Technique d'isolement par la méthode de Cadrans

La partie pratique

- Incuber à 37,5°C pendant 24 à 48 heures pour la flore bactérienne aérobie mésophile puis à 20 °C pendant 7 jours pour les levures et moisissures.



Figure 36: Réalisation du contrôle microbiologique des surfaces

(Service de microbiologie CHU Tlemcen, 2017)

La partie pratique

c.2) L'identification des bactéries :

c.1.1) Coloration de Gram :

➤ Principe :

La coloration de Gram est fondée sur l'action successive d'un colorant d'aniline, le cristal violet, d'iode puis d'un mélange d'alcool et d'acétone. Dans un premier temps, le colorant pénètre dans la paroi et le cytoplasme. Dans un second temps, l'iode réagit avec le colorant et le rend insoluble. La perméabilité plus grande des bactéries à Gram négatif à l'alcool permet la décoloration. Les bactéries à Gram positif restent colorées en violet ou mauve. Une contre-coloration permet de visualiser à nouveau, les corps cellulaires à Gram négatif.

➤ Matériels :

- les colorants : le violet de gentiane, le lugol, la fuschine ;
- l'alcool ;
- bec benzène ;
- une lame ;
- l'eau physiologique.

➤ Mode opératoire :

✓ Faire un frottis :

- Nettoyer une lame à l'alcool ;
- Faire rougir une anse d'inoculation à la flamme du bec bunsen afin de la stériliser. Une fois refroidie, utilisez-la pour placer une goutte d'eau physiologique stérile sur la lame, puis restérilisez et laissez de nouveau refroidir l'anse d'inoculation pour prendre un petit échantillon de bactérie et le mélanger délicatement à la goutte d'eau déposée sur la lame. Laissez sécher à l'air ;
- Passer 3 fois la lame dans la petite flamme du bec benzène pour fixer l'échantillon à la chaleur.

✓ Coloration :

- Déposer quelques gouttes de solution de violet de gentiane(cristal violet) sur le frottis fixé ;
- Laisser agir 1 minute ;
- Jeter l'excès de colorant dans un bécher ;
- Rincer très brièvement en faisant couler de l'eau sur la lame au-dessus du frottis (pas directement sur le frottis) ;
- Déposer quelques gouttes de lugol sur le frottis. Le lugol permet de fixer le violet dans les bactéries ;

La partie pratique

- Laisser agir 1 minute ;
- Rincer brièvement à l'eau comme précédemment décrit ;
- Décolorer en faisant couler la solution de décoloration sur la lame jusqu'à ce que le violet ne s'écoule plus du frottis (5 à 10 secondes). La solution de décoloration contient un mélange d'alcool et d'acétone. Les pores de la paroi des Gram+ sont fermés par déshydratation à l'alcool. La paroi est alors imperméable et le colorant violet reste dans les bactéries. La membrane des Gram- est dissoute par la solution de décoloration. La paroi plus mince et de composition différente laisse alors sortir la coloration violette ;
- Rincer à l'eau ;
- Contre-colorer en déposant la solution de fuschine pendant une minute. Ce colorant permet de visualiser les bactéries Gram- décolorées à l'étape précédente
- Rincer à l'eau ;
- Laisser sécher à l'air ;
- Observer au microscope (grossissement 400× ou, avec une goutte d'huile d'immersion, au grossissement 1000×).

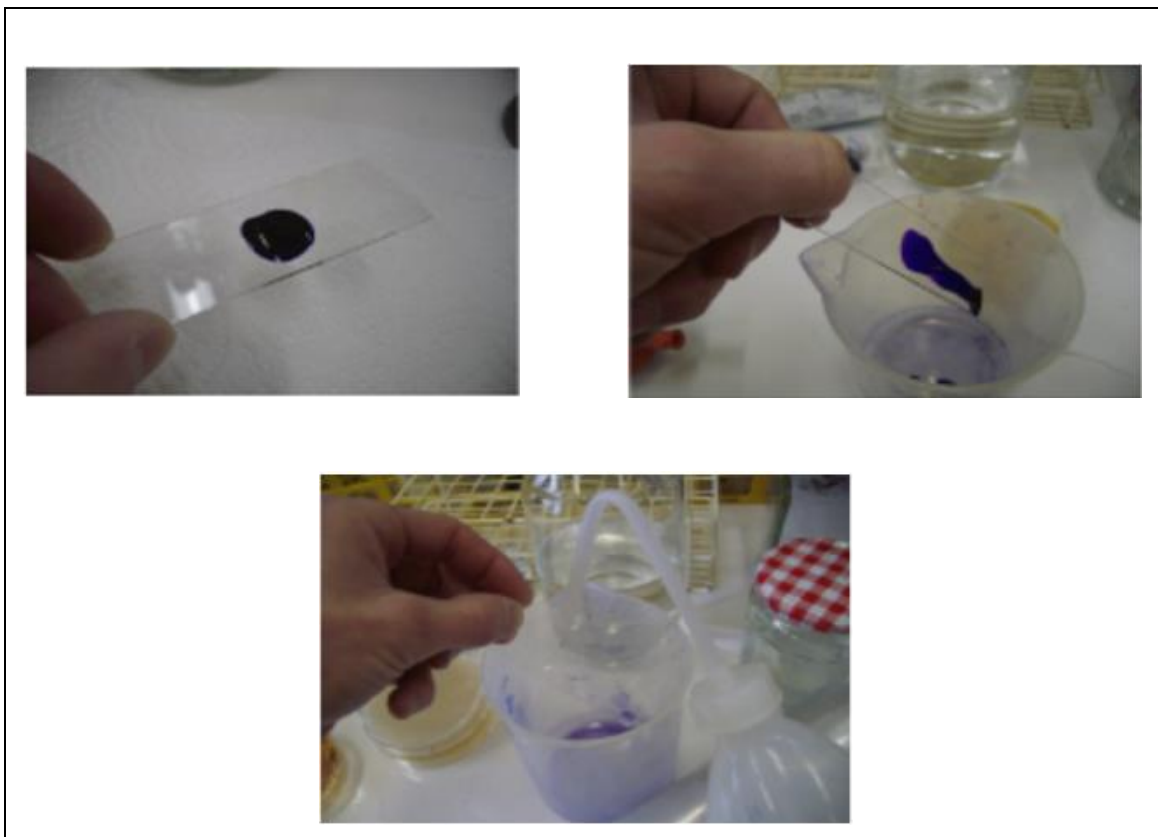


Figure 37: La coloration de Gram

La partie pratique

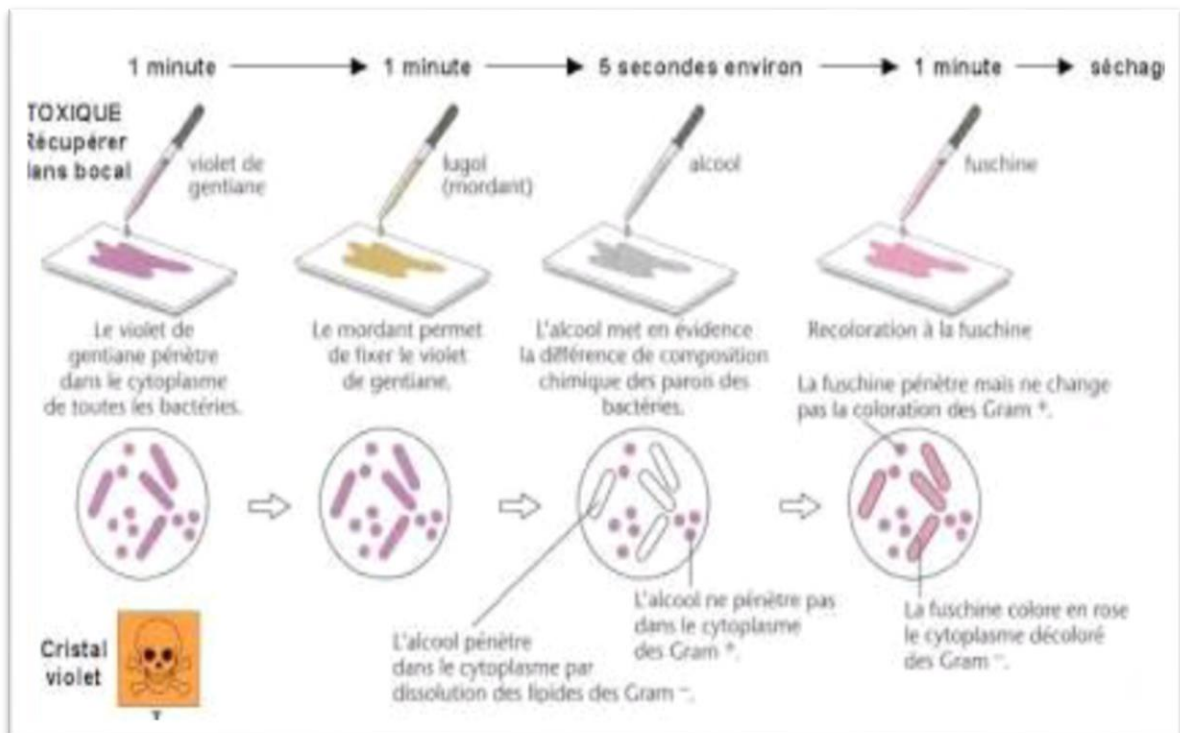


Figure 38: La technique de coloration de Gram

(ASPECT MICROSCOPIQUE, disponible sur : <slideplayer.fr/slide/518920>)

La partie pratique

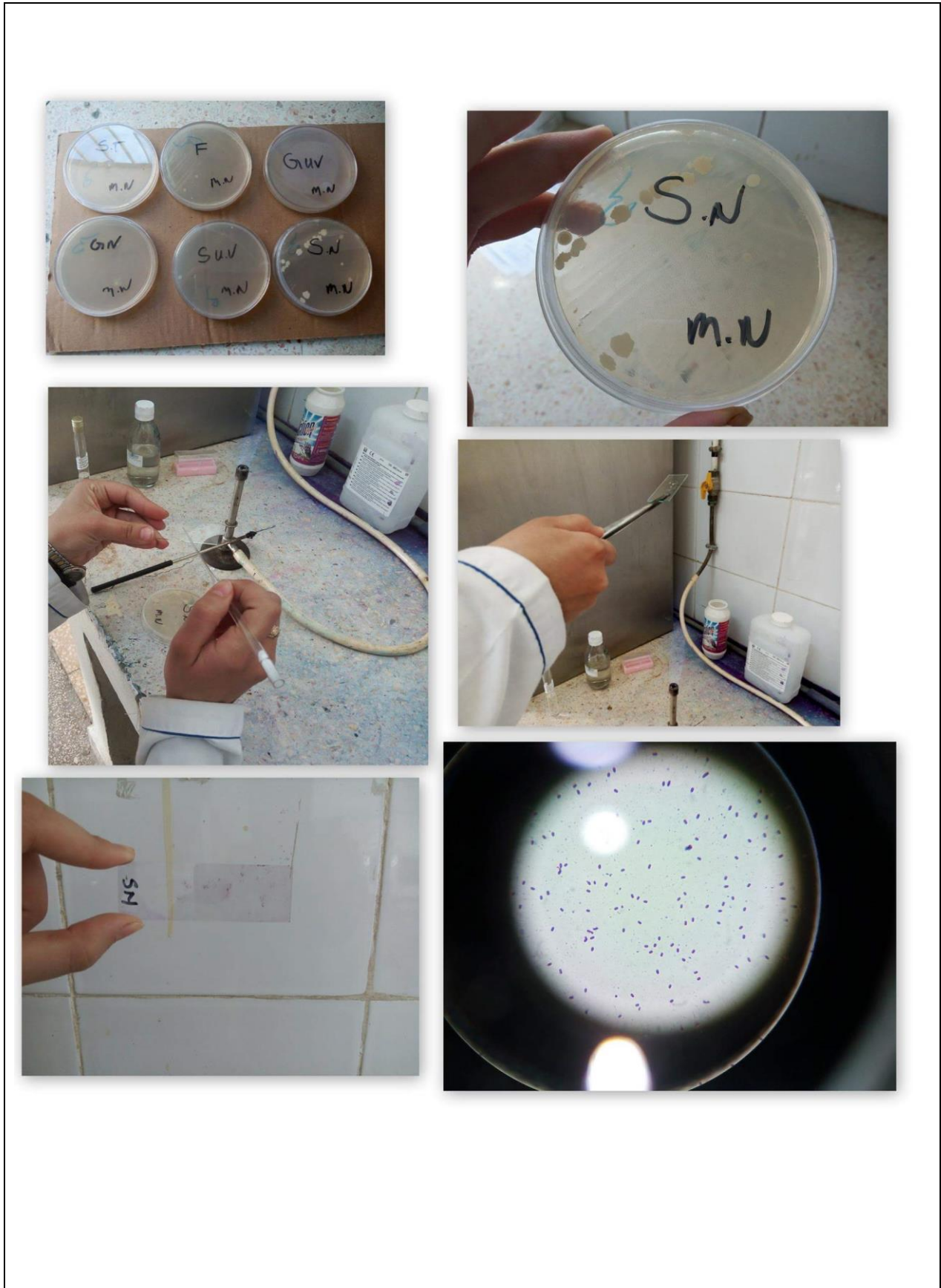


Figure 39: Tests d'identification des germes bactériens

(Service de microbiologie, CHU Tlemcen)

La partie pratique

c.1.2) Test des enzymes respiratoires terminales :

(i) Test d'oxydase :

L'oxydase ou cytochrome oxydase est une enzyme présente dans certaines chaînes respiratoires cytochromiques bactériennes.

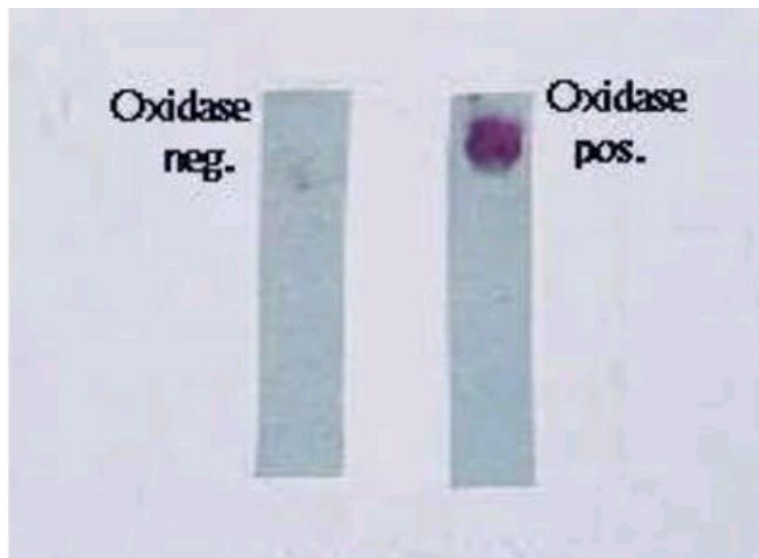
Le test d'oxydase est fondé sur la production bactérienne d'une enzyme oxydase intracellulaire, en présence d'oxygène atmosphérique et de cytochrome C, cette enzyme oxyde le réactif pour former un composé coloré en violet, l'indophénol.

✓ Mode opératoire :

-Déposer un disque imprégné de réactif sur une lame, l'imbiber avec une goutte d'eau distillée stérile.

- Prélever une colonie parfaitement isolée avec une pipette Pasteur boullée et l'écraser sur le disque pendant une dizaine de secondes.

-Observer immédiatement, une coloration violette apparait 30 à 60 secondes.



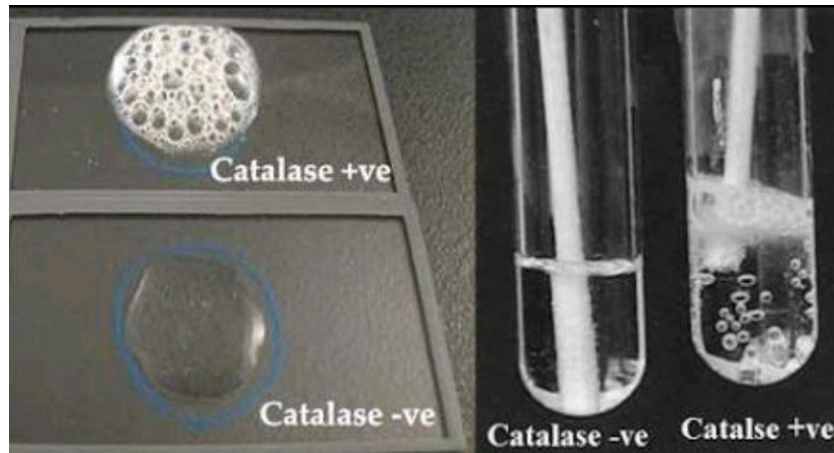
(ii) Test de catalase :

La catalase est une enzyme présente chez la plupart de bactéries aérobies strictes et anaérobies facultatives, elle décompose l'eau oxygénée formée en eau et en oxygène qui se dégage.

La partie pratique

✓ Mode opératoire :

Prendre une lame porte objet propre, déposer sur celle-ci une goutte d'eau oxygénée à 10 volumes et émulsionner un peu de la culture obtenue sur gélose. Le dégagement de bulles de gaz indique la présence de la catalase : Test catalase positif.



d) Résultat :

Sur 20 écouvillonnages réalisés au niveau des six points de prélèvement, seul ceux de plan de travail de l'enceinte A sont positifs :

- Les germes se présentent sous forme de Bacille Gram Positive ;
- Les tests d'Oxydase est positif ;
- Les tests de Catalase est positif ;
- Les tests biochimiques d'identification ainsi que l'étude de la sensibilité et la résistance aux antibiotiques ont révélés les résultats suivants :

La partie pratique

Rapport de Microbiologie

Centre Hospitalo-Universitaire de Tlemcen

Service de Microbiologie

NOM	Échantillon	Statut	Terminé
ID patient	Prélèv.	Date de sta...	05/03/2017
Date de naiss...	Service Iso	Recueilli	
Méd traitant		Méd. presc	

1 Klebsiella rhinoscleromatis Statut: Terminé 05/03/2017

1 K. rhinoscler

Antibiotique	CMI	Expert	Interp	Origine
Amikacine	<=8		S	
Ampi/Sulbactam	<=4/2		S	
Aztréonam	>16		R	
Céfépime	<=1		S	
Ceftazidime	2		S	
Ciprofloxacine	<=0,5		S	
Colistine	>4			
Fosfomycine	<=16		S	
Gentamicine	<=1		S	
Imipénème	<=1		S	
Lévofloxacine	<=1		S	
Méropénème	<=1		S	
Minocycline	<=4		S	
Pip/Tazo	<=8		S	
Ticarilline	<=16		S	
Tigecycline	<=0,5		S	
Tobramycine	<=2		S	
Triméth/Sulfa	<=2/38		S	

S = Sensible	N/R = Pas reporté	Blanc = Données non disponibles, ou médicament pas recommandé ou testé
I = Intermédiaire	--- = Pas testé	BLSE = Béta-lactamase à spectre étendu
R = Résistant	POS = Positif	Blac = Béta-lactamase positif
CMI = mcg/ml (mg/l)	NEG = Négatif	TFG = Souche Thymidine dépendante

S* = Interprétation sensible prédite
R* = Interprétation résistant prédite
EBL? = BLSE soupçonnées. Tests de confirmation nécessaires pour différencier les BLSE des autres bêta-lactamases.
IB = Béta-lactamase induisible. Apparaît à la place de quot;Sensiblequot; avec des espèces connues pour avoir des bêta-lactamases induisibles; peut s'avérer devenir résistant à tous les antibiotiques bêta-lactamines. Le suivi des patients pendant/après la thérapie est recommandée. Eviter les autres/combinaisons antibiotiques bêta-lactamines.

A = Interprétation modifiée reportée

Pour les isolats d'hémocultures et LCR, un test bêta-lactamases est recommandé pour l'espèce Enterococcus.

NOM	Échantillon	Statut	Terminé
ID patient	Prélèv.	Date de sta...	05/03/2017
Date de naiss...	Sce/Cham...	Recueilli	

Imprimé le 05/03/2017 09:24 Page 1 de 1 Technicien: _____

Figure 40 : résultat de contrôle microbiologique des locaux

(Service de microbiologie CHU Tlemcen, 05/03/2017)

2. Contrôle de qualité des médicaments radiopharmaceutiques :

L'ensemble des produits radiopharmaceutiques doit faire l'objet de contrôles afin de s'assurer de leur qualité pharmaceutique. Ils sont réalisés par une personne qualifiée, si possible, différente de celle qui a préparé le médicament radiopharmaceutique, dans un local dédié, situé dans la zone réglementée.

Nous avons réalisé des contrôles systématiques sur les éluats de générateurs $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ et sur les préparations radiopharmaceutiques technétées destinés à l'usage diagnostique. Les essais comprennent :

- L'aspect ;
- Le volume ;
- L'activité ;
- Le pH ;
- La pureté radiochimique ;
- Une estimation de la concentration d'Aluminium.

a) Contrôle à priori :

a.1) Echantillon d'étude :

Il s'agit des principales préparations utilisées au service de Médecine Nucléaire, CHU Tlemcen qui sont :

- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ seul pour la scintigraphie thyroïdienne ;
- PENTACIS (DTPA)- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pour la scintigraphie rénale (imagerie fonctionnelle) ;
- RENOCIS (DMSA)- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pour la scintigraphie rénale (imagerie statique) ;
- STAMICIS (MIBI)- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pour la scintigraphie myocardique ;
- OSTEOCIS (oxidronate)- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pour la scintigraphie osseuse.

a.2) Critères d'inclusion :

-Les préparations radiopharmaceutiques à visé diagnostique issus des générateurs $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ utilisées au service de Médecine Nucléaire, CHU Tlemcen pendant notre durée d'étude.

a.3) Critères d'exclusion :

- Les préparations radiopharmaceutiques à visé thérapeutiques;
- Les préparations radiopharmaceutiques non technétées ;
- En cas de manque d'information sur le produit.

La partie pratique

a.4) Mode opératoire :

Les contrôles de qualité réalisés sont décrits comme suit :

❖ **Contrôle du caractère organoleptique** : (aspect et couleur).

❖ **Contrôle du volume l'éluât du ^{99m}Tc** :

Les volumes indiqués sur les flacons d'éluotion sont : 5, 10, 15 ml.

❖ **Mesure de l'activité** :

La mesure de l'activité est réalisée au moyen de l'Activimètre installé dans l'enceinte blindée, une vérification de l'absence de contamination radioactive avant toute mesure.

❖ **Détermination du pH** :

La détermination du pH des préparations se fait a moyen d'un papier pH sur une échelle de 1 à 14 .Une goutte de la préparation est déposée sur le papier pH, puis le virage de couleur est comparé à une échelle colorimétrique. Les valeurs sont précisées par le fournisseur ou par la Pharmacopée.

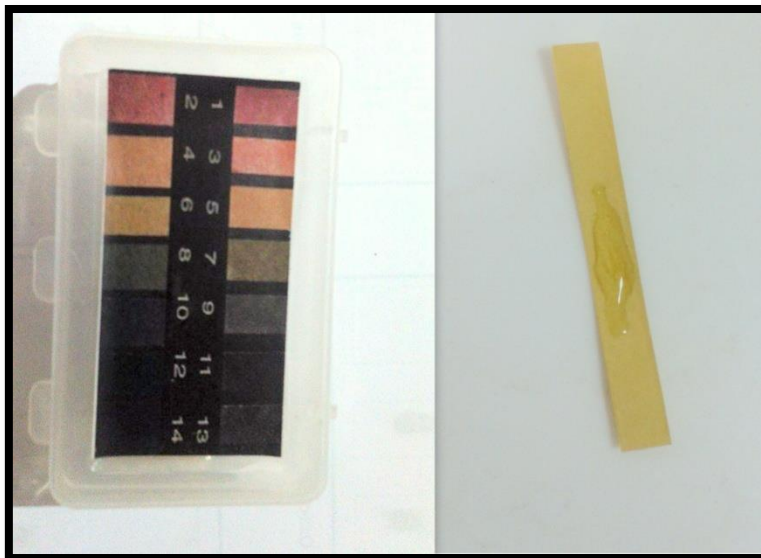


Figure 41: Détermination de pH des radiopharmaceutiques

(Radiopharmacie, Service de Médecine nucléaire CHU Tlemcen, 2017)

La partie pratique

a.5) Résultats :

Tableau 37 : Résultats de contrôle des caractères organoleptiques

Date de contrôle	Echantillon	Aspect	Couleur	pH	Activité	Volume (mL)
18/04/2017	STAMICIS- ^{99m} Tc	Limpide	Incolore	6 – 8	371 mCi	10
19/04/2017	OSTEOCIS- ^{99m} Tc	Limpide	Incolore	6 – 8	256 mCi	15
	OSTEOCIS- ^{99m} Tc	Limpide	Incolore	6 – 8	155 mCi	10
20/04/2017	OSTEOCIS- ^{99m} Tc	Limpide	Incolore	6 – 8	198 mCi	15
	OSTEOCIS- ^{99m} Tc	Limpide	Incolore	6 – 8	144 mCi	5
23/04/2017	STAMICIS- ^{99m} Tc	Limpide	Incolore	6 – 8	183 mCi	10
	STAMICIS- ^{99m} Tc	Limpide	Incolore	6 – 8	70 mCi	10
24/04/2017	RENOCIS- ^{99m} Tc	Limpide	Incolore	6 – 8	134 mCi	15
	PENTACIS- ^{99m} Tc	Limpide	Incolore	6 – 8	54 mCi	6
25/04/2017	STAMICIS- ^{99m} Tc	Limpide	Incolore	6 – 8	68 mCi	10
	STAMICIS- ^{99m} Tc	Limpide	Incolore	6-8	374 mCi	15
26/04/2017	OSTEOCIS- ^{99m} Tc	Limpide	Incolore	6-8	275 mCi	15
	OSTEOCIS- ^{99m} Tc	Limpide	Incolore	6-8	172 mCi	15
27/04/2017	OSTEOCIS- ^{99m} Tc	Limpide	Incolore	6-8	264 mCi	15
30/04/2017	^{99m} Tc libre	Limpide	Incolore	6-8	112 mCi	15
02/05/2017	STAMICIS- ^{99m} Tc	Limpide	Incolore	6-8	116 mCi	15
	STAMICIS- ^{99m} Tc	Limpide	Incolore	6 – 8	368 mCi	15
03/05/2017	OSTEOCIS- ^{99m} Tc	Limpide	Incolore	6 – 8	493 mCi	15
	OSTEOCIS- ^{99m} Tc	Limpide	Incolore	6 – 8	179 mCi	10

La partie pratique

Date de contrôle	Echantillon	Aspect	Couleur	pH	Activité	Volume (mL)
07/05/2017	STAMICIS- ^{99m} Tc	Limpide	Incolore	6 - 8	194 mCi	10
	STAMICIS- ^{99m} Tc	Limpide	Incolore	6 - 8	72 mCi	10
08/05/2017	RENOCIS- ^{99m} Tc	Limpide	Incolore	6 - 8	148 mCi	15
	PENTACIS- ^{99m} Tc	Limpide	Incolore	6 - 8	56 mCi	10
09/05/2017	STAMICIS- ^{99m} Tc	Limpide	Incolore	6 - 8	105 mCi	10
09/05/2017	STAMICIS- ^{99m} Tc	Limpide	Incolore	6-8	350 mCi	15
10/05/2017	OSTEOCIS- ^{99m} Tc	Limpide	Incolore	6-8	194 mCi	15
	OSTEOCIS- ^{99m} Tc	Limpide	Incolore	6-8	153 mCi	10
11/05/2017	OSTEOCIS- ^{99m} Tc	Limpide	Incolore	6-8	208 mCi	15

b) Contrôle à posteriori:

✓ L'échantillon d'étude :

L'éluât de Technétium issue des générateurs ⁹⁹Mo/^{99m}Tc pendant la durée d'étude.

b.1) Détermination de la pureté radiochimique (PRC) :

La PRC est réalisée par la méthode chromatographique sur couche mince (CCM) pour évaluer le taux d'impuretés des préparations radiopharmaceutiques: le technétium réduit et hydrolysé (^{99m}Tc-R) et les impuretés.

b.1.1) Matériel du contrôle de la PRC :

❖ Choix de la phase stationnaire :

Le support utilisé est une plaque ITLC qui se présente sous une forme de papier chromatographique imprégnés d'une couche de gel de silice.

Les plaques utilisées sont du type : ITLC SG (Silica Gel) : constitué d'acide monosilicique amorphe pour les composés non polaires.

❖ Choix de la phase mobile :

Les solvants utilisés sont classés par ordre de polarité croissant:

La partie pratique

Dichlorométhane <méthyléthylcétone <acétone <méthanol à85% <eau <NaCl 0.9%.

❖ Autres matériel :

Plaques chromatographiques (9 cm/2 cm), béchers, seringues, pinces et ciseaux, plateaux, compresses stériles.

❖ Système de comptage :

Nous avons adopté une méthode alternative pour l'étape de révélation du contrôle de la pureté radiochimique.

❖ L'Activimètre :

L'Activimètre est de type MEDI 404® installé dans l'enceinte blindée.

Seuil de lecture: 0,001 MBq -200 GBq (0,01 μ Ci —6 Ci).

La partie pratique

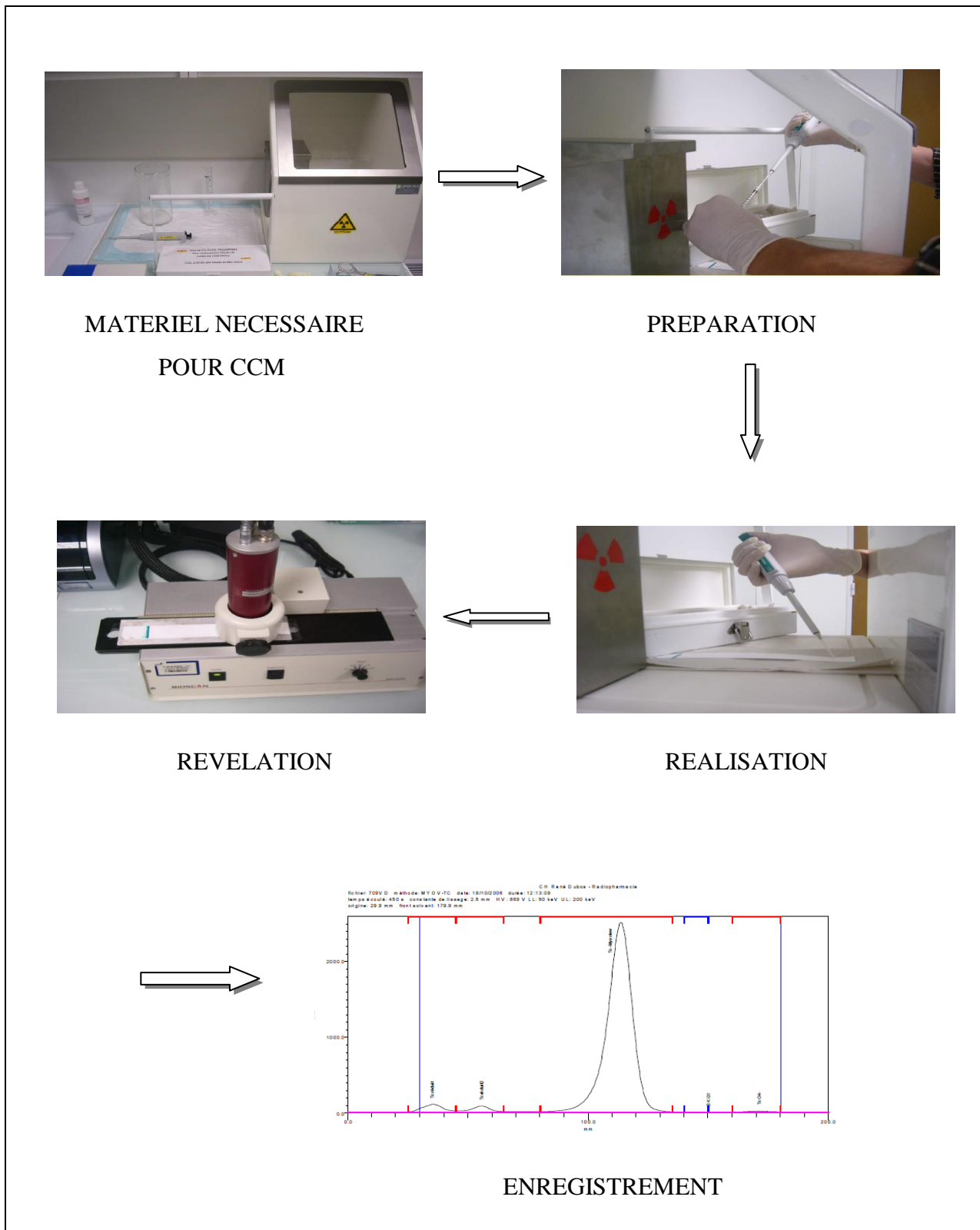


Figure 1: mode opératoire du contrôle de la pureté radiochimique par méthode CCM

(Karine Félice - Centre hospitalier René Dubos)

La partie pratique

b.1.2) Mode opératoire du contrôle de la PRC :

Le mode opératoire se déroule en 3 étapes :

➤ Dépôt:

-Déposer 1 à 5 μL de la solution à 1,5 cm du bas de la plaque, à l'aide d'une aiguille à seringue de 1ml.

-Laisser sécher le dépôt si nécessaire.

➤ Développement:

-Verser l'acétone dans la cuve de développement (hauteur +/- 1 cm), couvrir la cuve et laisser l'atmosphère se saturer 5 à 10 minutes.

-Mettre la plaque dans la cuve à chromatographie, la durée de migration du produit est d'environ 5 mn, la distance de migration est de 9 cm.

-Retirer la plaque à l'aide de pince.

➤ Révélation:

-Découper la plaque en deux morceaux (à 4 cm).

-Mesurer l'activité de chaque bandelette (A et B) à l'activimètre.

A=..... MBq

B=..... MBq

$${}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^- (\%) = B (\%) = \frac{B}{A+B} \times 100$$

La pureté radiochimique doit être supérieure à 95%

La partie pratique



Figure 43: Comptage de la radioactivité des ITLC à l'Activimètre MEDI-404

(Service de Médecine Nucléaire CHU Tlemcen, 2017)

La partie pratique

b.1.3) Résultats :

Tableau 38 : Résultats de contrôle de la pureté radiochimique du générateur ELUMATIC III

Le Générateur (G1)	Date de contrôle	Heure de contrôle	Pureté radiochimique	
ELUMATIC III Reçue le 18/04/2017 N=° de série: HCK007. Production: 13/04/2017. Calibration: 21/04/2017. Expiration: 04/05/2017.	18/04/2017	11 : 20	A: 15,17 MBq	B: 50,69 MBq PRC= 76,96 %
	19/04/2017	08 : 25	A: 4,44 MBq	B: 37,0 MBq PRC = 89,28 %
		12 : 30	A: 27,01 MBq	B: 255,3 MBq PRC = 90,43 %
	20/04/2017	08 : 30	A: 8,14 MBq	B: 362,6 MBq PRC = 97,80 %
		12 : 15	A: 9,731 MBq	B: 118,4 MBq PRC = 92,40 %
	23/04/2017	08 : 25	A: 5,92 MBq	B: 40,7 MBq PRC = 87,30 %
		12 : 55	A: 12,95 MBq	B: 155,4 MBq PRC = 92,30 %
	24/04/2017	08 : 20	A: 1,184 MBq	B: 13,32 MBq PRC = 91,83 %
		12 : 45	A: 2,849 MBq	B: 10,767 MBq PRC = 79,07 %
	25/04/2017	08 : 30	A: 2,775 MBq	B: 6,882 MBq PRC = 71,26 %

La partie pratique

Tableau 39: Résultats de contrôle de la pureté radiochimique du générateur Mon- Tek/ Monrol

Le Générateur (G2)	Date de contrôle	Heure de contrôle	Pureté radiochimique	
Mon- Tek/ Monrol. Reçu le 25/04/2017.	25/04/2017	11 :00	A : 2,183 MBq	B : 18,87 MBq
N=° de série : A411704043-019.	26/04/2017	08 : 15	A : 1,924 MBq	B : 20,091 MBq
Production : 20/04/2017.		11 : 50	A : 1,369 MBq	B : 12,654 MBq
Calibration : 27/04/2017.	27/04/2017	08 : 10	A : 1,739 MBq	B : 23,051 MBq
Expiration : 11/05/2017	30/04/2017	08 : 30	A : 4,995 MBq	B : 62,9 MBq
	02/05/2017	08 : 15	A : 0,666 MBq	B : 4,625 MBq
Mon- Tek/ Monrol. Reçu le 09/05/2017.	09/05/2017	12 : 30	A: 3,478 MBq	B: 85,1 MBq
N=° de série: A411705048-015.	10/05/2017	08 : 10	A: 0,999 MBq	B:15,762 MBq
Production: 04/05/2017.		11: 30	A: 2,516 MBq	B:29,61 MBq
Calibration: 11/05/2017.	11/05/2017	08 : 05	A: 1,554 MBq	B:29,082 MBq
Expiration: 25/05/2017.			PRC= 94,92 %	

La partie pratique

Tableau 10: Résultats de contrôle de la pureté radiochimique du générateur POLTECHNET

Le Générateur (G3)	Date de contrôle	Heure de contrôle	Pureté radiochimique	
POLTECHNET Reçu le 02/05/2017. N ^o de série : DP1-1- 018/033/17/018. Production : 26/04/2017. Calibration : 03/05/2017. Expiration : 17/05/2017.	02/05/2017	12 : 10	A: 4,995 MBq PRC = 96,75 %	B: 148,74 MBq
	03/05/2017	08 : 20	A: 3,145 MBq PRC= 97,19%	B: 108,78 MBq
		11 : 55	A: 1,998 MBq PRC = 97,35 %	B: 73,63 MBq
	07/05/2017	08 : 05	A: 1,776 MBq PRC= 77,46 %	B: 6,105 MBq
		12 : 30	A: 2,59 MBq PRC= 81,48 %	B: 11,396 MBq
	08/05/2017	08 : 30	A: 1,184 MBq PRC= 89,98 %	B: 10,545 MBq
		12 : 05	A : 2,146 MBq PRC= 90,77 %	B: 21,127 MBq
	09/05/2017	08 : 10	A : 1,998 MBq PRC= 94,72 %	B : 35,89 MBq

b.1.4) Analyse statistique

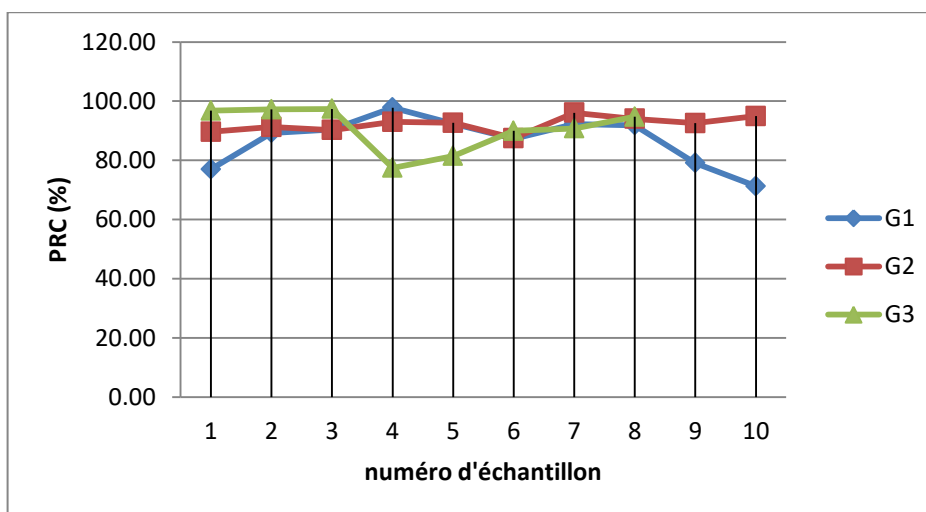


Figure 44: Les puretés radiochimiques des trois générateurs

La partie pratique

✓ Comparaison des moyennes des trois générateurs :

Générateur	G1	G2	G3
Moyenne	96.86	92.18	90.71

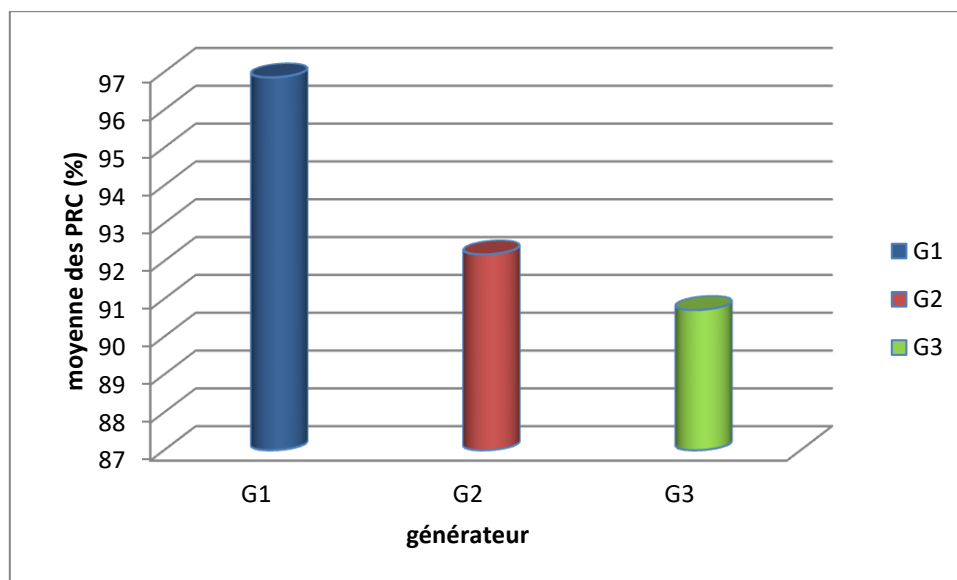


Figure 45: Les moyennes des PRC.

b.2) La pureté chimique : Détermination spectrophotométrique de l'aluminium par la morine :

La méthode est basée sur la complexation sélective du réactif non absorbant, de la morine, légèrement Moyon acide avec l'Aluminium pour produire un chélate jaune profond, suivi par une mesure directe de l'absorbance dans une Solution éthanolique absolue.

b.2.1) Matériel :

Cette méthode est rapide, sensible et reproductible. Elle demande un appareillage relativement peu coûteux par rapport aux performances de ce matériel.

- Solution standard d'Aluminium (1g/L) ;
- Solution d'Acide Sulfurique 0,025 M ;
- Solution de la Morine ;
- Solution d'Ethanol absolu ;
- L'eau extra pure ;

La partie pratique

- Fiole jaugée de 10 mL ;
- Eprouvette graduée de 5 mL ;
- Micropipettes de 10 μ L, 20 μ L, 30 μ L, 40 μ L, 50 μ L ;
- Béchers ;
- Un spectrophotomètre UV-Visible.



Figure 46: Spectrophotomètre UV-Visible

(Laboratoire de recherche de chimie analytique, Pr HAREK.Y, 2017)

b.2.2) Mode opératoire :

- Traçage de la courbe d'étalonnage :
 - ✓ Solution standard à 2 ug

Dans une fiole jaugée de 10 ml on met :

- 20 μ L de solution standard d'Aluminium (1g/L) ;

La partie pratique

- 2 mL de la solution de la Morine ;
- 200 μL d'Acide Sulfurique 0,025 M ;
- La solution est bien mélangée et agitée pendant 1 minute ;
- Ajouter 5 mL d'Ethanol absolue ;
- Diluer jusqu'au volume requis (10 mL) avec de l'eau extra pure.

✓ Solution standard à 3 ug

Dans une fiole jaugée de 10 ml on met :

- 30 μL de solution standard d'Aluminium (1g/L) ;
- 2 mL de la solution de la Morine ;
- 200 μL d'Acide Sulfurique 0,025 M ;
- La solution est bien mélangée et agitée pendant 1 minute ;
- Ajouter 5 mL d'Ethanol absolue ;
- Diluer jusqu'au volume requis (10 mL) avec de l'eau extra pure.

✓ Solution standard à 4 ug

Dans une fiole jaugée de 10 ml on met :

- 40 μL de solution standard d'Aluminium (1g/L) ;
- 2 mL de la solution de la Morine ;
- 200 μL d'Acide Sulfurique 0,025 M ;
- La solution est bien mélangée et agitée pendant 1 minute ;
- Ajouter 5 mL d'Ethanol absolue ;
- Diluer jusqu'au volume requis (10 mL) avec de l'eau extra pure.

La partie pratique

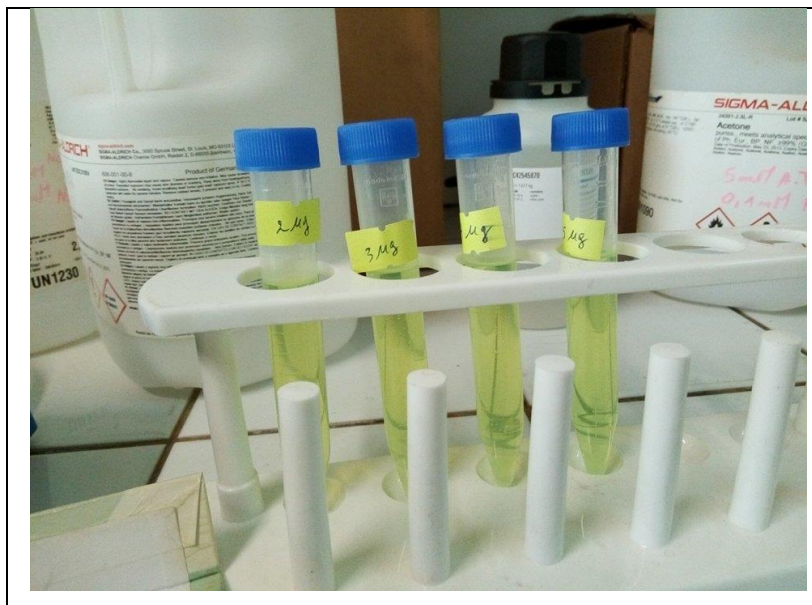


Figure 47: Les solutions standards d'Aluminium

(Laboratoire de recherche de chimie analytique, Pr HAREK.Y, 2017)

- On Vérifie le maximum d'absorbance de la Morine qui est à 363 nm.
- On mesure l'absorbance des trois solutions standards à 421nm contre un blanc correspondant, ce blanc est constitué de 2,5mL d'Ethanol absolu plus 2,5mL d'eau extra pure :
 - Absorbance de la solution standard à 2 μ g A= 0,981 ;
 - Absorbance de la solution standard à 3 μ g A= 1,167 ;
 - Absorbance de la solution standard à 4 μ g A= 1,391 ;
- Pour mieux préciser les absorbance, on prépare des solutions standards de 1 μ g et de 0,5 μ g en diluant la solution standard de 2 μ g à $\frac{1}{2}$ et à $\frac{1}{4}$ respectivement.
 - Absorbance de la solution standard à 0,5 μ g A= 0,227 ;
 - Absorbance de la solution standard à 1 μ g A= 0,436 ;
- Un graphe d'étalonnage est tracé à partir des absorbances obtenues, on doit garder la linéarité de la courbe.

La partie pratique

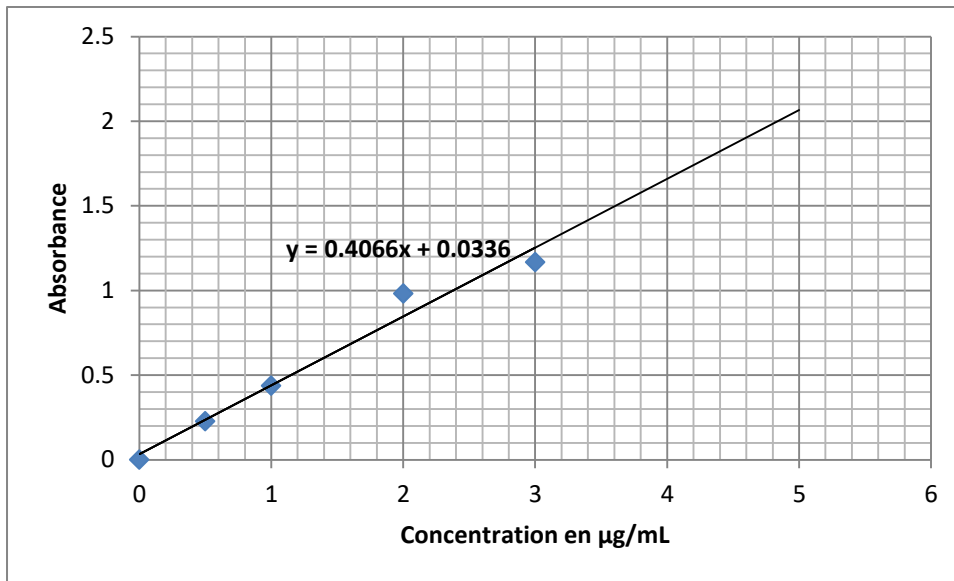


Figure 48: La courbe d'étalonnage des solutions standards d'Aluminium

➤ Dosage des échantillons :

Dans une fiole jaugée de 10 ml on met :

- 0,1mL de notre échantillon ;
- 2 mL de la solution de la Morine ;
- 200 μL d'Acide Sulfurique 0,025 M ;
- La solution est bien mélangée et agitée pendant 1 minute ;
- Ajouter 5 mL d'Ethanol absolue ;
- Diluer jusqu'au volume requis (10 mL) avec de l'eau extra pure.

La courbe expérimentale d'étalonnage permet de déterminer les concentrations inconnues des échantillons par une simple mesure de leurs absorbances et report sur le graphe.

La partie pratique

b.2.3) Résultats :

Tableau 41: Les concentrations d'Aluminium dans les échantillons prélevés

Echantillons	Date	Heure	Absorbance	Concentration en Aluminium ($\mu\text{g/mL}$)
Echantillon 1	25/04/2017	12 :00	A= 0.327	C=0.804
Echantillon 2	26/04/2017	08 :00	A=0.265	C=0.651
Echantillon 3	26/04/2017	12 :00	A=0.741	C=1.822
Echantillon 4	30/04/2017	08 :00	A=0.452	C=1.111
Echantillon 5	02/05/2017	08 :00	A=0.436	C=1.072
Echantillon 6	02/05/2017	12 :00	A=0.233	C=0.573
Echantillon 7	03/05/2017	08 :00	A=0.373	C=0.917
Echantillon 8	03/05/2017	12 :00	A=0.165	C=0.405
Echantillon 9	07/05/2017	08 :00	A=1.133	C=2.786
Echantillon 10	07/05/2017	12 :00	A=0.891	C=2.191
Echantillon 11	09/05/2017	12 :00	A=0.658	C=1.618
Echantillon 12	10/05/2017	08 :00	A=0.514	C=1.264
Echantillon 13	10/05/2017	12 :00	A=1.056	C=2.597
Echantillon 14	14/05/2017	08 :00	A=0.431	C=1.060
Echantillon 15	15/05/2017	08 :00	A=0.552	C=1.357

- Interprétation :

Tous les échantillons sont conformes aux normes, les concentrations d'Aluminium dans les éluats de Technétium sont inférieurs à $05\mu\text{g/mL}$, la majeure partie des concentrations est comprise entre $0.5\mu\text{g/mL}$ et $02\mu\text{g/mL}$ ce qui affirme une pureté chimique élevée du produit élué.

C. Evaluation des mesures de radioprotection au cours d'utilisation des médicaments radiopharmaceutiques :

1. Evaluation des connaissances du personnel dans la gestion des MRP au service de médecine nucléaire du CHU Tlemcen :

En vue d'évaluer la nécessité du radiopharmacien et des personnes compétentes en radioprotection afin d'assurer le respect de règles de radioprotection et la formation et l'information continue du reste de personnel, nous avons établi un questionnaire, Ce questionnaire se compose d'un QCM. Ce type de questionnaire nous a paru le plus simple et le plus rapide. Il permet également d'aiguiller certaines réponses pour les besoins de l'étude et pour une facilité de traitement.

Nous avons garanti à chaque interlocuteur anonymat et confidentialité de leurs propos.

a) Choix et description de la population:

Nous avons choisi un ensemble de personnel travaillant dans le même domaine d'activité concernées par le sujet d'étude; Pour cela, nous avons réalisé l'étude sur un échantillon de :

- 6 préparateurs des radiopharmaceutiques.
- 9 médecins spécialistes en médecine nucléaire.
- 5 manipulateurs en radiologie.

b) Le Questionnaire :

Dans le cadre de l'élaboration d'un mémoire de fin d'étude, nous vous prions de bien vouloir participer à ce travail en remplissent le questionnaire suivant :

Voir annexe 9 : Evaluation des connaissances du personnel dans la gestion des MRP au service de médecine nucléaire du CHU Tlemcen.

La partie pratique

- Poste occupé :

Tableau 42: le poste occupé par le personnel interrogé

Personnel	Effectif	Pourcentage(%)
Médecin	9	45
Préparateur en radiopharmacie	6	30
Manipulateur en imagerie médicale	5	25
Totale	20	100

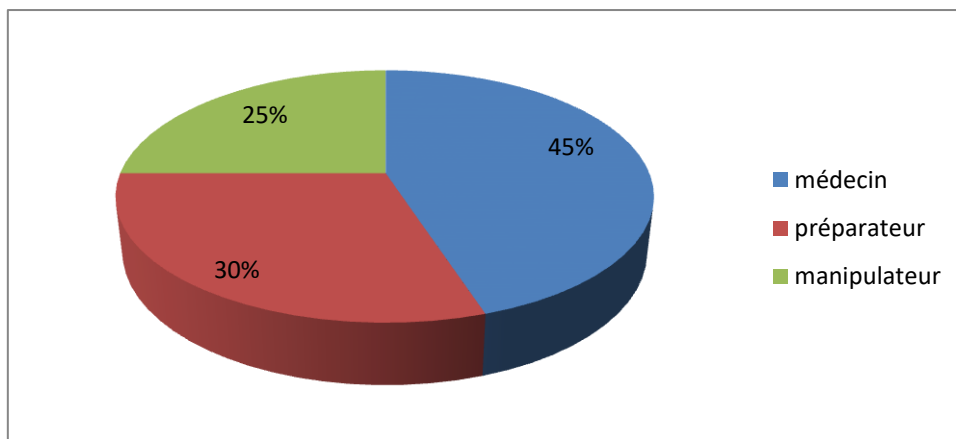


Figure 49: Poste occupé par le personnel interrogé

1- Ancienneté dans le service :

Tableau 43 : L'ancienneté du personnel dans le service

Ancienneté	Effectif	Pourcentage (%)
1 à 5 ans	12	60
5 à 10 ans	5	25
Plus de 10 ans	3	15
Totale	20	100

La partie pratique

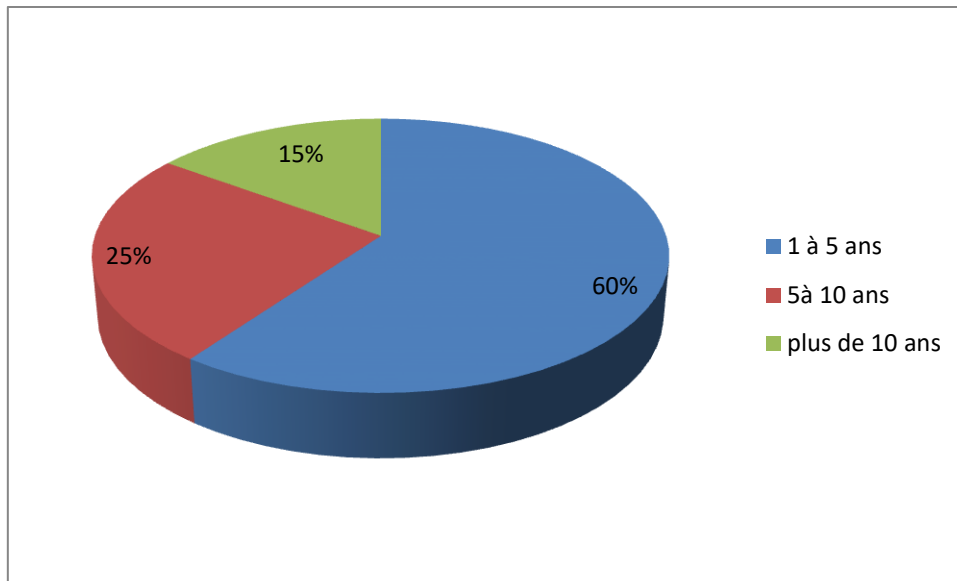


Figure 50 :L'ancienneté du personnel dans le service

Interprétation :

La majorité des répondants ont une courte durée de travail au service.

2- quels types des produits radiopharmaceutiques sont utilisés : émetteurs :

Tableau 44 : les types des produits radiopharmaceutiques utilisés au service

Type de rayonnement	Effectif	Pourcentage(%)
Gamma	6	30
Alpha	1	5
Gamma et Béta	13	65
Total	20	100

La partie pratique

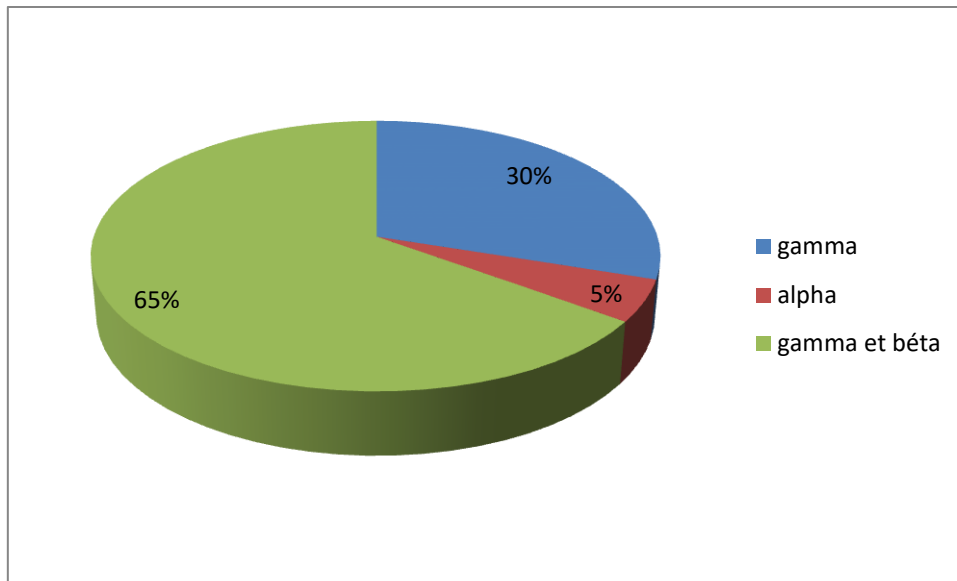


Figure 51 : Les types des produits radiopharmaceutiques utilisés au service

Interprétation :

D'après les réponses, une majorité des produits utilisés au service sont des produits émetteurs de rayonnements Gamma et Béta.

3- Qui se charge de la préparation des produits radiopharmaceutiques ?

Tableau 45 : le personnel qui se charge de la préparation des radiopharmaceutiques

Personnel	Effectif	Pourcentage (%)
Préparateur en pharmacie	5	25.0
Radiopharmacien	5	25.0
Préparateur et radiopharmacien	3	15.0
Radiopharmacien et manipulateur	2	10.0
Radiopharmacien et médecin	3	15.0
Préparateur en pharmacie et manipulateur	1	5.0
Préparateur et médecin	1	5.0
Total	20	100.0

La partie pratique

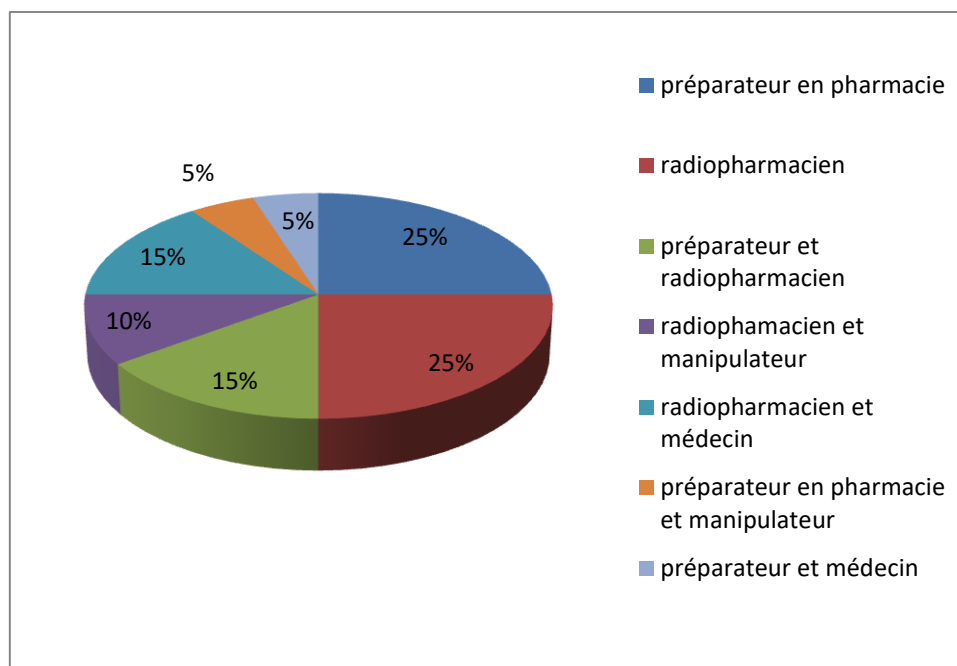


Figure 52 : Le personnel qui se charge de la préparation des radiopharmaceutiques

Interprétation :

Le radiopharmacien et les préparateurs en radiopharmacie sont responsables de la préparation des MRP selon les réponses.

4- Quel est le lieu de la préparation des produits radiopharmaceutique ?

Tableau 46: le lieu de préparation des produits radiopharmaceutique

Le lieu	Effectif	Pourcentage (%)
Enceinte blindée	18	90.0
Enceinte blindée et la salle d'injection	2	10.0
Total	20	100.0

La partie pratique

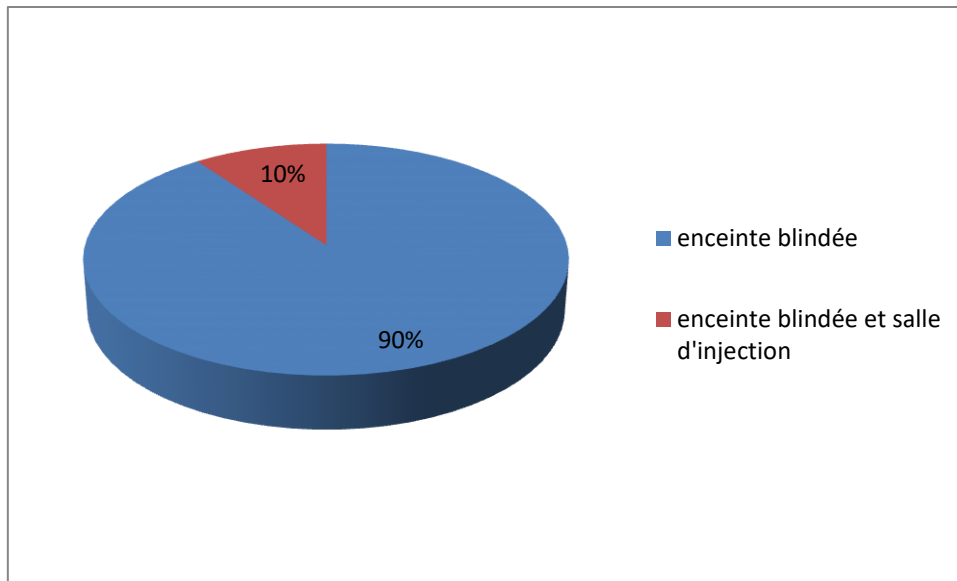


Figure 53 : Le lieu de préparation des produits radiopharmaceutiques

Interprétation :

La majorité du personnel du service de médecine nucléaire on choisit l'enceinte blindée (le laboratoire chaud) comme lieu de la préparation des produits radiopharmaceutiques .

5-Quels sont les équipements et les moyens nécessaires en radiopharmacie ?

Tableau 47: Les équipements et les moyens nécessaire en radiopharmacie

Equipements et moyens	Effectif	Pourcentage (%)
Enceinte blindée + tablier plombé + activimètre	4	20.0
Enceinte blindée + tablier plombé + activimètre +bain marie	5	25.0
Enceinte blindée + tablier plombé + activimètre+ bain marie +aspirateur	11	55.0
Total	20	100.0

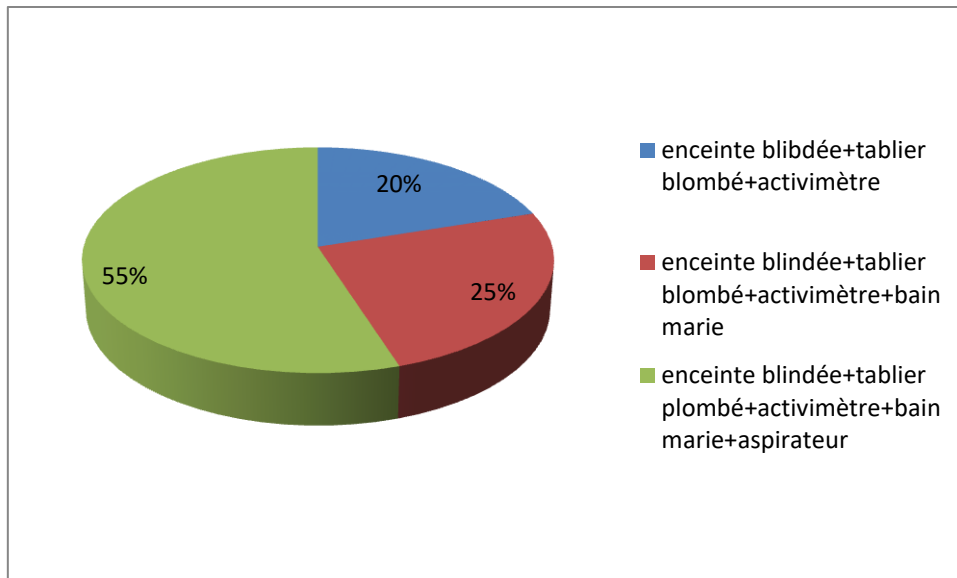


Figure 54 : Les équipements et les moyens nécessaires en radiopharmacie

Interprétation :

D'après les résultats, plus que la moitié des répondants déclare que les moyens nécessaires en radiopharmacie sont : l'enceinte blindée, le tablier plombé et l'Activimètre.

6- Le lieu de la préparation est-il :

Tableau 2: L'équipement du lieu de la préparation

	Effectif	Pourcentage (%)
Partiellement équipé	17	85.0
Peu équipé	2	10.0
Non équipé	1	5.0
Total	20	100.0

La partie pratique

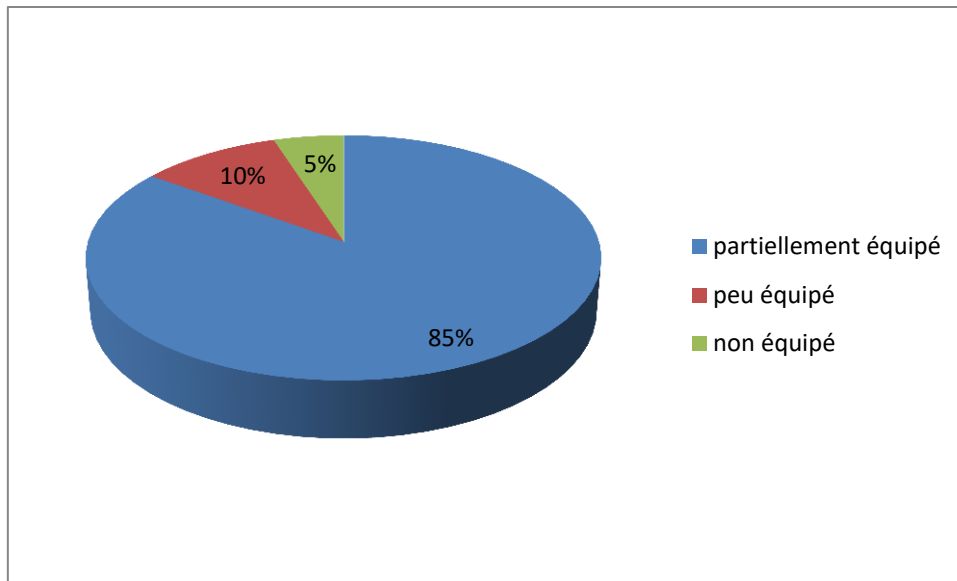


Figure 55 : L'équipement du lieu de la préparation

Interprétation :

85% des personnes travaillant en médecine nucléaire ont répondu que le lieu de la préparation est partiellement équipé, 10% ont répondu peu équipé et 5% répondu non équipé. Donc nous constatons qu'il y a un manque en matériels de radioprotection au niveau du labo chaud.

7- Avez-vous reçu une formation en radiopharmacie?

Tableau 3: Les formations reçues par le personnel en Médecine Nucléaire

Formation reçue	Effectifs	Pourcentage (%)
Durant votre cursus initial	6	30.0
Au service	7	35.0
Stage hors service	2	10.0
Aucune	4	20.0
Hors service et au service	1	5.0
Total	20	100.0

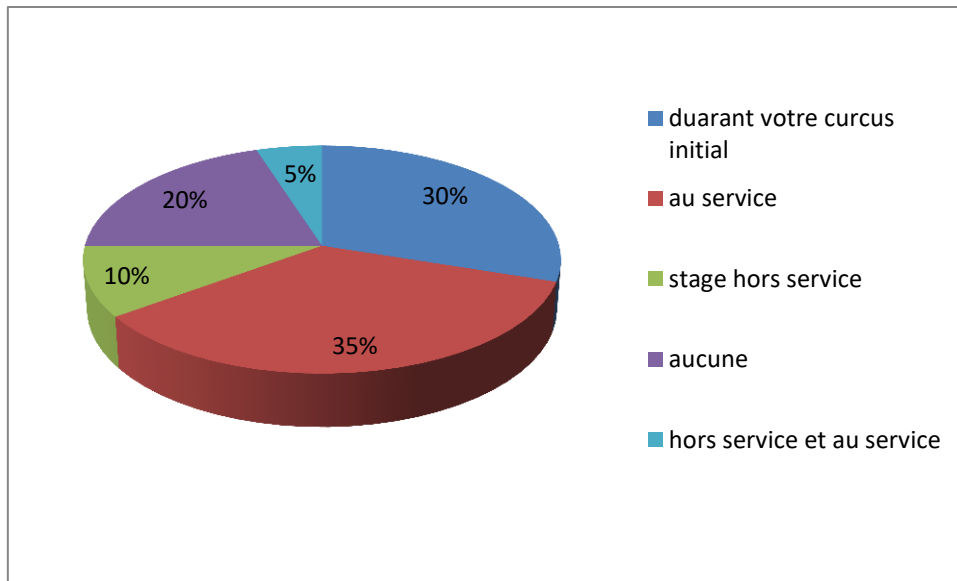


Figure 56 : Les formations reçues par le personnel en Médecine Nucléaire

Interprétation :

La majorité des personnels ont reçu une formation en médecine nucléaire soit au service ou durant leurs cursus initial.

8- Lors de la préparation du produit radiopharmaceutique (l'élution) :

- Suivi de protocoles écrits de préparation :

Tableau 50 : Le suivi des protocoles de préparation écrits pendant la préparation des MRP

	Effectifs	Pourcentages (%)
Oui	1	5
Non	19	95
Total	20	100

La partie pratique

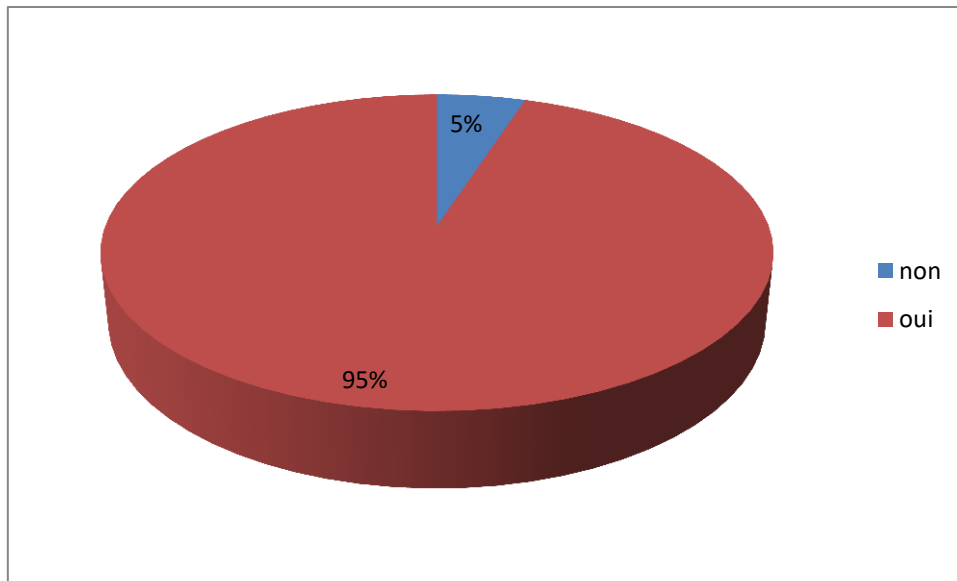


Figure 57 : Le suivi des protocoles de préparation écrits pendant la préparation des MRP

Interprétation :

Presque la totalité de personnel qui se charge de la préparation des MRP suit les protocoles écrits de préparation.

➤ mesure de l'activité après la préparation :

Tableau 51 : la mesure de l'activité après la préparation

	Effectifs	Pourcentage
Non	1	5
Oui	19	95
Total	20	100

La partie pratique

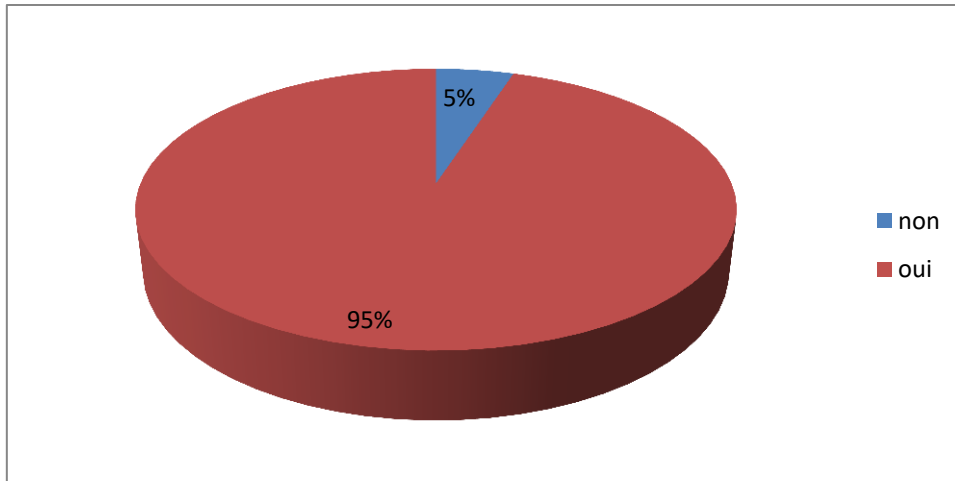


Figure 58 : La mesure de l'activité après la préparation

Interprétation :

D'après les réponses presque la totalité des répondants mesurent l'activité après chaque préparation.

9- faite vous le contrôle de qualité des radiopharmaceutiques après le marquage :

Tableau 52: Le contrôle de qualité des radiopharmaceutique après le marquage

	Effectifs	Pourcentage (%)
Oui	13	65
Non	7	35
Total	20	100

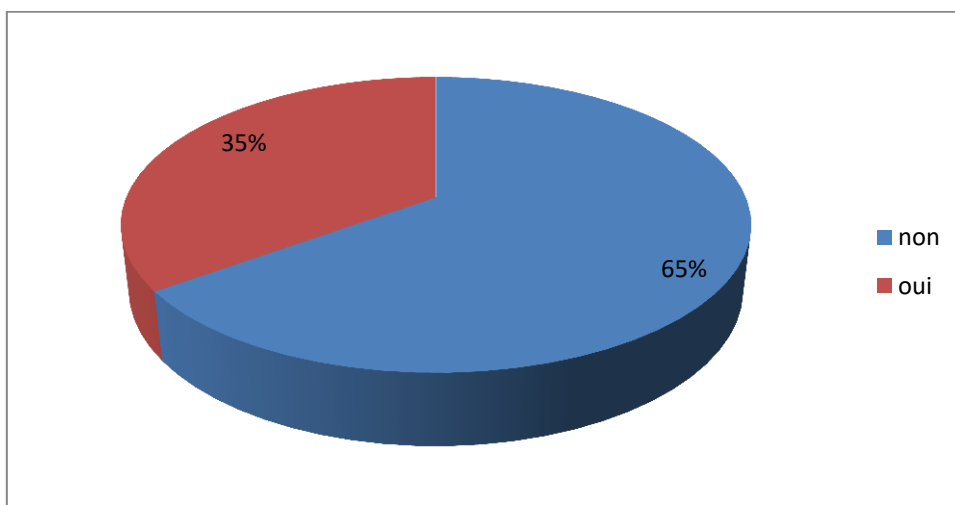


Figure 59: Le contrôle de qualité des radiopharmaceutiques après le marquage

La partie pratique

Interprétation :

65% des personnes interrogées ont répondu que le contrôle de qualité n'est pas réalisé après le marquage au niveau de service, alors que 35% ont répondu oui

10- Quel type de contrôle de qualité des radiopharmaceutiques réalisez-vous ?

Tableau 4: le type de contrôle de qualité des radiopharmaceutique réalisé

	Effectifs	Pourcentage (%)
Caractères organoleptiques	8	40
Aucun contrôle	12	60
Total	20	100

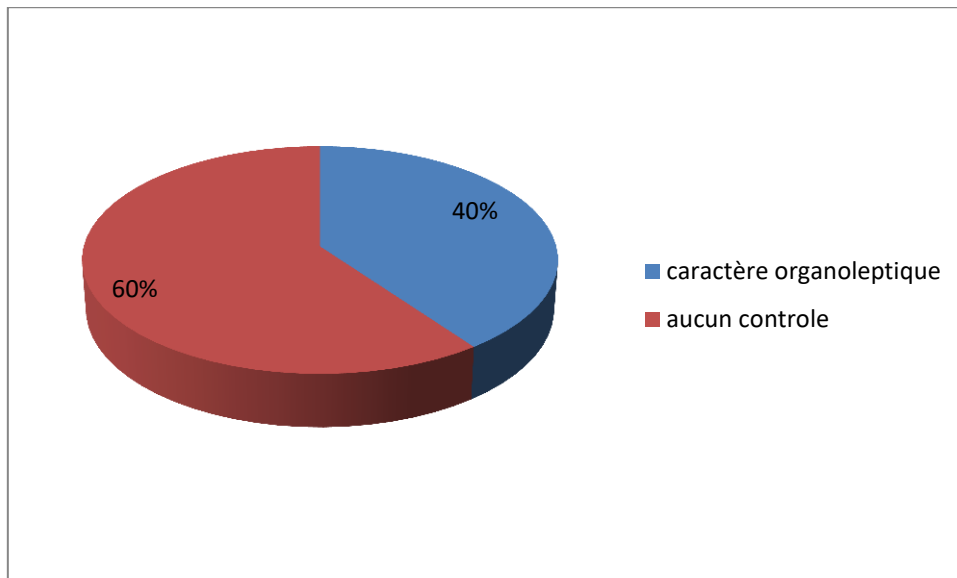


Figure 60 : Le type de contrôle de qualité des radiopharmaceutique réalisé

Interprétation :

Plus que la moitié ont répondu que le contrôle de qualité n'est pas réalisé en raison de manque de moyens et d'un local spécifique pour ce dernier.

La partie pratique

11- Le trajet des produits radiopharmaceutiques du lieu de préparation jusqu'au lieu d'injection se fait avec :

Tableau 54 : Le trajet des produits radiopharmaceutiques du lieu de préparation jusqu'au lieu d'injection

	Effectifs	Pourcentage(%)
Protège seringue	1	5
Flacon plombé	2	10
Valise plombée	3	15
Flacon plombé et valise plombée	13	65
Protège seringue, flacon plombé et valise plombée	1	5
Total	20	100

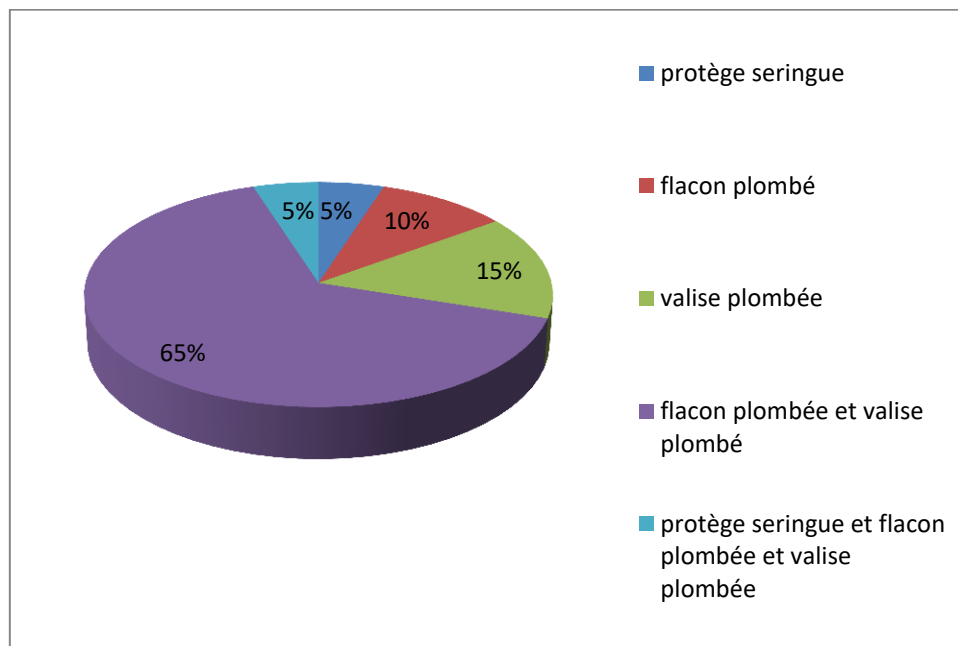


Figure 61 : Le trajet des produits radiopharmaceutiques du lieu de préparation jusqu'au lieu d'injection

Interprétation :

Plus que la moitié des personnes interrogées choisissent le flacon plombé et la valise plombée pour le déplacement des MRP.

La partie pratique

12- Le circuit des produits radiopharmaceutiques dans le service répond-il aux normes exigées ?

Tableau 55: Le respect des normes de circuit des produits radiopharmaceutiques dans le service

	Effectifs	Pourcentage (%)
Oui	18	90
Non	2	10
Total	20	100

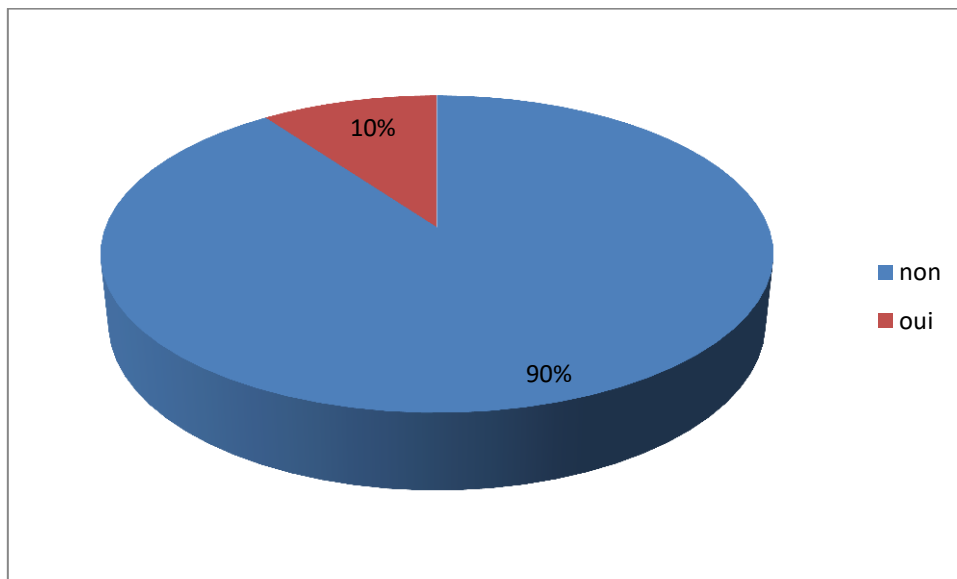


Figure 62 : Le respect des normes de circuit des produits radiopharmaceutiques dans le service

Interprétation :

90% des personnes interrogé ont répondu que le circuit des produits radiopharmaceutiques répond aux normes du service, et 10% ont répondu non.

13- Faite vous l'étiquetage de seringue par patient ?

Tableau 56: l'étiquetage de seringue par patient

	Effectifs	Pourcentage (%)
Non	16	80
Oui	4	20
Total	20	100

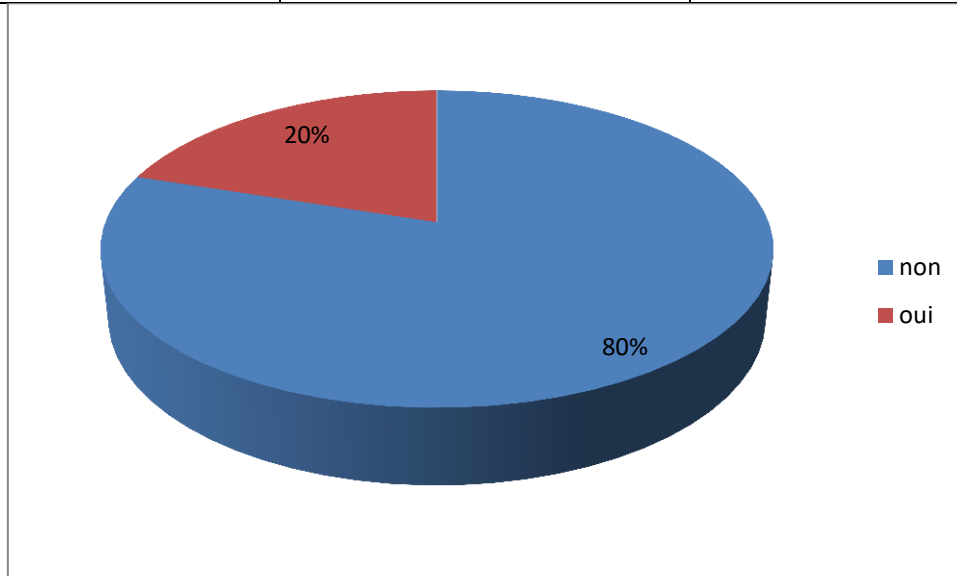


Figure 63 : L'étiquetage de seringue par patient

Interprétation :

80% de personnel ont répondu qu'ils ne font pas l'étiquetage de seringue par personne alors que 20% ont répondu oui.

14- Lors de l'injection du produit radiopharmaceutique :

- Mesure de l'activité avant chaque injection :

Tableau 57: Mesure de l'activité avant chaque injection

	Effectifs	Pourcentage (%)
Oui	1	5
Non	19	95
Total	20	100

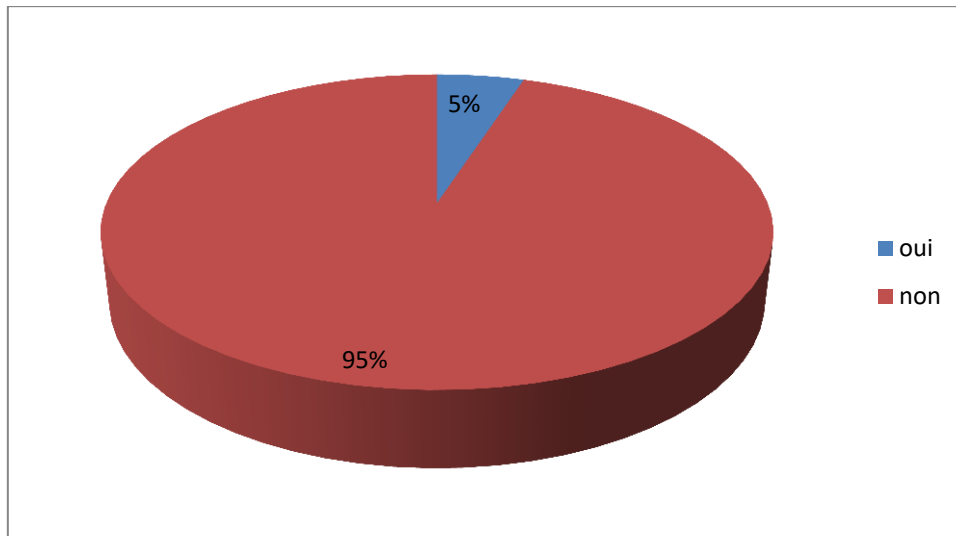


Figure 2 : La mesure de l'activité avant chaque injection

Interprétation :

La majorité répond qu'avant chaque injection ils mesurent l'activité, tandis que 5% répond non.

- la dose injectée est calculée par :

Tableau 58: le calcul de la dose injectée

	Effectifs	Pourcentage (%)
Manipulateur	14	70
Médecin	4	20
Médecin et manipulateur	2	10
Total	20	100

La partie pratique

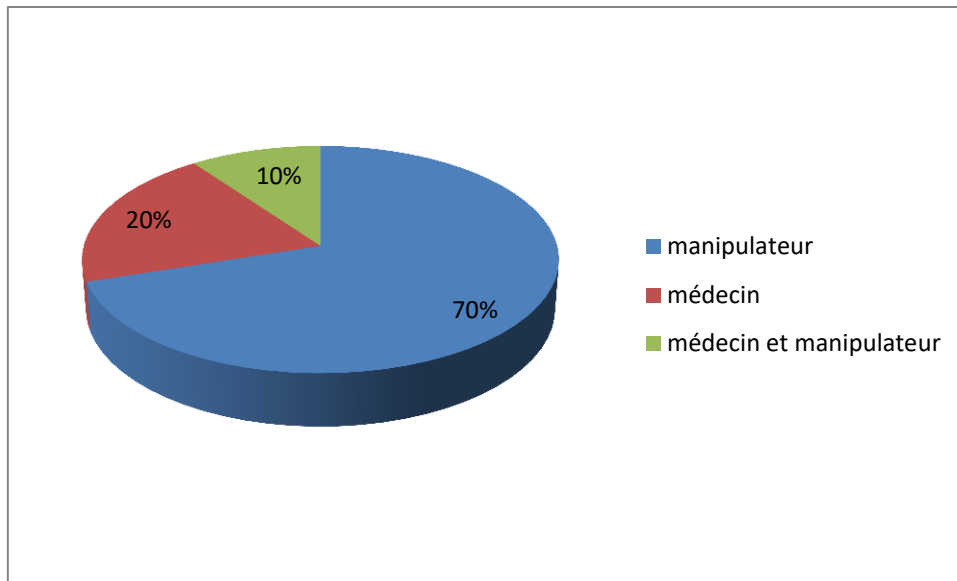


Figure 65 : le calcul de la dose injectée

Interprétation :

La majeure partie de personnel interrogé pense que les manipulateurs sont ceux qui calculent la dose injectée aux malades.

➤ le calcul de la dose injectée est :

Tableau 5: les modalités de calcul de la dose injectée

	Effectifs	Pourcentage (%)
Empirique	7	35
Adapté au poids	8	40
Empirique et adapté au poids	5	25
Total	20	100

La partie pratique

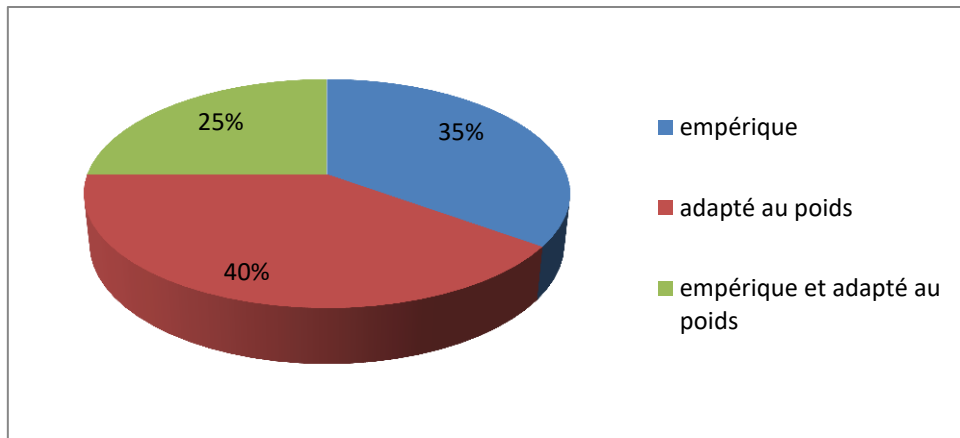


Figure 66 : Les modalités de calcul de la dose injectée

Interprétation :

40% ont répondu que la dose injectée est calculée en fonction du poids, 35% ont répondu que la dose est injectée d'une façon empirique, alors que 25% disent que le mode de calcul de la dose varie selon l'examen.

15- Est-ce que le service est bien équipé de moyen en radioprotection ?

Tableau 6: l'équipement de service en moyen de radioprotection

	Effectifs	Pourcentage (%)
Bien équipé	1	5
Partiellement équipé	13	65
Peu équipé	6	30
Total	20	100

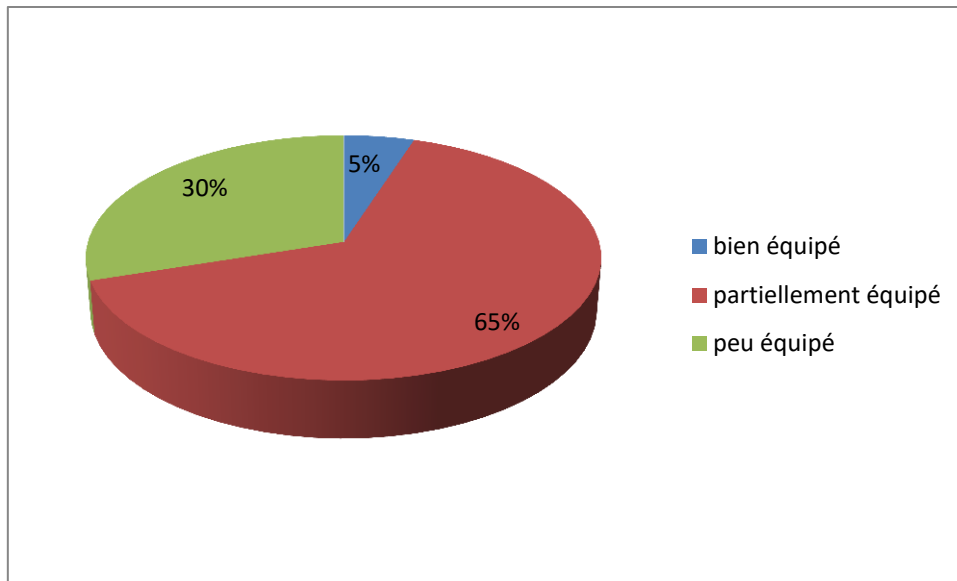


Figure 67 : L'équipement de service en moyen de radioprotection

Interprétation :

On constate que plus de la moitié du personnel pense que le service est partiellement équipé en moyen de radioprotection.

16- Avez-vous reçu une formation en radioprotection ?

Tableau 61: la formation du personnel en radioprotection

	Effectifs	Pourcentage (%)
Non	4	20
Oui	16	80
Total	20	100

La partie pratique

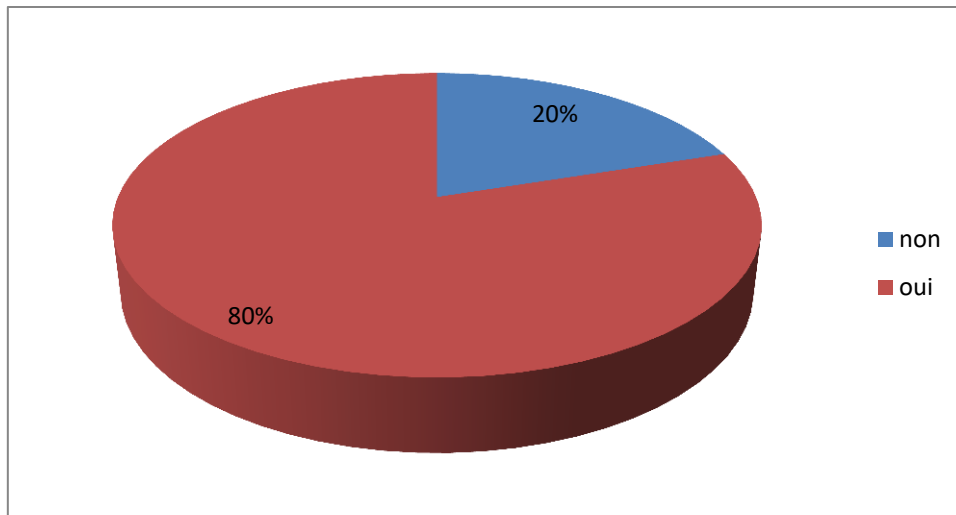


Figure 3: La formation du personnel en radioprotection

Interprétation :

La majorité de personnel ont reçus une formation en matière de radioprotection.

17-L'organisation du service permet-elle de mieux appliquer les règles de radioprotection ?

Tableau 7: l'organisation du service et les règles de radioprotection

	Effectifs	Pourcentage (%)
Non	16	80
Oui	4	20
Total	20	100

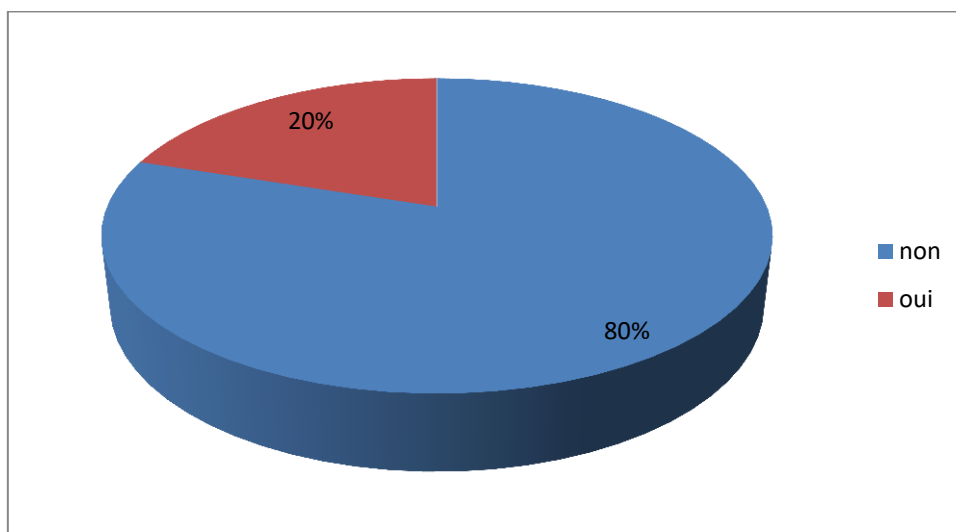


Figure 69 : L'organisation du service et les règles de radioprotection

La partie pratique

Interprétation :

D'après les réponses, une majorité relative juge que l'organisation du service ne permet pas d'appliquer rigoureusement les règles de radioprotection.

18- Le lieu du stockage des déchets radioactifs est :

Tableau 63: le lieu du stockage des déchets radioactifs

	Effectifs	Pourcentage (%)
Isolé	6	30
A proximité de service	14	70
Total	20	100

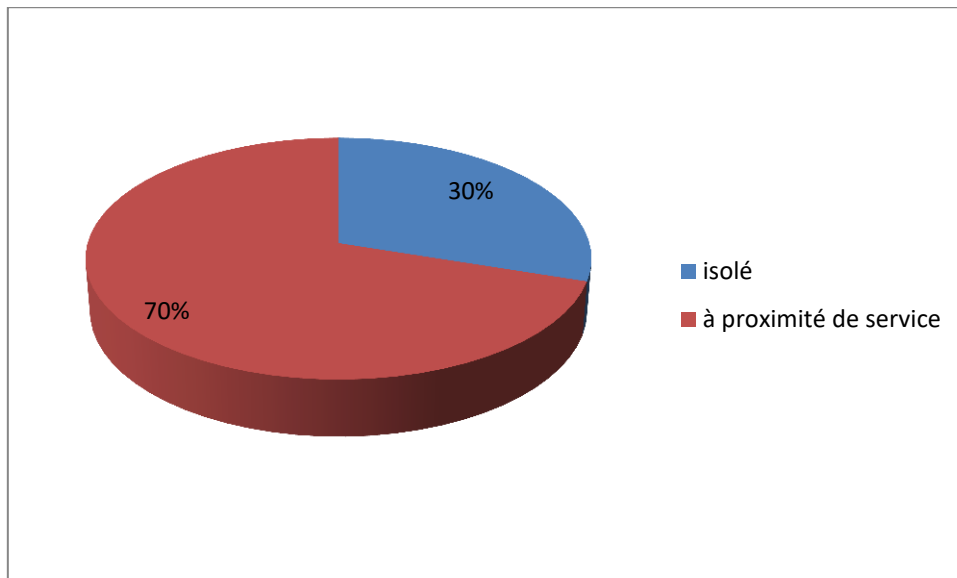


Figure 70 : Le lieu du stockage des déchets radioactifs

Interprétation :

Après l'analyse de cette question on constate que le stockage des déchets radioactifs se fait dans un endroit à proximité de service.

La partie pratique

19- Qui se charge de la gestion des déchets radioactifs ?

Tableau 64: la gestion des déchets radioactifs

	Effectifs	Pourcentage (%)
PCR	19	95
Manipulateur	1	5
Total	20	100

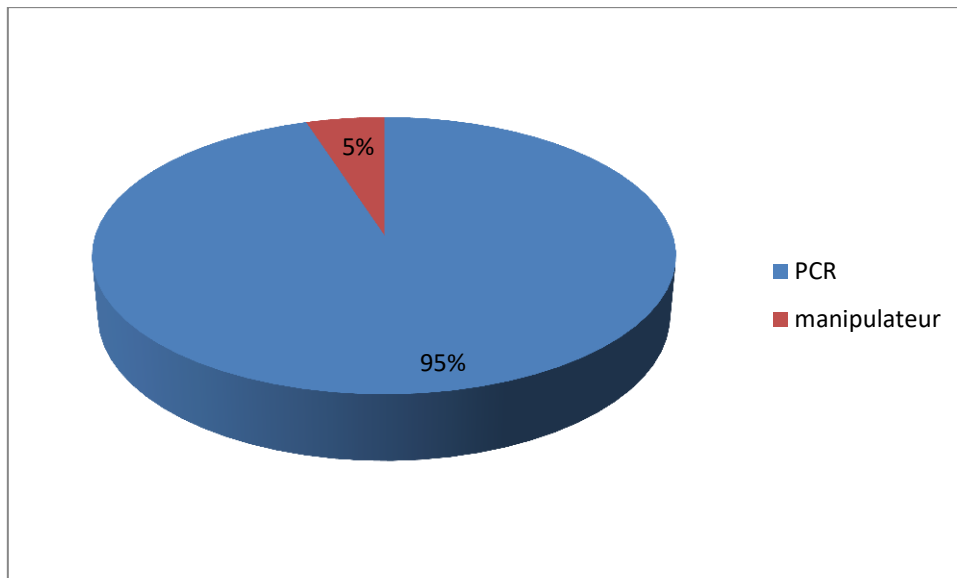


Figure 71: La gestion des déchets radioactifs

Interprétation :

Le personnel interrogé affirme que la personne compétente en radioprotection se charge de la gestion des déchets radioactifs.

20- Le service est-il équipé pour la gestion des déchets radioactifs ?

Tableau 65: l'équipement du service pour la gestion des déchets radioactifs.

	Effectifs	Pourcentage (%)
Non	7	35
Oui	1	5
Partiellement	12	60
Total	20	100

La partie pratique

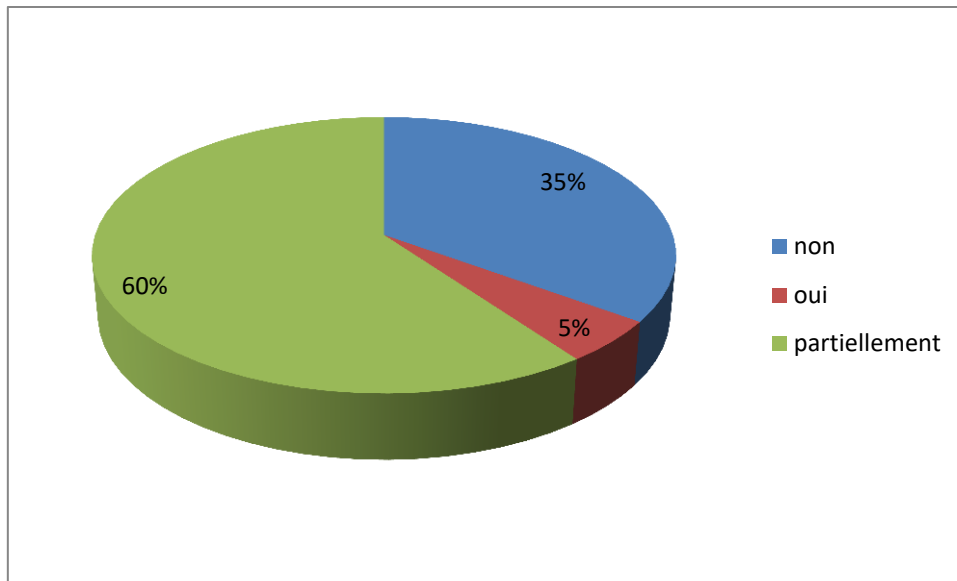


Figure 72 : L'équipement du service pour la gestion des déchets radioactifs

Interprétation :

A travers cette question on conclure que 60% des personnes interrogé ont répondu que le service est partiellement équipé en matière d'instrument pour la gestion des déchets radioactifs, 35% ont répondu que le service est non équipé, et 5% ont répondu qu'il est bien équipé.

Après cette analyse on remarque que les matières d'instruments pour la gestion des déchets radioactifs est relativement moins disponible dans le service.

21- les déchets liquides sont évacués :

Tableau 66: l'évacuation des déchets liquides.

	Effectifs	Pourcentage (%)
Dans la circulation générale	4	20.0
Dans des cuves de désintégration	16	80.0
Total	20	100.0

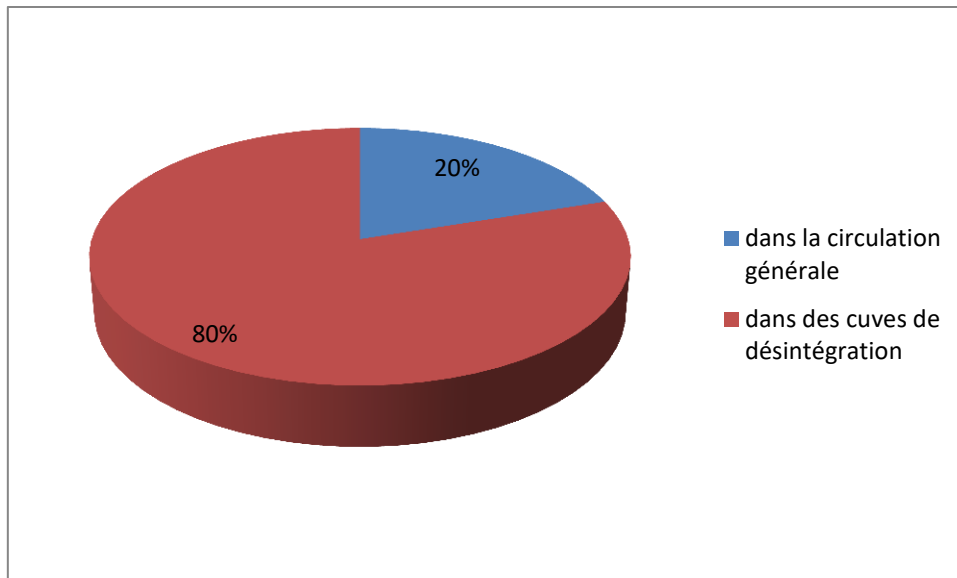


Figure 73: L'évacuation des déchets liquides

Interprétation :

Les déchets liquides sont évacués dans des cuves de désintégration selon 80% des répondants alors qu'en réalité ces cuves ne fonctionnent pas, les effluents liquides sont donc évacués dans la circulation générale.

22- En cas d'accident de contamination :

- Maîtrisez-vous les techniques de décontamination ?

Tableau 67 : Le taux de maîtrise des techniques de décontamination.

	Effectifs	Pourcentage (%)
Oui	9	45
Non	11	55
Total	20	100

La partie pratique

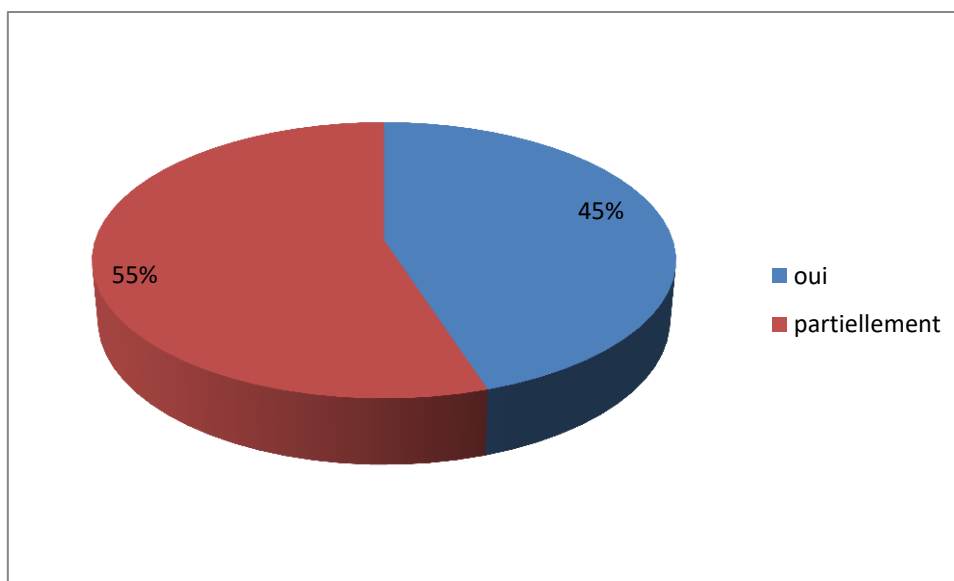


Figure 74 : Le taux de maîtrise des techniques de décontamination

Interprétation :

55% des personnes du service connaissent partiellement les techniques de décontaminations, alors que 45% les maîtrisent.

➤ Les techniques de décontamination sont gérées par :

Tableau 68: la gestion des techniques de décontamination.

	Effectifs	Pourcentage (%)
Médecin	2	10
PCR	17	85
Manipulateur + PCR + médecin + préparateur RP	1	5
Total	20	100

La partie pratique

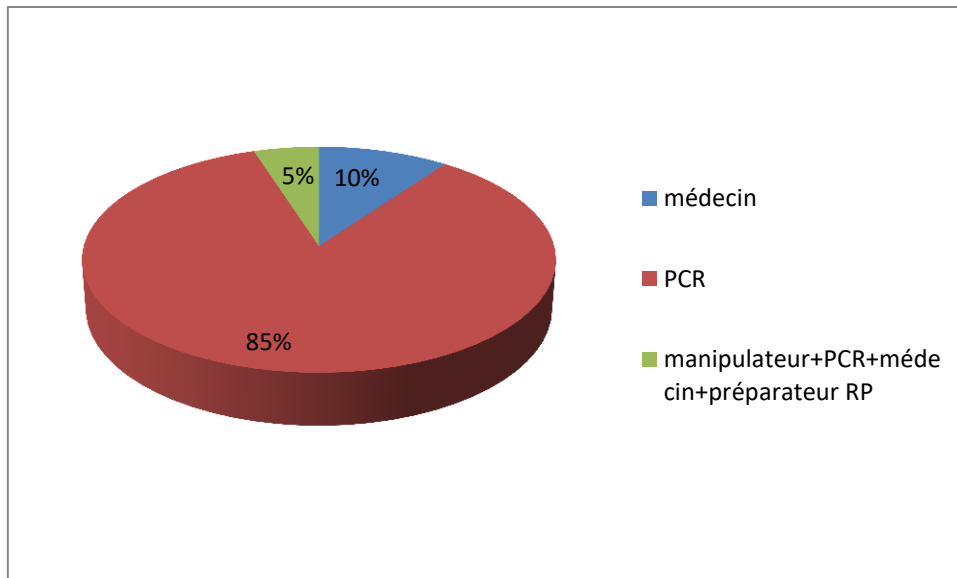


Figure 75 : La gestion des techniques de décontamination

Interprétation :

Le PCR est la personne qui gère les techniques de décontamination cependant même l'ensemble des préparateurs des RP et des médecins et manipulateurs peuvent intervenir en cas d'accident.

- Est-ce que le service est équipé par des moyens de décontamination ?

Tableau 8: l'équipement du service en moyens de radioprotection

	Effectifs	Pourcentage (%)
Non	6	30
Oui	14	70
Total	20	100

La partie pratique

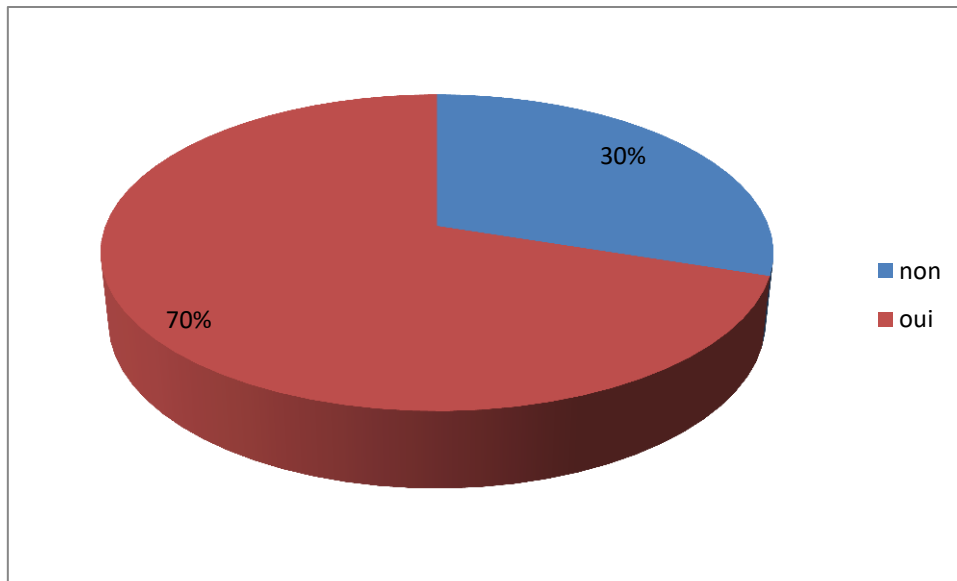


Figure 76 : L'équipement du service en moyens de radioprotection

Interprétation :

Le service se dispose en moyens de radioprotection selon 70% de personnel.

La partie pratique

2. Etude de profil dosimétrique de poste en Médecine Nucléaire CHU Tlemcen:

La dosimétrie individuelle est l'un des maillons essentiels de dispositif de radioprotection des travailleurs exposés aux rayonnements ionisants.

Les dosimètres sont notre sixième sens, non seulement ils nous indiquent la valeur de l'exposition mais aussi, le plus souvent, il nous rassure sur la manière de travailler sous rayonnements.

a) Objectif de l'étude :

L'objectif d'une étude de poste de travail est d'évaluer, dans des conditions normales de travail, les doses susceptibles d'être délivrées au personnel, consécutives à des expositions externes aux rayonnements ionisants.

D'une manière générale, l'étude de poste apporte les données nécessaires à l'optimisation de la radioprotection.

b) Population de l'étude :

L'étude a été menée pendant une durée de 3 semaines allant du 19 Avril 2017 au 11 Mai 2017 et portée sur la population suivante :

- 2 préparateurs en radiopharmacie.
- 4 manipulateurs en imagerie médicale.

b.1) Critères d'inclusion :

La population concernée par l'étude est l'ensemble de personnel fortement exposé aux rayonnements ionisants issus des MRP (Technétium 99m), présent dans le service durant la période d'étude et réalisant leurs tâches au niveau du laboratoire chaud, le laboratoire tiède et la salle d'acquisition d'examen scintigraphique .

b.2) Critères d'exclusion:

L'étude exclue :

- le personnel faiblement et moyennement exposé aux rayonnements ionisants (médecin, secrétariat.... Etc) au niveau du service ;
- le personnel chargé de l'IRAthérapie ;
- les préparateurs en radiopharmacie et les manipulateurs en imagerie médicale écarté de leurs activités dans le service durant la période d'étude exemple cas de grossesse ou une maladie.

La partie pratique

c) Méthodes :

La méthode que nous avons adoptée se décline en trois phases :

- La première phase consistait à informer le personnel sur les modalités et la stratégie de l'étude ;
- La seconde phase est celle de la lecture et l'évaluation des doses ;
- La dernière phase est l'exploitation des résultats obtenus.

Notons que dans le cadre de la radioprotection, le programme de travail des préparateurs en radiopharmacie du service est soumis à un planning de rotation entre l'élution et la préparation des radiopharmaceutiques.

De même, les quatre manipulateurs en imagerie médicale du service font la rotation entre la préparation des patients, l'injection des radiopharmaceutiques et l'acquisition de l'image scintigraphique.

d) Type d'étude :

L'étude de profil dosimétrique de poste est une étude prospective descriptive quantitative sur la population décrite.

e) Moyens de mesure :

Les instruments utilisés pour réaliser l'étude de poste peuvent être classés en deux catégories, les détecteurs passifs comme par exemple les dosimètres individuels portés à la poitrine et les détecteurs actifs (ou électroniques) comme les dosimètres opérationnels et les radiamètres d'ambiance portatifs ; ces moyens de mesure doivent être adaptés aux modes d'exposition (externe ou interne), aux types de rayonnements rencontrés, à leur intensité (activité, débit de dose), à leurs caractéristiques énergétiques et directionnelles, aux caractéristiques des éventuels contaminants, ainsi qu'aux conditions environnementales.

Parmi ces moyens, on a utilisé :

- le dosimètre opérationnel pour le suivi de l'exposition du personnel ;

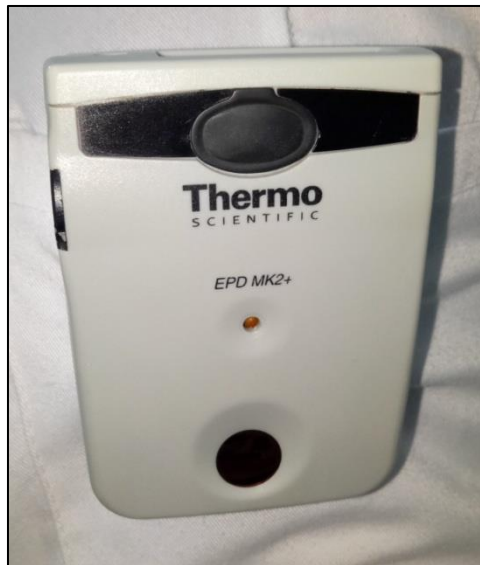


Figure 77 : Un dosimètre opérationnel

Pour contrôler l'environnement de travail et quantifier les risques d'exposition durant le travail, nous avons mesuré les débits de dose salle à l'aide du débitmètre Geiger-Müller dans les différents lieux du service (laboratoire chaud, laboratoire tiède et la salle d'acquisition de l'image scintigraphique).

La partie pratique

f) Résultats :

f.1) Débit de dose salle :

Tableau 70 : les débits de dose salle mesurés

Date	Type d'examen scintigraphique	Débit de dose salle (μSv/hr)		
		Laboratoire chaud (salle de préparation des MRP)	Laboratoire tiède (salle d'injection des MRP)	Salle d'acquisition d'examen scintigraphique
19/04/2017	Scintigraphie osseuse	6,9	3,54	0,54
20/04/2017	Scintigraphie osseuse	4,28	3,41	0,50
23/04/2017	Scintigraphie myocardique	2,57	2,64	0,27
24/04/2017	Scintigraphie rénale	4,92	2,67	0,43
25/04/2017	Scintigraphie rénale et myocardique	11,4	6,28	0,31
26/04/2017	Scintigraphie osseuse	5,63	6,03	1,84
27/04/2017	Scintigraphie osseuse	10,48	8,94	2,03
30/04/2017	Scintigraphie thyroïdienne	8,67	3,44	0,10
02/05/2017	Scintigraphie myocardique	9,04	2,86	0,36
03/05/2017	Scintigraphie osseuse	10,3	28,4	0,64
07/05/2017	Scintigraphie myocardique	45,8	7,90	0,81
08/05/2017	Scintigraphie rénale	36,9	3,42	0,37
09/05/2017	Scintigraphie rénale et myocardique	31,85	4,56	1,23
10/05/2017	Scintigraphie osseuse	28,06	10,03	0,75
11/05/2017	Scintigraphie osseuse	16,39	7,63	0,84

La partie pratique

f.1.1) Analyse des résultats des débits de dose salle :

➤ Le calcul des moyennes :

Tableau 71: analyse statistique des débits de dose salle

	Laboratoire chaud (salle de préparation des MRP)	Laboratoire tiède (salle d'injection des MRP)	Salle d'acquisition d'examen scintigraphique
Moyenne	15.5460	6.7833	0.7287
Médiane	10.3000	4.5600	0.5000
Ecart-type	13.45815	6.45904	0.56517
Minimum	2.57	2.64	0.10
Maximum	45.80	28.40	2.03

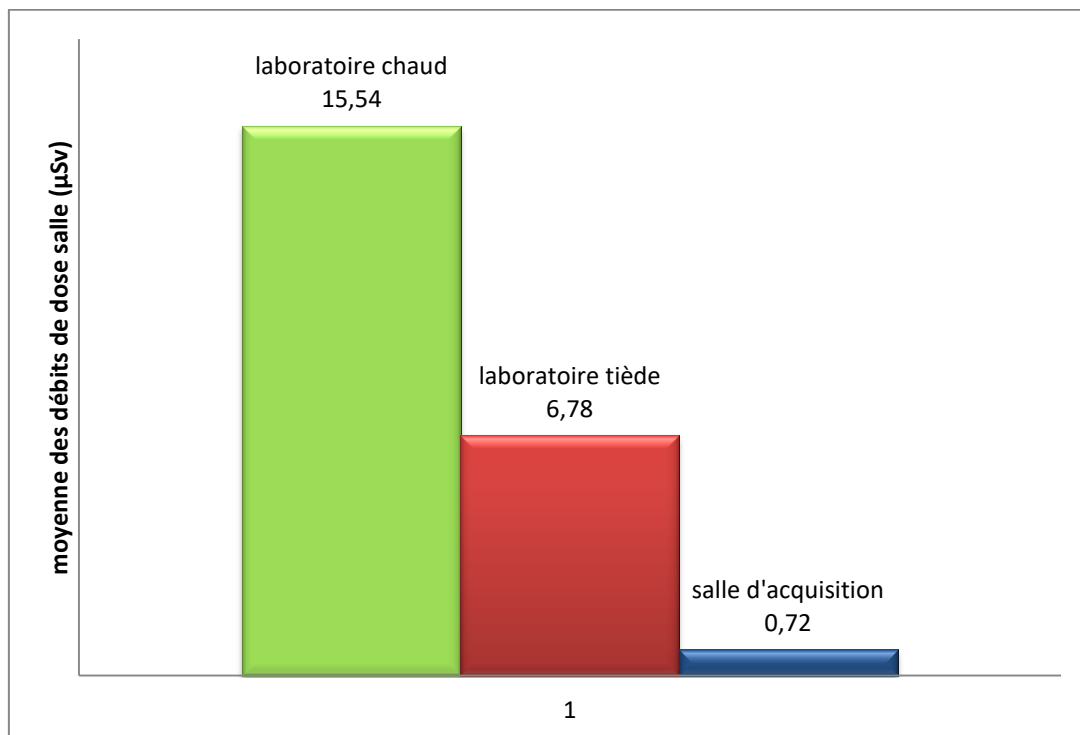


Figure 78: Débit de dose salle

La partie pratique

➤ Comparaison des débits de dose salle :

Test statistique : ANOVA à 1 facteur

Tableau 72: Comparaison des débits de dose salle.

	Somme des carrés	ddl	Moyenne des carrés	F	Significatio n
Inter-groupes	1664.983	2	832.492	11.191	0.000
Intra-groupes	3124.244	42	74.387		
Total	4789.227	44			

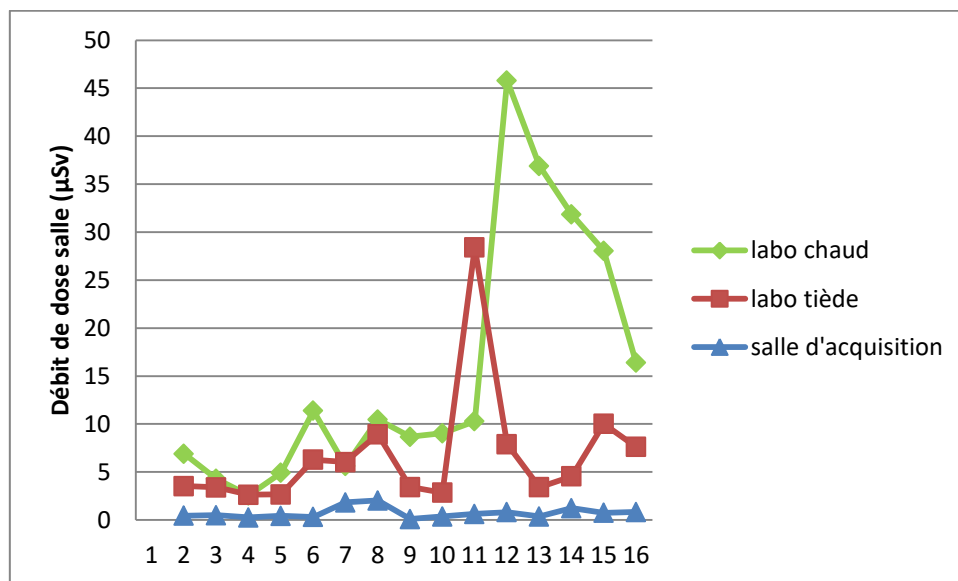


Figure 79 : Comparaison des débits de dose salle entre les trois zones de travail

La partie pratique

f.2) Dosimétrie opérationnelle de personnel :

f.2.1) La dose cumulative :

Tableau 73 : dosimétrie opérationnelle du personnel

Mesure du dosimètre opérationnel ($\mu\text{Sv/hr}$)						
	Elution		Injection + acquisition			
Date	P 1	P 2	M 1	M 2	M 3	M 4
19/04/2017	30	01	03	07	01	26
20/04/2017	31	08	07	23	02	32
23/04/2017	38	39	10	27	03	43
24/04/2017	51	41	18	34	06	53
25/04/2017	82	62	20	55	17	58
26/04/2017	121	66	23	62	39	92
27/04/2017	122	80	25	114	43	117
30/04/2017	156	87	26	123	45	119
02/05/2017	158	89	28	156	51	134
03/05/2017	183	96	43	197	58	150
07/05/2017	190	113	56	248	63	163
08/05/2017	209	118	80	261	82	195
09/05/2017	249	136	95	270	85	208
10/05/2017	268	140	117	369	90	266
11/05/2017	302	145	121	420	101	301

La partie pratique

(i) Analyse statistique des résultats
d'exposition des travailleurs :

Personnel	Dose efficace (mSv)
M1	0.12
M2	0.42
M3	0.1
M4	0.3
P1	0.3
P2	0.15

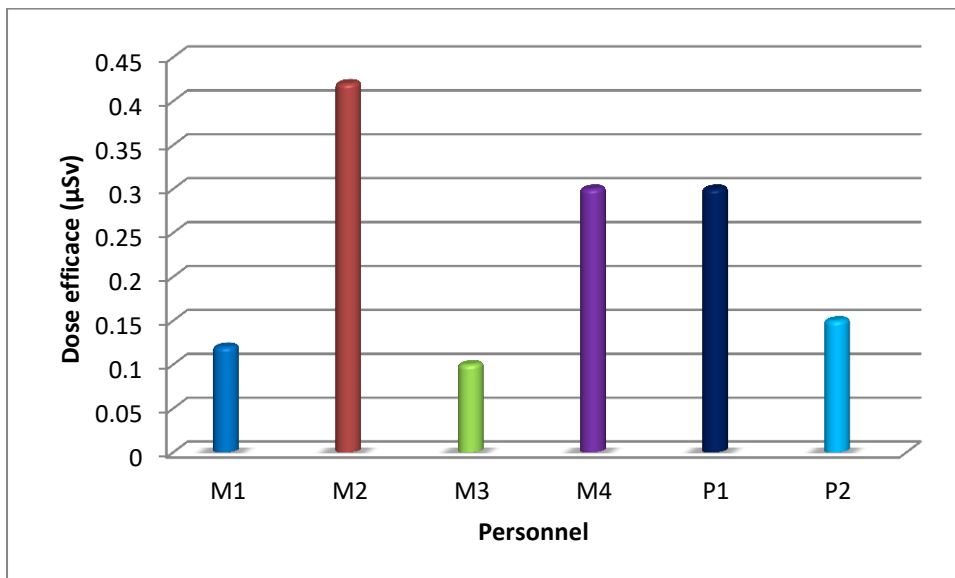


Figure 80 : Les doses efficaces des personnes surveillées

La partie pratique

f.2.2) Dose journalière :

Tableau 74 : Les doses efficaces journalières du préparateur en radiopharmacie (P1)

Date	Type d'examen scintigraphique	Tache réalisé	Durée d'exposition	Mesure débitmètre opérationnel
19/04/2017	Scintigraphie osseuse	Elution	20 min	30
20/04/2017	Scintigraphie osseuse	/	/	01
23/04/2017	Scintigraphie myocardique	/	/	07
24/04/2017	Scintigraphie rénale	Elution	20 min	13
25/04/2017	Scintigraphie myocardique	Elution	20 min	31
26/04/2017	Scintigraphie osseuse	Elution	20 min	39
27/04/2017	Scintigraphie osseuse	/	/	01
30/04/2017	Scintigraphie thyroïdienne	Elution	20 min	34
02/05/2017	Scintigraphie myocardique	/	/	02
03/05/2017	Scintigraphie osseuse	Elution	20 min	25
07/05/2017	Scintigraphie myocardique	/	/	07
08/05/2017	Scintigraphie rénale	Elution	20 min	19
09/05/2017	Scintigraphie myocardique	Elution	20 min	40
10/05/2017	Scintigraphie osseuse	/	/	19
11/05/2017	Scintigraphie osseuse	Elution	20 min	34

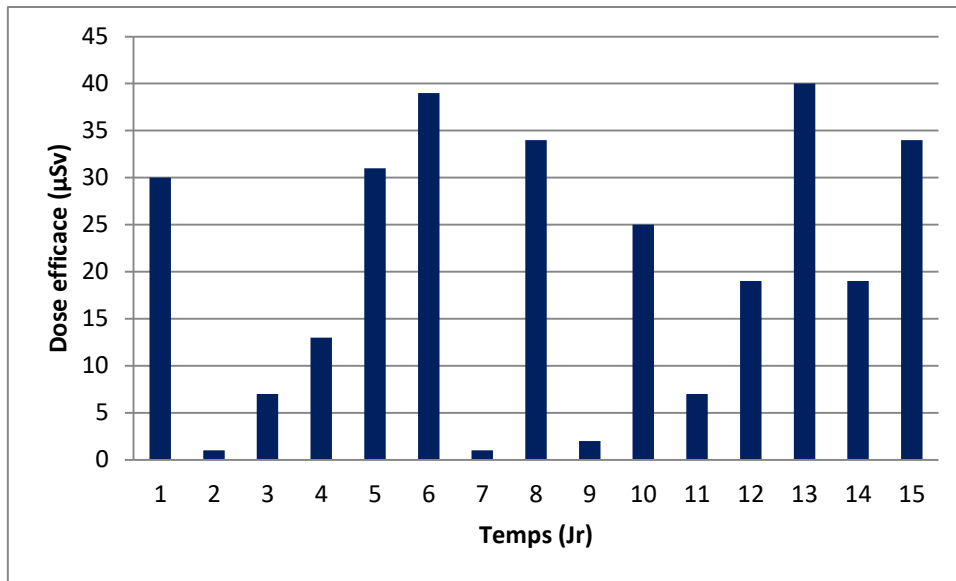


Figure 81 : Les doses efficaces journalières du P1

Interprétation :

En fonction des résultats, on remarque que le préparateur en radiopharmacie P1 reçoit des doses importantes allant de 30 μSv jusqu'au 40 μSv les jours dans lesquels il réalise l'élution, cela peut être expliqué par l'absence du port de la blouse plombée.

La partie pratique

Tableau 75 : Les doses efficaces journalières du préparateur en radiopharmacie (P2)

Date	Type d'examen scintigraphique	Tache réalisé	Durée d'exposition	Mesure débitmètre opérationnel
19/04/2017	Scintigraphie osseuse	/	/	01
20/04/2017	Scintigraphie osseuse	Elution	30 min	07
23/04/2017	Scintigraphie myocardique	Elution	40 min	31
24/04/2017	Scintigraphie rénale	/	/	02
25/04/2017	Scintigraphie Myocardique	Stockage des radionucléides	10 min	21
26/04/2017	Scintigraphie Osseuse	/	/	04
27/04/2017	Scintigraphie osseuse	Elution	30 min	14
30/04/2017	Scintigraphie thyroïdienne	/	/	07
02/05/2017	Scintigraphie myocardique	/	/	02
03/05/2017	Scintigraphie osseuse	/	/	07
07/05/2017	Scintigraphie myocardique	Elution	15 min	17
08/05/2017	Scintigraphie rénale	/	/	04
09/05/2017	Scintigraphie myocardique	Stockage des radionucléides	10 min	18
10/05/2017	Scintigraphie osseuse	/	/	04
11/05/2017	Scintigraphie osseuse	/	/	05

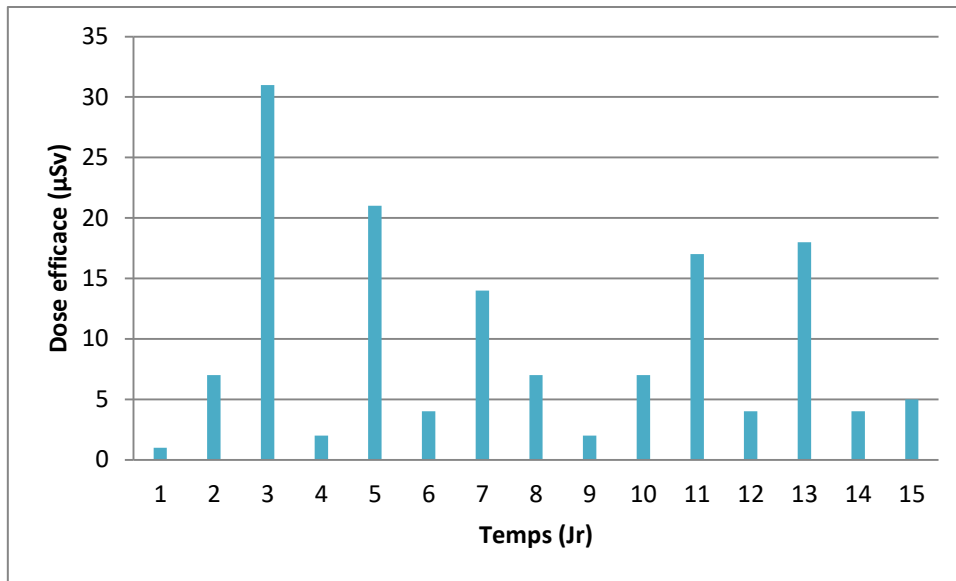


Figure 82 : Les doses efficaces journalières du P2

Interprétation :

Le préparateur en radiopharmacie P2 reçoit des doses importantes en réalisant la préparation des MRP, un pic est observé le 3^{ème} jour en raison de l'augmentation du temps d'exposition.

La partie pratique

Tableau 76 : Les doses efficaces journalières du Manipulateur en imagerie médicale (M1)

Date	Type d'examen scintigraphique	Tache réalisé	Durée d'exposition	Mesure débitmètre opérationnel
19/04/2017	Scintigraphie osseuse	Acquisition	05 hr	03
20/04/2017	Scintigraphie osseuse	Acquisition	05 hr	04
23/04/2017	Scintigraphie myocardique	Acquisition	05 hr	03
24/04/2017	Scintigraphie rénale	Acquisition	05 hr	08
25/04/2017	Scintigraphie Myocardique	Acquisition	05 hr	02
26/04/2017	Scintigraphie Osseuse	Acquisition	05 hr	03
27/04/2017	Scintigraphie osseuse	Acquisition	05 hr	02
30/04/2017	Scintigraphie thyroïdienne	Acquisition	05 hr	01
02/05/2017	Scintigraphie myocardique	Acquisition	05 hr	02
03/05/2017	Scintigraphie osseuse	Acquisition	05 hr	15
07/05/2017	Scintigraphie myocardique	Acquisition + Préparation des patients	05 hr	13
08/05/2017	Scintigraphie rénale	Acquisition	05 hr	24
09/05/2017	Scintigraphie myocardique	Acquisition + préparation des patients	05 hr	15
10/05/2017	Scintigraphie osseuse	Acquisition	05 hr	22
11/05/2017	Scintigraphie osseuse	Acquisition	05 hr	04

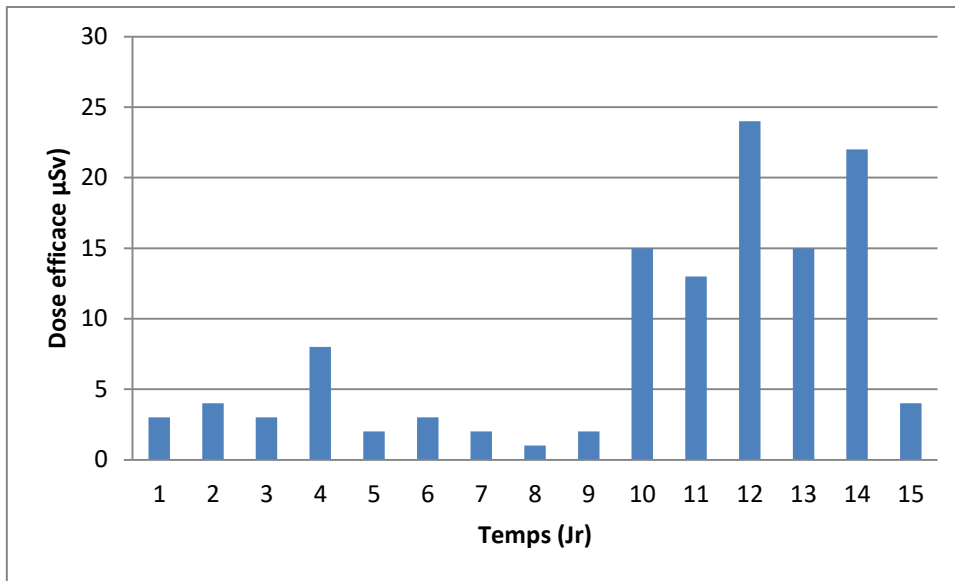


Figure 83 : Les doses efficaces journalières du M1

Interprétation :

En analysant les résultats, le manipulateur en imagerie médicale M1 qui réalise l'acquisition de l'image scintigraphique est moins exposé aux rayonnements ionisants.

La partie pratique

Tableau 77 : Les doses efficaces journalières du Manipulateur en imagerie médicale (M2)

Date	Type d'examen scintigraphique	Tache réalisé	Durée d'exposition	Mesure débitmètre opérationnel
19/04/2017	Scintigraphie osseuse	Acquisition	05 hr	07
20/04/2017	Scintigraphie osseuse	Injection	05 hr	16
23/04/2017	Scintigraphie myocardique	Acquisition + Préparation des patients	05 hr	04
24/04/2017	Scintigraphie rénale	Injection	05 hr	07
25/04/2017	Scintigraphie myocardique	Injection	05 hr	21
26/04/2017	Scintigraphie osseuse	Acquisition	05 hr	07
27/04/2017	Scintigraphie osseuse	Injection	05 hr	52
30/04/2017	Scintigraphie thyroïdienne	Acquisition	05 hr	09
02/05/2017	Scintigraphie myocardique	Injection	05 hr	33
03/05/2017	Scintigraphie osseuse	Injection	05 hr	41
07/05/2017	Scintigraphie myocardique	Injection	05 hr	51
08/05/2017	Scintigraphie rénale	Injection	05 hr	13
09/05/2017	Scintigraphie myocardique	Acquisition + Préparation des patients	05 hr	09
10/05/2017	Scintigraphie osseuse	Injection	05 hr	99
11/05/2017	Scintigraphie osseuse	Injection	05 hr	51

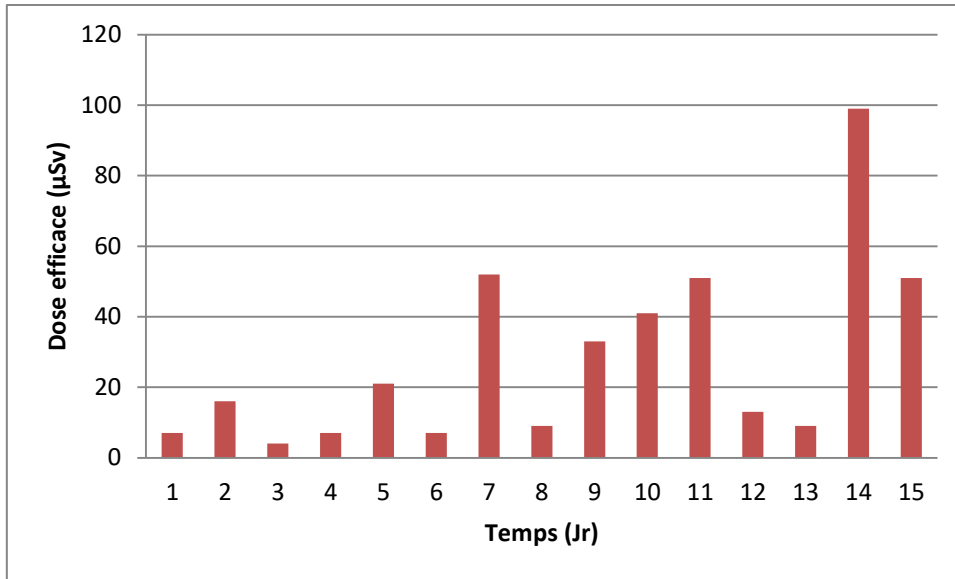


Figure 84 : Les doses efficaces journalières du M2

Interprétation :

En réalisant l'injection des MRP, le manipulateur M2 reçoit des doses importantes allant de 41 μSv jusqu'au 99 μSv , celle-ci est en fonction du nombre de malades, l'activité injectée et la durée d'exposition.

La partie pratique

Tableau 78 : Les doses efficaces journalières du Manipulateur en imagerie médicale (M3)

Date	Type d'examen scintigraphique	Tache réalisé	Durée d'exposition	Mesure débitmètre opérationnel
19/04/2017	Scintigraphie osseuse	Acquisition	05 hr	01
20/04/2017	Scintigraphie osseuse	Acquisition	05 hr	01
23/04/2017	Scintigraphie myocardique	Acquisition + Préparation des patients	05 hr	01
24/04/2017	Scintigraphie rénale	Acquisition	05 hr	03
25/04/2017	Scintigraphie Myocardique	Injection	05 hr	11
26/04/2017	Scintigraphie Osseuse	Injection	05 hr	22
27/04/2017	Scintigraphie osseuse	Acquisition	05 hr	04
30/04/2017	Scintigraphie thyroïdienne	Injection	05 hr	02
02/05/2017	Scintigraphie myocardique	Acquisition + Préparation des malades	05 hr	06
03/05/2017	Scintigraphie osseuse	Injection	05 hr	07
07/05/2017	Scintigraphie myocardique	Acquisition	05 hr	05
08/05/2017	Scintigraphie rénale	Injection	05 hr	19
09/05/2017	Scintigraphie myocardique	Acquisition	05 hr	03
10/05/2017	Scintigraphie osseuse	Acquisition	05 hr	05
11/05/2017	Scintigraphie osseuse	Injection	05 hr	11

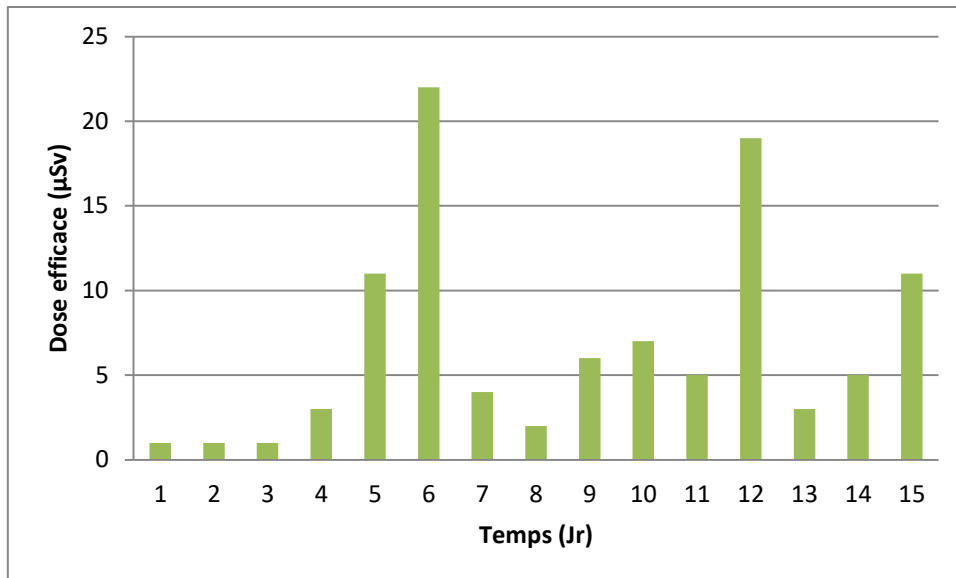


Figure 85 : Les doses efficaces journalières du M3

Interprétation :

Le manipulateur M3, en injectant les MRP, reçoit des doses plus faibles en raison du respect des recommandations de radioprotection (protège seringue plombée et port de la blouse plombée).

La partie pratique

Tableau 79: Les doses efficaces journalières du Manipulateur en imagerie médicale (M4)

Date	Type d'examen scintigraphique	Tache réalisé	Durée d'exposition	Mesure débitmètre opérationnel
19/04/2017	Scintigraphie osseuse	Injection	05 hr	26
20/04/2017	Scintigraphie osseuse	Acquisition	05 hr	06
23/04/2017	Scintigraphie myocardique	injection	05 hr	11
24/04/2017	Scintigraphie rénale	Injection	05 hr	10
25/04/2017	Scintigraphie Myocardique	Acquisition	05 hr	05
26/04/2017	Scintigraphie Osseuse	Injection	05 hr	34
27/04/2017	Scintigraphie osseuse	injection	05 hr	25
30/04/2017	Scintigraphie thyroïdienne	Acquisition	05 hr	02
02/05/2017	Scintigraphie myocardique	Injection	05 hr	15
03/05/2017	Scintigraphie osseuse	Injection	05 hr	16
07/05/2017	Scintigraphie myocardique	Injection	05 hr	13
08/05/2017	Scintigraphie rénale	Injection	05 hr	32
09/05/2017	Scintigraphie myocardique	Acquisition + Préparation des patients	05 hr	13
10/05/2017	Scintigraphie osseuse	Injection	05 hr	58
11/05/2017	Scintigraphie osseuse	Injection	05 hr	35

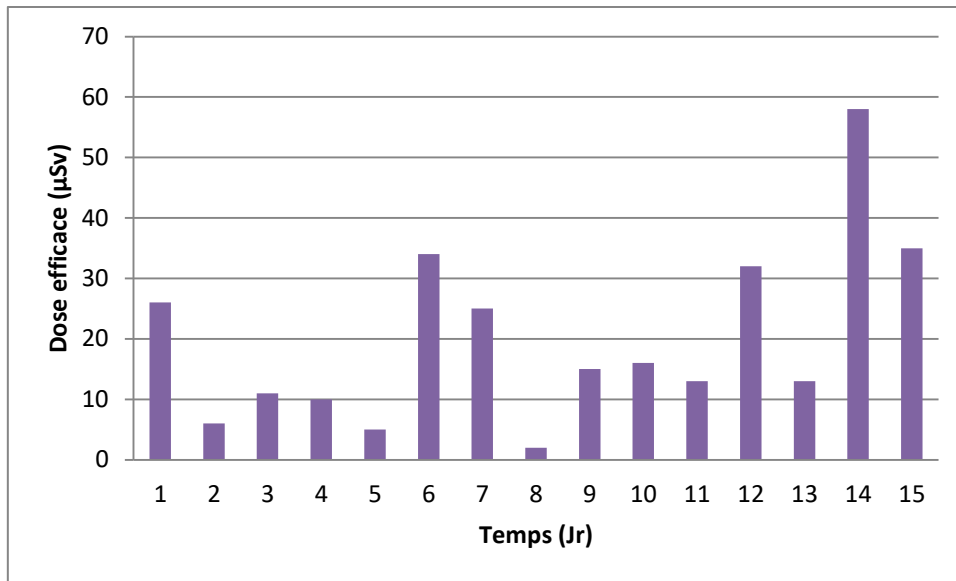


Figure 86: Les doses efficaces journalières du M4

Interprétation :

Au cours de l'acquisition de l'image scintigraphique, l'exposition aux rayonnements ionisant est plus faible que lors de l'injection des MRP, cela peut être expliqué par le respect des règles de radioprotection « distance et écran »

DISCUSSION

Discussion

La radiopharmacie est une activité de pharmacie clinique, qui regroupe toutes les activités de la pharmacie hospitalière de la gestion-approvisionnement à la dispensation en passant par la préparation et le contrôle autour d'un médicament particulier : le médicament radiopharmaceutique.

Une bonne gestion des produits radiopharmaceutiques permet une meilleure prise en charge du patient, meilleure radioprotection du personnel et une meilleure gestion du coût.

Le service de médecine nucléaire du CHU Tlemcen est ancien, aménagé pour accueillir la médecine nucléaire depuis les années 1980 et malgré les modifications effectuées en 2005, il ne permet pas une meilleure gestion des produits radiopharmaceutiques, et cela surtout à cause de l'emplacement du laboratoire chaud et du lieu de stockage qui se trouvent en dehors et à distance de la zone contrôlée.

En absence d'un pharmacien au sein du service de médecine nucléaire, cette activité est assurée par les préparateurs en radiopharmacie qui assurent la gestion des produits radiopharmaceutiques, idéalement il faut instaurer une formation académique en radiopharmacie.

Le service de médecine nucléaire du CHU de Tlemcen n'est pas équipé de logiciels informatiques réservés à la gestion des MRP, il est nécessaire d'avoir ce type de logiciel qui permet la gestion des commandes, des stocks en éditant quotidiennement une liste de radiopharmaceutiques à commander en fonction des prévisions des examens. Lors de la réception, la saisie du bon de livraison permet une entrée automatique au stock, il permet également la gestion des activités à administrer par patients et par examen, ainsi que la gestion des déchets radioactifs, tel que le logiciel NUCLEOLAB ou GERA[®].

La réception des produits radiopharmaceutiques était au niveau du couloir du service ce qui entraîne une forte exposition inutile du personnel de l'ordre de 200 $\mu\text{Sv/h}$ au contact de générateur, le débit d'équivalent de dose doit être inférieur à 100 $\mu\text{Sv/h}$ à 5cm de toutes les parois pour l'activité maximale du radionucléide (Art. 31), nous avons recommandé que ces produits soient directement acheminés au laboratoire chaud, afin de les stocker dans l'enceinte blindée en raison de la non disponibilité d'un coffre blindé dédié au stockage. Débit d'équivalent de dose doit être inférieur à 25 $\mu\text{Sv/h}$ à 5 cm de toutes les parois des enceintes blindées pour l'activité maximale du radionucléide utilisé (Art. 11).

Les préparateurs en radiopharmacie ne respectent pas les règles de radioprotection en ce qui concerne l'habillement (blouse plombée), et la dispensation des MRP se fait dans des

Discussion

flacons collectifs, le marquage seringue par patient n'est pas réalisé ainsi que l'acheminement de médicaments radiopharmaceutiques préparés du laboratoire chaud jusqu'au la salle d'injection passe par des zones publics.

Le lieu de stockage des déchets radioactifs solides est à proximité du service, ce dernier n'est pas équipé en moyen de radioprotection alors que les déchets radioactifs liquides sont évacués dans la circulation générale à cause d'absence des cuves de désintégration.

Le contrôle de qualité est nécessaire pour une meilleure sécurité et efficacité des produits administrés aux patients, mais le service ne dispose pas d'équipement ni de local dédié à ces contrôles, le contrôle des caractères organoleptiques (aspect, volume, pH, mesure de l'activité) ne nécessite pas de grand appareillage.

Les procédures de contrôle qualité des médicaments radiopharmaceutiques (MRP) qu'on a réalisé dans l'unité de radiopharmacie du service de Médecine Nucléaire de Tlemcen sont d'ordre organoleptique (aspect, pH, le volume, mesure de l'activité), ces contrôles sont réalisés à priori.

A partir des résultats obtenus, on constate que nos préparations radiopharmaceutiques présentent des caractères organoleptiques (couleur, aspect) identiques à ceux des références européennes, cependant, un changement de ces caractères organoleptiques des PRP nous renseigne que :

- Un changement de couleur peut être le témoin d'une radiolyse.
- Un changement d'aspect signifie une présence anormale de particules.

Le pH est un paramètre très important pour le contrôle de qualité des préparations radiopharmaceutiques administrées par voie parentérale, il existe un intervalle de pH dans lequel la stabilité du produit est optimale.

Durant notre stage, on a effectué un contrôle qualitatif de pH à l'aide du papier pH malgré que les résultats obtenus par un pH-mètre sont plus précis, faute de moyens, tous les échantillons testés avaient un pH compris entre 6 et 8, ce qui justifie leurs conformité aux normes (Barbier Y, 2009).

Une mesure de l'activité des radiopharmaceutiques après le marquage a été réalisée, sachant que celle-ci dépendra du contrôle de qualité rigoureux de l'Activimètre ainsi que de l'absence de contamination, au cours de notre stage un incident de contamination par une gélule d'iode 131 a été rapporté le 07/05/2017 ce qui a surestimé les résultats de l'activimètre du service.

Discussion

Nous avons réalisé le contrôle de la pureté radiochimique sur les trois générateurs utilisés dans le service, à travers les résultats on constate une grande variabilité du premier générateur, les PRC obtenus sont compris entre 71,26 % et 97,80 %, alors que les variations des PRC du deuxième générateur étaient très faibles.

Ce contrôle fait appel à la technique chromatographique sur couche mince (CCM) qui peut présenter des erreurs lors de son exécution. Pouvant être dues à diverses causes : problèmes liés au dépôt, au solvant ou à l'appareillage (Vivian S. Loveless, 2009). Néanmoins, la technique CCM est simple, facile à mettre en œuvre et peu onéreuse. Elle présente une bonne résolution et une sensibilité remarquable. Par sa rapidité, elle permet de libérer la préparation dans les délais les plus courts. Ajouté à cela, elle a une bonne reproductibilité avec une possibilité de traiter simultanément plusieurs échantillons dans des conditions identiques (Barbier, 2009).

Le dosage d'Aluminium est nécessaire pour la détermination de la pureté chimique des préparations radiopharmaceutiques et pour confirmer l'intégrité de la colonne d'alumine du générateur, le dosage est réalisé par une méthode spectrophotométrique (Spectrophotometric determination of aluminium by morin, M. Jamaluddin Ahmed *, Jamal Hossan, Bangladesh, 2005) et les résultats obtenus montrent une concentration d'Aluminium inférieur à 5 µg/ml témoin d'une pureté chimique conforme du générateur.

Pour ce qui concerne le contrôle des locaux et équipements en radiopharmacie, le contrôle de l'environnement des zones à atmosphère contrôlée est non seulement une obligation légale imposée par les BPP, mais également une garantie indispensable de la qualité des différents médicaments stériles, produits de façon aseptique, au sein d'une radiopharmacie. Les préparations de médicaments radiopharmaceutiques sont réalisées dans une enceinte blindée adaptée aux activités, aux types et à l'énergie des rayonnements émis par les radionucléides utilisés, c'est en système clos qui répondre aux exigences de la classe D.

Des prélèvements ont été réalisés dans l'enceinte blindée afin d'évaluer d'éventuelle contamination microbiologique des surfaces, ces prélèvements sont effectués sur des points à haut risque de contamination microbiologique, on a constaté une diminution de la croissance des agents infectieux après le bionettoyage et l'application du rayonnement UV permet d'éliminer ces germes encore présents.

Le bionettoyage est réalisé dans le service une fois par semaine tous les jeudis, il a permis d'éliminer les germes de *klebsiella rhinoscleromatis* présents au niveau du plan de travail de l'enceinte blindée avant le bionettoyage contrairement à une étude réalisée par

Discussion

E.Levigoureux, dans le groupement hospitalier Est, hospices civils de Lyon , France dont les germes identifiés était des *Micrococcus luteus*, des *Pseudomonas sp* et également des moisissures ce qui confirme l'efficacité du bionettoyage de plan de travail.

La réalisation des contrôles microbiologiques en radiopharmacie nécessite une collaboration étroite avec l'équipe du service de microbiologie du CHU Tlemcen pour assurer le traitement des géloses prélevées.

Un bionettoyage quotidien est conseillé pour s'assurer de la bonne qualité des préparations radiopharmaceutiques et pour éliminer toutes sources de risque lors de la manipulation des MRP dans ces locaux.

Dans le cadre d'une bonne gestion des MRP, le volet de la radioprotection est primordial dans la pratique de la médecine nucléaire, nous avons procéder par deux manière.

En premier, un questionnaire est établi dans le but de révéler le degré d'application des règles de radioprotection par l'ensemble du personnel dans les différentes étapes de la gestion des radiopharmaceutiques.

D'après l'analyse des résultats de notre enquête, il en ressort que :

- Les locaux et le matériel adéquat pour le contrôle de qualité des MRP est manquant dans le service d'où la nécessité de prendre en compte ce point essentiel dans la gestion de ces produits radioactifs ;
- L'organisation des différentes structures et unités du service ne réponde pas aux exigences de la radioprotection
- Enfin, une formation de base initial suivi de formation continue du personnels est nécessaire pour garantir une bonne gestion des produits radiopharmaceutiques et un respect des règles de radioprotection.

En deuxième point, une étude de profil dosimétrique de poste doit être réalisée périodiquement ou à l'occasion de toute modification des conditions de travaux pouvant affecter la santé et la sécurité des travailleurs, il s'agit d'une évaluation des équivalents de dose reçus par les travailleurs directement affectés à des travaux sous rayonnements ou intervenant en zone contrôlée et exposés au risque d'exposition externe.

Ainsi des mesures des débits de dose des salles étaient réalisés sur une période de trois semaines, durant laquelle on a constaté que :

Discussion

- Les débits de dose des salles les plus élevés était au niveau du laboratoire chaud, est cela est expliqué par le fait que le laboratoire est le lieu de stockage et de préparation des produits radiopharmaceutiques ainsi que l'entreposage des gélules d'Iode, en plus ce débit peut être aggravé par la survenue d'une contamination.

- Au niveau de la salle d'injection, des débits de dose élevés étaient enregistrés le jour de la scintigraphie osseuse en raison de l'activité injectée élevée et le nombre important des malades injectés ;

-Les débits de dose sont faibles au niveau de la salle d'acquisition en raison de la protection par un paravent plombée, le débit dose n'augmente qu'à proximité de la seule source de rayonnements ionisants qui est le patient injecté.

En ce qui concerne les débits calculés de l'équivalent de dose individuel, la dosimétrie passive permet le suivi de l'exposition des travailleurs, ainsi les résultats obtenus par l'analyse des dosimètres passifs par la CRNA montrent que les équivalents de doses reçus par le personnel du service de médecine nucléaire ne dépassent pas les normes recommandés par la CRNA.

La dosimétrie passive est complétée par une dosimétrie opérationnelle, qui permet une lecture directe et en temps réel de la dose reçue, la réduction du temps de l'étude était à cause de non disponibilité des dosimètres opérationnels, ainsi des dosimètres bagues doivent être utilisés, portés de préférence à la base de l'index de la main non-dominante mais ces derniers ne sont pas disponibles dans le service.

À la lumière des résultats obtenus de cette étude on peut déduire que :

Comparativement à une étude de profil de poste réalisée au Centre Oscar Lambret-Lille, France sur une période de 22 jrs ; pour le poste de préparation, l'activité totale élue pendant la durée de notre étude est de 6896 mCi avec une moyenne de 328,38 mCi/jour dépassant l'activité manipulée à au Centre Oscar Lambret qui est de l'ordre de 5286,2 mCi avec une moyenne de 240,3 mCi/jour, ce la reflète l'activité importante du service qui est lié au nombre de malades. Dans notre étude le débit de dose des préparateurs est de 14,38 μ Sv/jour, tandis qu'elle est de 13,3 μ Sv/jour à Centre Oscar Lambret.

Discussion

Au poste d'injection, le débit de dose est de 41 $\mu\text{Sv}/\text{jr}$ alors qu'il est en une moyenne de 6,9 $\mu\text{Sv}/\text{jour}$ à Centre Oscar Lambret, cela peut être expliqué par la charge de travail et la méthode de répartition de dose par patient.

Pour le poste de manipulateur réalisant l'acquisition scintigraphique le débit de dose est faible de 0,37 à 2,03 $\mu\text{Sv}/\text{jour}$ est inférieurs comparativement au Centre Oscar Lambret variable de 5,4 à 10,5 $\mu\text{Sv}/\text{jour}$, cela peut être expliqué par le nombre et le type déroulement de l'activité des manipulateurs.

Une autre étude réalisée à Mesure de l'exposition externe du personnel du service de médecine nucléaire de l'hôpital Ibn Sina de Rabat

- Débit dose service médecine nucléaire CHU Tlemcen :

Personnel	Dose efficace (mSv)	débit dose cumulé (mSv)
M1	0.12	0.302
M2	0.42	0.145
M3	0.1	0.121
M4	0.3	0.420
P1	0.3	0.101
P2	0.15	0.301

- Débit dose service médecine nucléaire médecine nucléaire de l'hôpital Ibn Sina de Rabat:

Personnes surveillées	Dose corps entier 3 mois (mSv)	Dose moyenne/mois (mSv)
T1	0,735	0,245
T2	0,461	0,153
I1	0,576	0,192
I2	0,612	0,204
M1	0,220	0,073
M2	0,188	0,062

T : technicien ; I : infirmier ; M : manipulateur de laboratoire ;

Discussion

A partir des résultats obtenus on peut déduire que l'optimisation de l'activité du service et le respect des recommandations de radioprotection permet de protéger le personnel du service de médecine nucléaire contre les radiations ionisantes.

A travers notre travail nous avons illustré le rôle du pharmacien dans son exercice de radiopharmacie au service de médecine nucléaire, il doit :

✓ Gérer la commande et la réception des produits radiopharmaceutiques

- Choix de fournisseurs, fixer un calendrier de commande des produits ;
- approvisionne et détient les produits radiopharmaceutiques' (MRP, précurseurs, trousse, générateurs) ;
- Contribue à la sécurisation du circuit des médicaments ;
- la traçabilité des MRP ;
- Gérer le stockage, l'enlèvement des déchets et emballages...etc.

✓ Au niveau de la préparation et contrôle de qualité des produits radiopharmaceutiques

- Etablir des recommandations de manipulation, d'entretien et de nettoyage des équipements et du petit matériel.
- Imposer et vérifier les techniques aseptiques ;
- Contrôler la qualité microbiologique des opérations, du personnel et du milieu.
- Savoir réaliser les éluions, les préparations prêtes à l'usage, réalisées à partir de trousse ou les marquages (éléments du sang, protéines).
- Vérifier la pureté radionucléidique, la pureté radiochimique...etc ;
- Garantir la qualité pharmaceutique.

✓ Concernant la documentation :

- Mettre en place des procédures opératoires standardisées ;
- Enregistrer les préparations radiopharmaceutiques ;
- Enregistrer les résultats d'analyse ;

Discussion

- Archiver la documentation.

✓ la radioprotection en collaboration avec la personne compétente en radioprotection :

- La sécurisation du circuit du médicament

- Mettre au point, adapter les locaux ;

- Gère les déchets radioactifs en suivant les règles de radioprotection

- Participer à la formation et l'information du personnel concernant les produits radiopharmaceutiques

- Vérifier l'absence d'irradiation et de contamination radioactive, et savoir se comporter dans le cas contraire ;

- Connaitre la législation, les procédures, les appliquer et les faire appliquer.

CONCLUSION

Conclusion

La réglementation est riche et complexe en médecine nucléaire, la forte exigence de cette réglementation explique les différentes procédures de gestion des produits radiopharmaceutiques, depuis la commande jusqu'aux déchets radioactifs ainsi que les mesures de radioprotection des travailleurs, des patients et de l'environnement associées.

Les médicaments radiopharmaceutiques, les éluats du générateur et les précurseurs, qui constituent les matières premières des préparations radiopharmaceutiques, doivent faire l'objet de contrôles de qualité. On a pu vérifier ces préparations en réalisant les contrôles de routine (aspect, volume, activité) et des contrôles mis en place au moment de notre étude (mesure du pH, contrôle de la pureté radiochimique, dosage d'Aluminium) sur les préparations radiopharmaceutiques technétiums à visée diagnostique, l'ensemble de ces contrôles montrent la conformité de la plupart des préparations réalisées au niveau des services aux normes exigées par les différentes recommandations.

Ainsi des contrôles des locaux et équipements étaient réalisés sur l'enceinte blindée (contrôle microbiologique de surface) d'où la mise en place d'une procédure d'hygiène rigoureuse permet d'améliorer la qualité microbiologique de surface en tenant compte des bonnes pratiques de préparation, de la pharmacopée et des recommandations en vigueur.

L'évaluation des mesures de radioprotection au cours de l'utilisation des médicaments radiopharmaceutiques nous a paru nécessaire, dans laquelle on a confirmé la bonne formation du personnel en radioprotection et en médecine nucléaire malgré les défauts et les obstacles d'ordre technique rencontrés durant la gestion des produits radiopharmaceutiques.

Pour assurer la continuité de ce travail et une fois le déménagement au nouveau service du Centre de lutte contre le cancer sera effectué, il sera nécessaire de redéfinir de nouvelles procédures de gestion et de contrôle des produits radiopharmaceutiques dans le but de garantir un bon circuit des MRP. Ainsi, nous avons établi un certain nombre de recommandations:

✓ L'architecture du service doit comprendre :

- Un local de réception des MRP, qui doit être sécurisé et accessible;
- Un local de préparation des MRP adapté pour éviter l'exposition au public et aux personnels, ce local communique par un sas avec la salle d'injection;
- Un local de contrôle de qualité qui doit être distinct mais à proximité du local de préparation, et contenant le matériel nécessaire pour le contrôle de qualité :

Conclusion

radiochromatographe, spectromètre gamma, spectromètre à scintillation liquide, chromatographe liquide haute pression, et une étuve ;

- ✓ Les préparations radiopharmaceutiques doivent être conformes au RCP :
 - Réaliser des contrôles de la biocontamination et de l'aérobiocontamination des surfaces en radiopharmacie.
 - Valider les préparations radiopharmaceutiques avant chaque administration par la réalisation des contrôles de qualité.
 - Avant la manipulation, protéger la surface de travail par une feuille de papier absorbant sur la face supérieure et imperméable sur la face inférieure, la changer régulièrement et à la moindre suspicion de contamination ;
 - Avoir un logiciel de gestion des produits radiopharmaceutiques assurant la gestion des commandes, des stocks et des déchets, ainsi que le calcul de la dose pédiatrique semble être une nécessité en vue des avantages qu'il procure.
- ✓ Respecter les mesures de radioprotection.
 - Vérifier l'absence de contamination, notamment du matériel utilisé, des plans de travail et de toute surface potentiellement contaminée (poignée de porte, clavier d'ordinateur, . .) ; en sortie de zone contrôlée, vérifier l'absence de contamination des mains et des pieds.

Le respect de ces recommandations au sein du service contribuera à l'amélioration de la maîtrise des actes diagnostiques et thérapeutiques tout en protégeant le personnel, le patient et le public.

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

- 1). Encyclopédie Larousse Médical. Définition du terme « scintigraphie » [en ligne].
In : Encyclopédie Larousse en ligne. Disponible sur :
<<http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/scintigraphie/16012>>.
- 2) MORETTI J.-L., WEINMANN P., TAMGAC F., RIGO P. Imagerie fonctionnelle par positon en oncologie nucléaire. France : Springer, 2004, 182 p.
- 3) ZIMMERMANN R. La médecine nucléaire, la radioactivité au service du diagnostic et de la thérapie. Les Ulis : EDP Sciences, 2006, [63-64]p.
- 4) Aurengo A., Petitclerc T., Grémy F., biophysique 2^{ème} Edition ,1997 by Flammarion,p424.
- 5) YVES BRESSON. Médecine nucléaire et radiobiologie .Hermann : éditeurs des sciences et des arts ,1990, [199-201]p ,34 p.
- 6) Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN). Définition de la radiothérapie interne vectorisée [en ligne]. In : site de l'ASN - lexique. Disponible sur :
<<http://www.asn.fr>>.
- 7). Légifrance : le service public de la diffusion du droit. Article R.5126-8 du code de la santé publique [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.legifrance.gouv.fr>>.
- 8). PELEGRIN M., FRANCOIS-JOUBERT, A., CHASSEL M. L., DESRUET M. D., BOLOT C., LAO, S. Structuration des liens entre médecine nucléaire et radiopharmacie. Médecine Nucléaire, 2010, 34(11).
- 9). Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de santé (AFSSAPS) devenue Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Bonnes Pratiques de Préparation [en ligne]. BO du ministère chargé de la santé du 21 Novembre 2007, n° 2007/7 bis, 79 p.
- 10) Légifrance : le service public de la diffusion du droit. Article L5121-1 du code de la santé publique, Modifié par Ordonnance n°2016-966 du 15 juillet 2016 - art. 2 [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.legifrance.gouv.fr>>.
- 11) Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN). Définition du terme « radionucléide » [en ligne]. In : site de l'ASN - lexique. Disponible sur : <<http://www.asn.fr>>.

Bibliographie

- 12) Blanc D. Physique Nucléaire. Éditions Masson, Paris, 1993.
- 13) P.Galle et R.Paulin. Biophysique : Radiobiologie, radiopathologie. Edition Masson, 2000.p :13 19.
- 14) D.Desuzinges. Revue de l'école nationale de la santé publique(ENSP). Les radiopharmaceutiques et la radiopharmacie : Aspects réglementaires et techniques, 2000.p 4-5.
- 15) Gopal B.Saha , physics and radiobiology of nuclear medicine, 4 éme Edition ,springer Sciences +business Media new york 1993,2001,2006,2013 ,25p.
- 16) O.Koch, mise en conformité des contrôles de qualité des activimètres en radiopharmacie au centre hospitalier universitaire de Grenoble, 2010.p 38.
- 17) Paul Arnaud .Chimie physique.6éme Edition ,Dunod,Paris,2007 . p20.
- 18) Légifrance : le service public de la diffusion du droit. Article L5121-1 du code de la santé publique, , Modifié par Ordonnance n°2016-966 du 15 juillet 2016 - art. 2 [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.legifrance.gouv.fr>> .
- 19) S. Bonnot-Lours and all. Référentiel de Radiopharmacie, Société Française de Pharmacie Clinique 2000.p 15.
- 20) Légifrance : le service public de la diffusion du droit. Article L5121-1 du code de la santé publique, Modifié par Ordonnance n°2016-966 du 15 juillet 2016 - art. 2 [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.legifrance.gouv.fr>> .
- 21) Journal officiel de la république algérienne démocratique et populaire. Convention et accors internationaux lois et decret arret, decisions, avis, communications ET annonces (traduction française) n=°27 /44^{ème} année.
- 22) Légifrance : le service public de la diffusion du droit. Articles L. 1333-1, L.1333-4, R.1333-17, R.1333-24, R.1333-34, R.1333-36 du Code de la Santé Publique [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.legifrance.gouv.fr>>.
- 23) Légifrance : le service public de la diffusion du droit. Articles L.1333-13, R.1333-47, R.1333-50 du Code de la Santé Publique [en ligne]. Disponible sur <<http://www.legifrance.gouv.fr>>.

Bibliographie

- 24) Haute Autorité de Santé (HAS). Manuel de certification des établissements de santé V2010, révisé 2011 [en ligne, pdf]. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_968214/fr/les-etapes-de-laprocedure-de-certification>.
- 25) Haute Autorité de Santé (HAS). Guide méthodologique HAS - Démarche qualité en médecine nucléaire in vivo [en ligne, pdf]. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201301/guide_medecine_nucleaire.pdf>.
- 26) Légifrance : le service public de la diffusion du droit. Articles L.5126-5, L.5121-1, L.4211-1 du Code de la Santé Publique [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.legifrance.gouv.fr>>.
- 27) Légifrance. Arrêté du 1er décembre 2003 relatif aux qualifications et à la formation des pharmaciens utilisant des médicaments radiopharmaceutiques dans les établissements de santé et les syndicats interhospitaliers [en ligne]. Version consolidée au 31/12/2005. Disponible sur : <<http://www.legifrance.gouv.fr>>.
- 28) Le journal officiel de la République Algérienne Démocratique et Populaire N°44-03 aout 2008.p 2-3.
- 29) Légifrance : le service public de la diffusion du droit. Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur mentionnés à l'article L. 595-1 du code de la santé publique [en ligne]. Version consolidée au 23/03/2013. Disponible sur : <<http://www.legifrance.gouv.fr>>.
- 30) Légifrance : le service public de la diffusion du droit. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé [en ligne]. Version consolidée au 23/03/2013. Disponible sur : <<http://www.legifrance.gouv.fr>>.
- 31) Légifrance : le service public de la diffusion du droit. Article L6144-1 du Code de la santé publique, modifié par la loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 - art. 5 [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.legifrance.gouv.fr>>.

Bibliographie

- 32) Tafani JAM, Bagheri H. La pharmacovigilance appliquée aux radiopharmaceutiques : Expérience réalisée à Toulouse. Revue Acomen 1996; 1:42-4.
- 33) Thirion B. La pharmacovigilance appliquée aux radiopharmaceutiques : Situation générale. Rev Acomen 1996 ; 1 : 39-41.
- 34) European system for reporting adverse reactions to and defect in radiopharmaceuticals : annual report 1996. Eur J Nucl Med 1998 ; 25 (2) : BP3-BP8.
- 35) Légifrance : le service public de la diffusion du droit. Article L.5132-1, L.5132-6 et L.1333-16 du Code de la santé publique [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.legifrance.gouv.fr>>.
- 36) Légifrance : le service public de la diffusion du droit. Article L.4241-13 du code de la santé publique [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.legifrance.gouv.fr>>.
- 37) Légifrance : le service public de la diffusion du droit. Article R.4351-3 du code de la santé publique [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.legifrance.gouv.fr>>.
- 38) Direction Générale de la Sûreté Nucléaire et de la Radioprotection (DGSNR) devenue Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN). Annexe à la lettre DGSNR/SD9/ 0921 du 22 juillet 2005 – Note d’information – Rappel des principales dispositions réglementaires de radioprotection applicables en médecine nucléaire et en biologie médicale [en ligne, pdf]. In : site de la Société Française de Médecine Nucléaire et d’imagerie moléculaire (SFMN), Disponible sur : <<http://www.sfmn.fr>>.
- 39) M-L.Biechlin-Chassel, S.Lao, C.Bolot ,A.Francois-Joubert, Groupe le Radiopharmacie de l’Acomen . La prescription médicale des radiopharmaceutiques au sein d’un service de médecine nucléaire .2010 Elsevier Masson SAS. Disponible sur <www.sciencedirect.com> .
- 40) Légifrance : le service public de la diffusion du droit. Article L. 512 du Code de la Santé Publique modifié par Loi n° 98-535 du 1 er juillet 1998 .[en ligne]. .[en ligne]. Disponible sur : <<http://www.legifrance.gouv.fr> >.
- 41) Direction de l’Hospitalisation et de l’Organisation des Soins (DHOS). Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière [en ligne, pdf]. BOS du Ministère de l’emploi et de la solidarité de juillet 2001, n° 2001/2 bis, 83 p.

Bibliographie

- 42) Najla Ayachi, Ridha Hamdane, Mounira Riba, Habib Essabbah. Spécialisation du pharmacien hospitalier en médecine nucléaire en Tunisie. Actualités pharmaceutiques hospitalières, volume 6 issue 22 Mai 2010, p35-38.
- 43) Moretti JL, Prevot M, Blanchot C, Duran-Cordobes M. Radiopharmaceutiques. Structures, activité, ciblage. J Pharm Clin 1994 ; 13 : 173-6.
- 44) Ricordel I. Préparation d'un radiopharmaceutique. Contrôle de qualité d'un radiopharmaceutique. Cours de DEA de radiochimie, Option radiopharmaceutiques (INSTN), 1994, 2^{ème} édition EASSA.
- 45) B. Richard and all. traité de radiodiagnostic VI .principes et techniques d'imagerie :35-300-A-10,1990,p 4.
- 46) Mitra Ahmadi, Nouveaux radiotraceurs peptidiques pour l'imagerie nucléaire, 2008, p21-27.
- 47) Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de santé (AFSSAPS) devenue Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Bonnes Pratiques de Préparation [en ligne, pdf]. BO du ministère chargé de la santé du 21 Novembre 2007, n° 2007/7 bis, 79 p. Disponible sur : <<http://ansm.sante.fr>>.
- 48) Delacroix D, Guerre JP, Leblanc P. Radionucléides et radioprotection. Paris, 1993. Édition CEA, Centre de Saclay.
- 49) fiche radioprotection : radionucléides d'institut de radioprotection et de sûreté radionucléaire (IRSN), édition 4300, octobre 2009, p :1-2.
- 50) Iode 131, Cis Bio international résumé des caractéristiques du produit member of IBA group, SPCP3901D, juillet 2008.
- 51) Dewanjee M.K. The chemistry of ^{99m}Tc labeled radiopharmaceuticals. Seminars in Nuclear Medicine 1990 ; 20 (1).
- 52) Les bonnes pratiques de fabrication. B O 95/2 bis.

Bibliographie

- 53) Yves BARBIER and ail. Guide pratique du contrôle de qualité en Radiopharmacie, édition EDP sciences, 2009.p 66,68,199, 206, 211, 240, 243, 255, 259,262.
- 54) RENOCIS. Cis bio international. Résumé des caractéristique du produits .2010 , p1-2.
- 55) PENTACIS. Cis bio international. Résumé des caractéristique du produits .2010 p1-2.
- 56) STAMICIS. Cis bio international. Résumé des caractéristique du produits .2010 p1-2.
- 57) Information professionnelle du Compendium Suisse des Médicaments®, la société Documed SA.© Copyright 2008 by Documed SA. [21.10.2008].
- 58) CERETEC. Résumé des caractéristiques du produit, Stabilised Ceretec IB 1 B fr 11030. p 1-2.
- 59) NANOCIS. OIS bio international. Résumé des caractéristiques du produit, 2009.p 1-2.
- 60) RENOCIS, GIS bio international. Résumé des caractéristiques du produit, 2010 p1-2.
- 61) PULMOCIS, OIS bio international. Résumé des caractéristiques du produit, 2010. p 1-2.
- 62) Arrêté du 31 mars 1999 relatif a la prescription , à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé ,les syndicats interhospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur mentionnés à l'article L 595-1 du code de la santé publique, journal officiel de la République Française,1^{er} Avril 1999.
- 63) CIRCULAIRE DGS/PS N° 97/412 DU 30 MAI 1997 relative à l'application du décret n° 93-345 du 15 mars 1993 relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'infirmier.

Bibliographie

- 64) Légifrance : le service public de la diffusion du droit. Décret n° 97-1057 du 19 novembre 1997 modifié par le décret n° 2000-509 du 6 juin 2000.[en ligne]. Disponible sur : <<http://www.legifrance.gouv.fr> >.
- 65) Bonnes pratiques de fabrication. ligne directrice particulière n°2 relative aux radiopharmaceutiques.
- 66) Marie Caroline Husson. Dossier du centre national d'information et du médicament(CNHIM). Médicaments radiopharmaceutiques utilisation pratique, 1 ère édition, 1998, XIX, 5-6, p 5-11-13-14.
- 67)Préparations radiopharmaceutiques. Pharmacopée française, Maisonneuve Ed., Sainte Ruffine, janvier 1989, Xème Ed.
- 68) Yves BARBIER and ail. Guide pratique du contrôle de qualité en Radiopharmacie, édition EDP sciences, 2009 .p 66,68,199, 206, 211, 240, 243, 255, 259,262.
- 69) Stérilité. Pharmacopée française, Maisonneuve Ed., Sainte Ruffine, janvier 1992, Xème Ed.
- 70)Galy G , Fraysse Marc. Radiopharmacie et médicaments radiopharmaceutiques. S1 :LAVOISIER, 2012 p32.
- 71) Galy G , Fraysse Marc. Radiopharmacie et médicaments radiopharmaceutiques. S1 :LAVOISIER, 2014 978274309860.
- 72) Husack V,Vlcek J. "Some remarks on ^{99m}Tc generators kinetics". Eur.J.Nucl.Med., 1982,p: 331-332.
- 73) J.Matioi and ail. Comparison of radiochemical purity control methods for ^{99m}Tc radiopharmaceuticais used in hospital radiopharmacies. Nuci.Med. Commun, 1997, p 419. 141.
- 74) Pharmacopée européenne. (pertechnétate ^{99m}Tc de Sodium, non obtenu par fission), solution injectable,6 ème édition, 2008, p 1101, 1102.
- 75) arrêté du 30 octobre 1981 relatif aux conditions d'emploi des radioéléments artificiels utilisés en sources non scellées à des fins médicales (JORF du 29/11/1981).
- 76) pharmacopée européenne. DEQM 2007, 6ème édition.
- 77) D. Bruel, C. Duez, S.Ebel-Lao, H. Garrigue, C. Le Meur. Guide de surveillance de l'environnement des unités de préparation des médicaments radiopharmaceutiques de la Société française de radiopharmacie.2011 .Elsevier Masson SAS.

Bibliographie

78) Patel PR, Larson AK, Castel AD, Ganova-Raeva LM, Myers RA, Roup BJ et al. Hepatitis c virus from a contaminated radiopharmaceutical used in myocardial perfusion studies. JAMA 2006 ;296(16) : 2005-11.

79) Brown S, Baker MH. The sterility testing of dispensed radiopharmaceuticals. Nucl Med Commun 1986 ;7(5) : 327-36.

80) Sathis VJ, Miller CM, Doerr GF, Coffey JL, Hladik WB 3rd. Effect of technetium Tc 99m pertechnetate on bacterial survival in solution Am J Hosp Pharm 1983 ; 40(4) :634-7.

81) Centre national hospitalier d'information sur le médicament. Médicaments radiopharmaceutiques : utilisation pratique. XXVI, 4-5, novembre-décembre 2005. European Medicinal Agency. Good Manufacturing Practices. Annex 1: sterile medicinal product, september 2003.

82) agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bonnes pratiques de préparations BO spécial 2007/1 bis.

83) bonnes pratiques de pharmacie hospitalière, BO spécial n°2001/2 bis.

84) norme NF S 90-351. Salles propres et environnement maîtrisés apparentés. AFNOR , juin 2003.

85) Norme NF EN ISO 14644-3. Salles propres et environnements maîtrisés apparentés. Partie 3 : méthodes d'essais. AFNOR, mars 2006.

86) Norme NF EN ISO 14644-1. Salles propres et environnements maîtrisés apparentés. Partie 1 : classification de la propreté de l'air. AFNOR, juillet 1999.

87) Yahar B. La qualité de l'air à l'hôpital. Hyg Milieu Hospitalier 1999;18:8—16.

88) Guignement S, Perraud M. Réalisation des prélèvements et interprétation des résultats. Hygiène 2000;VIII(3):147—55.

89) Norme NF EN ISO 14698-1. Salles propres et environnements maîtrisés apparentés. Maîtrise de la biocontamination. Partie 1 : principes généraux et méthodes. AFNOR, mars 2004.

90) Direction générale de la sûreté nucléaire et de la radioprotection en France .disponible sur : <www.asn.gouv.fr>.

91) Y.-S Cordoliani, H. Foehrenbach. Radioprotection en milieu médical. 2008 Elsevier Masson 2^{ème} édition.

92) Faculté de Pharmacie de Grenoble, faculté de Pharmacie de Lyon, Ordre National des Pharmaciens et coll. Pharmaciens et Nucléaire : Informations pratiques. 1995.

Bibliographie

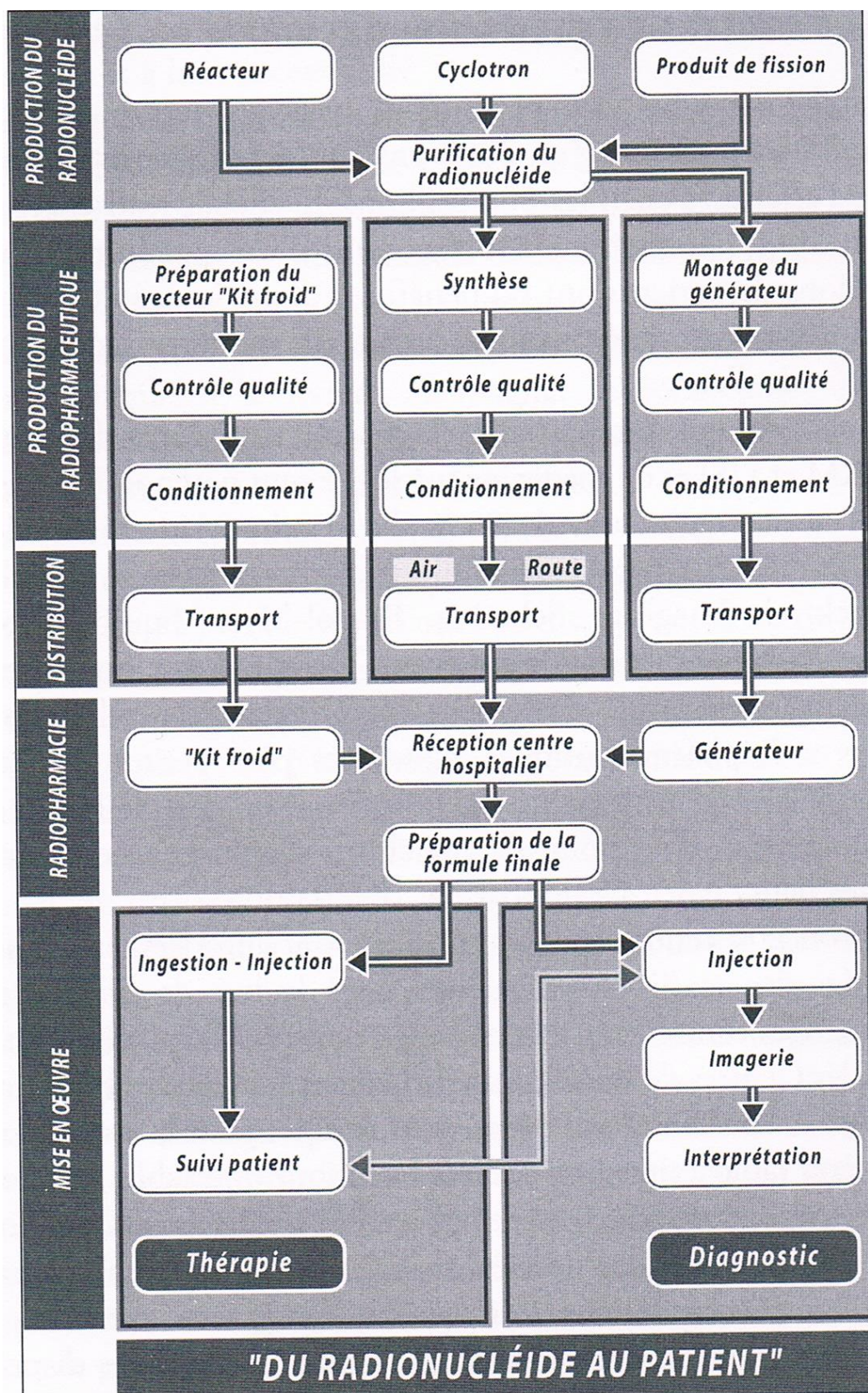
- 93) Gambini DJ, Granier R. Manuel pratique de radioprotection. Éditions Tec et Doc Lavoisier, Paris, 1992.
- 94) Lallemand J. Effets biologiques de l'irradiation et conséquences pathologiques. Concours Méd 1991.
- 95) Hubert D. Effets cancérogènes des radiations. Concours Méd 1991.
- 96) Bertin M. Effets génétiques des radiations. Concours Méd 1991.
- 97) Lallemand J. Effets tératogènes des radiations. Concours Méd 1991.
- 98) Galle P., Aubert B. Médecine nucléaire et irradiation. Concours Médi 1991.
- 99) Gérard GALY et Marc FRAYSSE. Radiopharmacie et médicaments radiopharmaceutiques. LAVOISIER, 2012.
- 100) Lallemand J. Grandeurs et unités utilisées en radioprotection. Concours Méd 1991.
- 101) Christine Jimonet et Henri Métivier . principes de radioprotection réglementation. EDP sciences. France 2007.
- 102) Bertin M. Limites réglementaires. Concours Méd 1991.
- 103) La radioprotection en Milieu Hospitalier. Comité Français d'éducation pour la Santé, Paris, 1993.
- 104) Centre National de la Recherche Scientifique CNRS. Guide de radioprotection. 1^{ère} édition Septembre 2007.
- 105) Journal Officiel de la République Française. Protection contre les rayonnements ionisants : Textes législatifs et réglementaires. Direction des Journaux Officiels, N° 1420.
- 106) Mémento du Risque Nucléaire. Association d'Information pour la Prévention des Risques majeurs.
- 107) Docteur Jean baptiste FLEUTOT . ELEMENTS DE RADIOPROTECTION A L'USAGE DES MEDECINS NUCLEAIRES ET DES RADIOPHARMACIENS.

Bibliographie

- 108) Institut National de recherche et de sécurité. Principes élémentaires de radioprotection. Éditions I.N.R.S. ED 658, Paris, 1988.
- 109) Simonnet G. Les radioisotopes en recherche biologique : détection et radioprotection. Éditions Masson, Paris, 1994.
- 110) GUIDE DE GESTION DES DÉCHETS DU RÉSEAU DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX. Gouvernement du Québec, 2017. Disponible sur : <msss.gouv.qc.ca>.
- 111) Claude Le Sech –Christian Ngo. Physique nucléaire .Dunod, Paris 2010. P140-141.
- 112) Hubert D. Les différentes sources d’irradiation. Concours Med 1991;113:1882–3.
- 113) Galle P, Aubert B. Médecine nucléaire et irradiation. Concours Med 1991; 113:1905–7.
- 114) Aubert B , Chatal JF. Radioprotection associée aux nouvelles évolutions, diagnostiques et thérapeutiques, en médecine nucléaire. Radioprotection 2006;41:33–50.
- 115) O. Aupéa, N. Rizzo-Padoinb, P. Le Garlantezeca, X. Bohandc, H. Foehrenbachd, P. Larochee. Aspects pratiques de radioprotection en radiopharmacie. 2009 Elsevier Masson SAS. Disponible en ligne sur : < www.sciencedirect.com>.
- 116) Castagnet X, Mantzarides M, Laroche P, Foehrenbach H. Radioprotection du personnel dans un service de médecine nucléaire. Arch Mal Prof 2007;68:555–65.

ANNEXE

Annexe 1 : le circuit de radionucléide de la production à l'administration.



Annexes

Annexe 2 : Tableau des radioéléments.

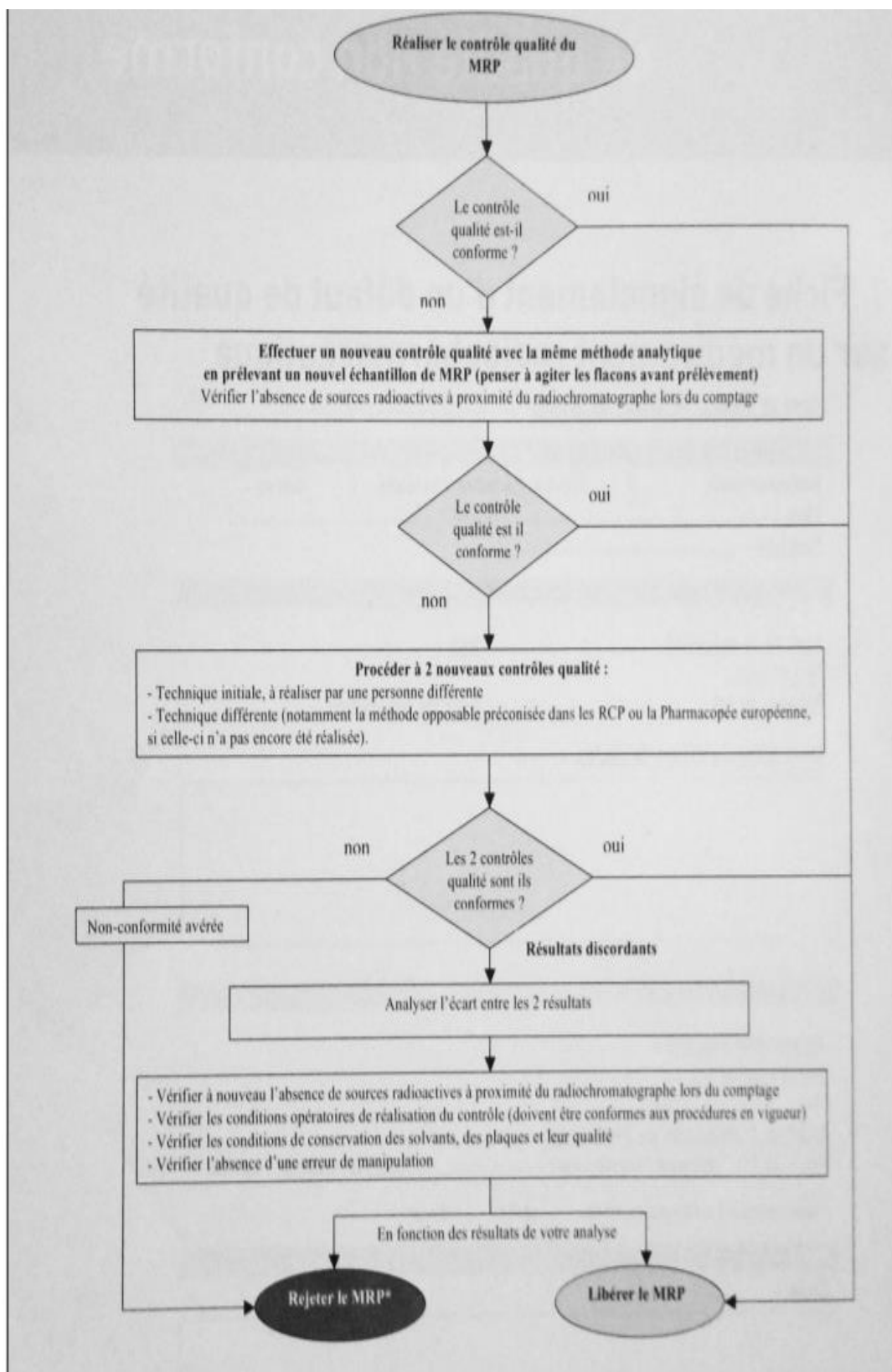
Nom	Symbole Chimique	Rayonnement (KeV)				Période Physique	Utilisation		Groupe Radiotoxicité
		X Ou γ	β^-	β^+	%		Diag	Théra	
Fluor 18	$^{18}_{9}\text{F}$	511		634	194 197	110 min	oui		4
Phosphore 32	$^{32}_{15}\text{P}$		1710		100	14,3 j		oui	3
Chrome 51	$^{51}_{24}\text{Cr}$	320			10	27,7j	oui		4
Cobalt 57	$^{57}_{27}\text{Co}$	122 137			86 11	272j	oui		3
Cobalt 58	$^{58}_{27}\text{Co}$	511 811 1675		475	30 99 <1 15	70.8j	oui		3
Gallium 67	$^{67}_{31}\text{Ga}$	93 185 300			39 21 17	3,26j	oui		3
Krypton 81m	$^{81\text{m}}_{36}\text{Kr}$	190			47	13s	oui		4
Strontium 89	$^{89}_{38}\text{Sr}$	909		1492	<1 100	50,7j		oui	3
Yttrium 90	$^{90}_{39}\text{Y}$	523 2284			<1 100	2,7j		oui	3
Technétium 99m	$^{99\text{m}}_{43}\text{Tc}$	18 21 141			6 1 89	6h	oui		4
Indium 111	$^{111}_{49}\text{In}$	23 171 245			69 90 94	2,8j	oui		3
Iode 123	$^{123}_{53}\text{I}$	27 159 529			71 83 1	13,2h	oui		3
Iode 125	$^{125}_{53}\text{I}$	27 31 36			114 26 7	59,9j	oui		2
Iode 131	$^{131}_{53}\text{I}$	284 365 637			6 82 7	8j	oui	oui	2
				248 334 606	2 7 90				
Xénon 133	$^{133}_{54}\text{Xe}$	31 35 81			38 7 38 99	5,2j	oui		4
				346					
Nom	Symbole Chimique	Rayonnement (KeV)				Période Physique	Utilisation		Groupe radiotoxicité
		X	β^-	β^+	%		Diag	Thera	

Annexes

		Ou γ				
Samarium 153	$^{153}_{62}\text{Sm}$	41	49	1,75j	oui	3
		47	12			
		103	28			
		634	35			
		703	44			
		807	21			
Erbium 169	$^{169}_{68}\text{Er}$	8	<1	9,4j	oui	3
		344	42			
		352	58			
Rhénium 186	$^{186}_{75}\text{Re}$	59	3	3,78j	oui	3
		63	2			
		137	9			
		939	22			
		1077	72			
Thallium 201	$^{201}_{81}\text{Tl}$	71	47	3,04j	oui	4
		135	3			
		167	10			

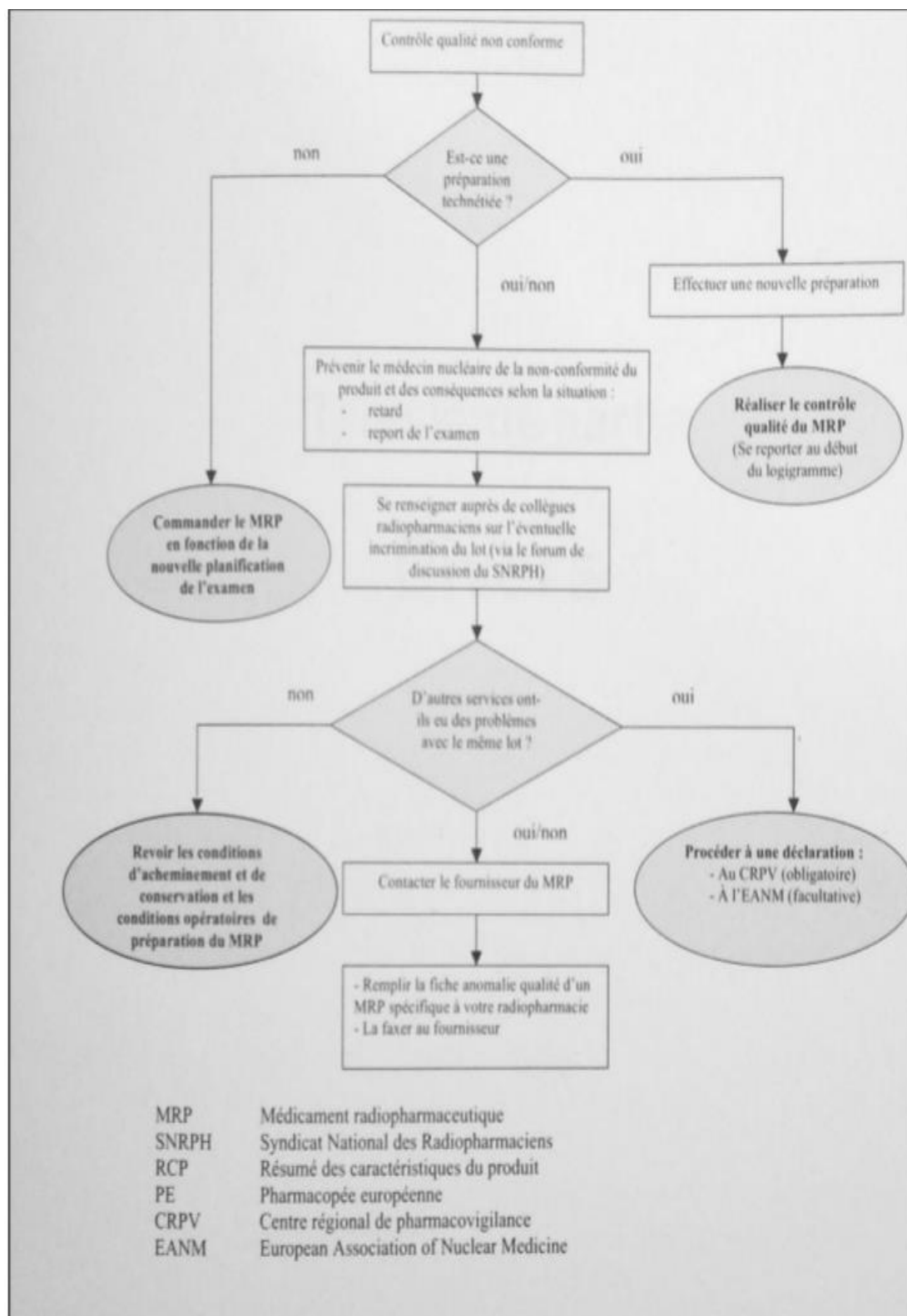
Annexes

Annexe 3 : Conduite à tenir en cas de non-conformité avérée et de rejet du MRP.



Annexes

Annexe 4 : Conduite à tenir en cas de contrôle de qualité.



Annexe 5 : Conduite à tenir en cas de non-conformité avérée et de rejet du MRP.

1. Fiche de signalement d'un défaut de qualité sur un médicament radiopharmaceutique

Date de constat du défaut de qualité:/...../.....

1. EMETTEUR DU SIGNALEMENT

Radiopharmacie Service Médecine Nucléaire Autres :

Nom : Prénom :

Fonction :

2. RADIOPHARMACEUTIQUE CONCERNE

Nom de la spécialité : DCI :

Fournisseur :

Numéro de lot : Date de péremption :

Description du défaut de qualité :

3. RADIOPHARMACIE

Information reçue le :

Affaire suivie par :

Tel: fax :

Date de transmission au fournisseur:

Par : Tél. (Nom de l'interlocuteur :) Courrier Fax

Copie transmise à la Pharmacie centrale : Oui Non

4. REPONSE DU FOURNISSEUR

Date :

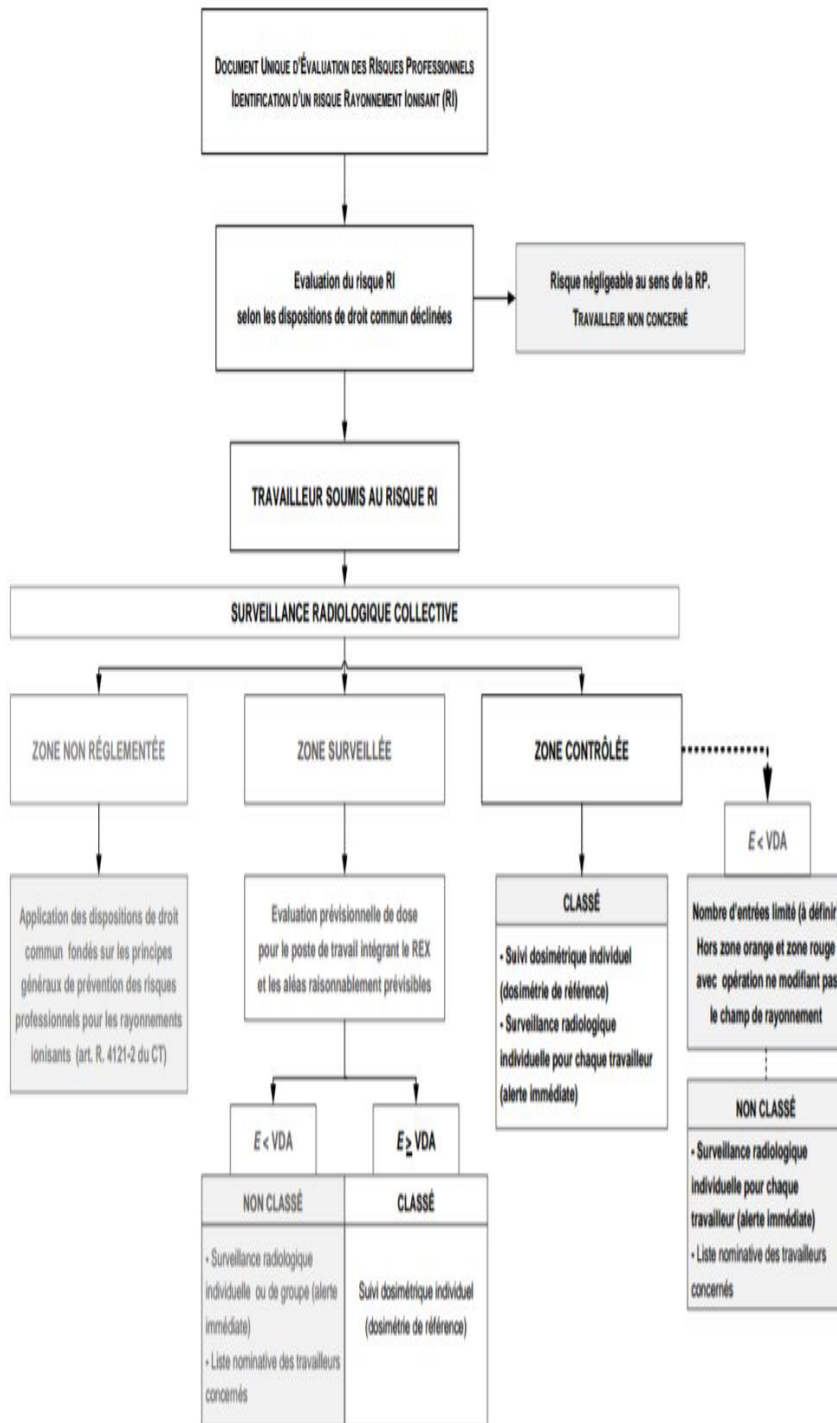
5. DECLARATION

- Au CRPV Oui Non

- à l'EANM Oui Non

Annexes

Annexe 6 : Logigramme qui représente les modalités de surveillance radiologique des expositions externes.



Annexes

Annexe 7 : Modalités de surveillance radiologique de l'exposition externe.

SURVEILLANCE DE L'EXPOSITION EXTERNE EN FONCTION DU ZONAGE ET DE LA VDA	TRAVAILLEUR SOUMIS AU RISQUE RI				
	Zone non réglementée	Zone surveillée		Zone contrôlée	
		$E < VDA$	$E \geq VDA$	Sous conditions et si $E < VDA$	Quelle que soit la valeur de E
Traçabilité	Employeur au niveau de l'établissement (DUERP et fiche d'exposition) Bilan annuel de la surveillance radiologique des expositions				
	Aucun enregistrement (IRSN)	Liste nominative transmise à l'IRSN	Enregistrement dosimétrique de référence à l'IRSN	Liste nominative transmise à l'IRSN	Enregistrement dosimétrique de référenc à l'IRSN
Surveillance radiologique collective <i>(Contrôles techniques d'ambiance radiologique avec critères d'alerte)</i>	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Surveillance radiologique individuelle <i>(lecture immédiate et alerte intégrée)</i>	NON	OUI pour chaque travailleur ou pour un individu d'un groupe homogène d'exposition	pas d'obligation réglementaire	OUI pour chaque travailleur	
Suivi dosimétrique individuel <i>(dosimétrie de référence)</i>	NON	pas d'obligation réglementaire	OUI	pas d'obligation réglementaire	OUI

Annexes

Annexe 8: Modalités de surveillance radiologique des expositions internes.

SURVEILLANCE DE L'EXPOSITION INTERNE	TRAVAILLEUR SOUMIS AU RISQUE RI		
	Zones réglementées		
	Travailleurs non classés*	Travailleurs classés	
	$E < \text{VDA}$	$E \geq \text{VDA}$	
	$E_{\text{interne}} < 0.1 \text{ mSv}$	$E_{\text{interne}} \geq 0.1 \text{ mSv}$	
Traçabilité	Employeur au niveau de l'établissement (DUERP et fiche d'exposition) Bilan annuel de la surveillance radiologique des expositions		
	Liste nominative transmise à l'IRSN	Enregistrement dosimétrique dans SISERI	
Surveillance radiologique collective <i>(Contrôles techniques d'ambiance radiologique avec critères d'alerte ET Contrôles de contamination corporelle externe)</i>	OUI	OUI	OUI Avec en sus des balises mobiles
Surveillance radiologique individuelle <i>(surveillance de contrôle)</i>	NON	OUI a minima annuel pour chaque travailleur ou pour un individu d'un groupe homogène d'exposition	NON
Suivi dosimétrique individuel			
<i>Contrôle de l'acquisition des bonnes pratiques ou de validation de nouveaux protocoles</i>	Suivi au plus près des activités exposantes		
<i>Surveillance de chantier</i>	NON		OUI
<i>Surveillance de routine</i>	NON	échantillonnage	OUI
<i>Surveillance spéciale</i>	Suivi suite à évènement radiologique si atteinte des critères d'alerte ou si évènements « visibles » selon protocoles de surveillance spéciale définis entre PCR et médecin		

Annexes

Annexe 9 : Evaluation des connaissances du personnel dans la gestion des MRP au service de médecine nucléaire du CHU Tlemcen.

*Poste occupé : médecin préparateur RP
Manipulateur

1- Ancienneté dans le service :

1 à 5 ans 5 à 10 ans plus de 10 ans

2- quels types de produits radiopharmaceutiques sont utilisés :

Emetteurs : Rayons γ rayons β rayons α

3- Qui se charge de la préparation des produits radiopharmaceutiques ?

Préparateur en pharmacie Radiopharmacien
Manipulateur médecin

4- Quel est le lieu de la préparation des produits radiopharmaceutique ?

Enceinte blindée Salle d'injection salle de soin

5- Quel est l'équipement nécessaire en radiopharmacie ?

Enceinte blindée Activimètre aspirateur
Tablier plombé Bain marie

6- Le lieu de la préparation est-il :

Bien équipé Partiellement équipé
Peu équipé non équipé

7- Avez- vous reçu une formation en radiopharmacie?

Durant votre cursus initial Au service
Stage hors service Aucune

8- Lors de la préparation du produit radiopharmaceutique (l'élution) :

- Suivi de protocoles écrits de préparation :

Oui Non

- mesure de l'activité après la préparation : Oui Non

Annexes

9- faite vous le contrôle de qualité des radiopharmaceutiques après le marquage :

Oui Non

10- Quel type de contrôle de qualité des radiopharmaceutiques réalisez-vous ?

Pureté radiochimique pureté radionucléidique

La détermination du pH le contrôle de la stérilité

Le contrôle de l'apyrogénéité la détermination de la teneur en aluminium

La vérification des caractères organoleptiques de la solution

11- Le trajet des produits radiopharmaceutiques du lieu de préparation jusqu'au lieu d'injection se fait avec :

Seringue Flacon plombé valisette plombée

12- Le circuit des produits radiopharmaceutiques dans le service répond-il aux normes exigés ?

Oui Non

13- Faite vous l'étiquetage de seringue par patient ??

Oui Non

14- Lors de l'injection du produit radiopharmaceutique :

-mesure de l'activité avant chaque injection : Oui Non

- la dose injectée est calculée par :

Manipulateur Médecin

-le calcul de la dose injectée est :

Empirique adapté selon le poids

15- Est-ce que le service est bien équipé de moyen en radioprotection ?

Bien équipé Partiellement équipé Peu équipé

16- Avez-vous reçu une formation en radioprotection ?

Oui Non

Annexes

17- L'organisation du service permet-elle de mieux appliquer les règles de radioprotection ?

Oui Non

18- Le lieu du stockage des déchets radioactifs est :

Isolé A proximité de service Dans le service

19- Qui se charge de la gestion des déchets radioactifs ?

Radiopharmacien Médecin Préparateur RP

PCR Manipulateur

20- Le service est-il équipé pour la gestion des déchets radioactifs ?

Oui Non Partiellement

21- les déchets liquides sont évacués :

Évacuer dans la circulation générale Dans des cuves de désintégrations

22- En cas d'accident de contamination que faites-vous ?

Déclarer Ne pas déclarer

- Maîtrisez- vous les techniques de décontamination ?

Oui Non Partiellement

- Les techniques de décontamination sont gérées par :

Radiopharmacien Manipulateur Préparateur RP

Médecin PCR

- Est ce que le service est équipé par des moyens de décontamination ??

Oui Non

Résumé

Les médicaments radiopharmaceutiques sont des médicaments qui, lorsqu'ils sont prêts à l'emploi, contiennent un ou plusieurs radionucléides incorporés à des fins médicales diagnostiques ou thérapeutiques. Destinés à être administrés par voie veineuse, orale, respiratoire..., ces derniers doivent satisfaire aux exigences de qualité pharmaceutique.

L'objectif de cette étude est de décrire la gestion des médicaments radiopharmaceutiques dans le service et d'instaurer le contrôle qualité ainsi que l'évaluation de la nécessité d'un radiopharmacien au sein de service pour assurer le respect des règles de radioprotection.

Pour atteindre nos objectifs, nous avons procédé au suivi du circuit des produits radiopharmaceutiques et à la mise au point du contrôle qualité des préparations radiopharmaceutiques techniques à visée diagnostique en évaluant la pratique de la radioprotection au cours d'utilisation des MRP.

En effet, cette démarche qualité a non seulement permis d'estimer la bonne qualité des MRP, mais aussi de proposer des nouvelles procédures pour sécuriser le circuit des produits radiopharmaceutiques dans le service en respectant les mesures de radioprotection.

Mots clés : médicaments radiopharmaceutiques, gestion, contrôle de qualité, pureté radiochimique, radioprotection.

Summary

Radiopharmaceuticals are drugs that, when ready for use, contain one or more radionuclides incorporated for diagnostic or therapeutic medical purposes. Intended to be administered by venous, oral, respiratory ..., the latter must meet the pharmaceutical quality requirements.

The objective of this study is to describe the management of radiopharmaceuticals in the department and to introduce quality control as well as the evaluation of the need for a radiopharmacist within the department to ensure compliance with radiation protection regulations.

In order to achieve our objectives, we monitored the radiopharmaceutical circuit and the quality control of diagnostic radiopharmaceutical preparations by evaluating the practice of radiation protection during the use of MRPs.

Indeed, this quality approach not only made it possible to estimate the good quality of the MRPs, but also to propose new procedures to secure the circuit of radiopharmaceuticals in the service while respecting radiation protection measures.

Keywords: radiopharmaceuticals, management, quality control, radiochemical purity, radiation protection.

ملخص

ان المواد الصيدلانية المشعة هي الأدوية التي عندما تصبح جاهزة للاستخدام تحتوي على واحد أو أكثر من النويدات المشعة التي أدرجت لأغراض طبية تشخيصية أو علاجية على أن تحقق عن طريق الوريد أو تؤخذ عن طريق الفم أو الجهاز التنفسي ...، و يجب أن تستوفي متطلبات الجودة الدوائية.

و الهدف من هذه الدراسة هو وصف إدارة المواد المشعة في قسم الطب النووي وإقامة مراقبة الجودة وتقييم الحاجة إلى صيدلي في المصلحة لضمان الامتثال لقواعد الحماية من الإشعاع.

لتحقيق أهدافنا وصفنا إدارة المواد المشعة وطورنا مراقبة جودة المواد المشعة من خلال تقييم ممارسة الإشعاع خلال استخدام المواد المشعة. في الواقع، هذا النهج لا يسمح فقط بتقدير الجودة من المواد المشعة، ولكن أيضا باقتراح إجراءات جديدة لتأمين مسار المواد المشعة في المصلحة وفقا لتدابير الحماية من الإشعاع.

كلمات البحث : المواد المشعة، إدارة ومراقبة الجودة، النقاء الإشعاعي والحماية من الإشعاع.