

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 MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMEN



وزارة التعليم العالي
والبحوث العلمي

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

DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLÔME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

CONTRÔLE DE QUALITÉ EN RADIOPHARMACIE

Présenté par :
SARI ALI Khadidja

Soutenu le 25 Septembre 2013

Le Jury

Président :

Pr N. BERBER

Faculté de Médecine de Tlemcen

Membres :

Pr Y. HAREK
Pr A. HAMMADI
Dr S. MEGHELLI
Dr M. MEBARKI
Dr A. MEDJAHDI

Faculté des sciences-université de Tlemcen
INSTN-Commissariat à l'énergie atomique, Saclay
Faculté de Médecine de Tlemcen
Faculté de Médecine de Tlemcen
Faculté de Médecine de Tlemcen

Encadreur:

Pr A. BABA AHMED
Dr N. RIZZO-PADOIN

Faculté de Médecine de Tlemcen
Faculté de Pharmacie Paris-Descartes

*Ce document a été réalisé en
prenant en compte les textes
législatifs et réglementaires
publiés à la date du 30 Juillet
2013*

REMERCIEMENTS

Ce travail est le fruit d'une convention en cotutelle entre l'Université Abou Bekr Belkaid, le Centre Hospitalier Universitaire Dr. T. Damerджи de Tlemcen et le Centre Hospitalier Universitaire de Lariboisière de Paris. La présente étude a été réalisée au sein du service de Médecine Nucléaire des deux sites.

Je tiens donc à adresser ma respectueuse reconnaissance et mes remerciements les plus sincères à Monsieur le Professeur Necib BERBER, Président du jury, qui m'a permis de réaliser ce projet ainsi que pour la confiance qu'il m'a accordé à tout instant.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à mon encadreur Monsieur Abderrazak BABA AHMED qui a accepté de suivre ce travail pour l'élaboration de ce mémoire. Sa grande disponibilité, ses encouragements et la confiance qu'il m'a accordée, m'ont été d'un grand soutien.

Je remercie également Madame Nathalie RIZZO-PADOIN qui m'a accueillie chaleureusement dans son unité de radiopharmacie et d'avoir assuré la codirection de ce travail. Je tiens également à la remercier de sa gentillesse, de sa grande disponibilité et de la rigueur scientifique qu'elle m'a enseignée.

Je remercie tous les membres du jury, Monsieur Y. HAREK, Monsieur Akli HAMMADI, Monsieur S. MEGHILI, Monsieur A.MEDJAHDI, Monsieur M. MEBAREKI d'avoir si gentiment accepté de juger mon travail. Je suis reconnaissant à Monsieur Y. HAREK de m'avoir prodigué le matériel nécessaire à la réalisation de cette étude.

Un grand merci au Professeur ABIAYAD et au Docteur N. ABOURIJAL pour l'aide qu'ils m'ont apportée.

Je tiens particulièrement à exprimer mes plus vifs remerciements à Monsieur Akli HAMMADI, Directeur de l'Institut National des Sciences & Techniques Nucléaires, qui m'a donné la possibilité de suivre une formation de radiopharmacie me permettant ainsi d'approfondir mes connaissances.

J'adresse mes remerciements aux membres du service de Médecine Nucléaire du Centre Hospitalier Universitaire de Tlemcen et de Lariboisière (Paris), qui m'ont entourées de leur chaleureux accueil et m'ont fait partager le fruit de leurs expériences.

J'adresse une pensée affectueuse à Monsieur Benoit HOSTEN, Madame Ghada EL-DEEB, Monsieur Damien GALVEZ, Monsieur Michaël CHAUSSARD, Mademoiselle Irène RIGUET, qui m'ont bien soutenue lors de mon séjour à Paris.

Merci à mes parents, mon oncle et ma tante, mes frères et sœurs, et à tous mes amis, à ma meilleure amie et à mon fiancé .

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENT	i
TABLE DES ABREVIATIONS	vi
GLOSSAIRE	vii
INTRODUCTION	1
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	4
PREMIÈRE PARTIE : RAPPEL SUR LA RADIOACTIVITÉ	5
DEUXIÈME PARTIE:LES MÉDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES	14
Chapitre I :Médicaments radiopharmaceutiques	15
Chapitre II :Circuit des médicaments radiopharmaceutiques	28
Chapitre III :Contrôle de qualité des médicaments radiopharmaceutiques	34
Chapitre IV:Contrôle des déchets radioactifs	52
TROISIÈME PARTIE: LOCAUX ET ÉQUIPEMENTS EN RADIOPHARMACIE ..	60
Chapitre I : Définition et zonage des locaux et équipement	61
Chapitre II :Maitrise de l'environnement en radiopharmacie	66
Chapitre III :Contrôle de la qualité des locaux et équipements	69
PARTIE PRATIQUE :	76
QUATRIÈME PARTIE:PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE	77
Chapitre I :Objectifs	78
Chapitre II :Matériels et méthodes	79
Chapitre III :Résultats	104
Chapitre IV :Discussion	127
CONCLUSION	133
LISTE DES TABLEAUX	136
LISTE DES FIGURES	138
BIBLIOGRAPHIE	141
ANNEXES	147

TABLE DES ABREVIATIONS

Affsaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AIEA	Agence Internationale de l'Énergie Atomique
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASN	Autorité de Sûreté Nucléaire
Bq	Becquerel
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPP	Bonnes Pratiques de Préparation
BPPH	Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière
cGRPP	current Good Radiopharmacy Practice
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CSP	Code de la Santé Publique
CQ	Contrôle Qualité
HEPA	High Efficiency Particulate Air Filter
HFAL	Hotte à Flux d'Air Laminaire
IRSN	Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire
JORF	Journal Officiel de la République Française
JORA	Journal Officiel de la République Algérienne
MRP	Médicament Radiopharmaceutique
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
PRP	Produit RadioPharmaceutique
QC	Qualification de Conception
QI	Qualification d'Installation
QO	Qualification Opérationnelle
QP	Qualification Performance
TEMP	Tomographie d'Emission MonoPhotonique
TEP	Tomographie par Emission de Positons
ZAC	Zone d'Atmosphère Contrôlée
ZC	Zone Contrôlée
ZR	Zone Réglementée
ZS	Zone Surveillée
ZSR	Zone Spécialement Réglementé

GLOSSAIRE

Activimètre : appareil permettant la mesure de l'activité des radionucléides ou produits en contenant (médicaments radiopharmaceutiques)

Activité (radioactive) : nombre de désintégrations ou transformations nucléaires spontanées se produisant par unité de temps au sein d'une source radioactive (grandeur physique)

Unité S.I. : le Becquerel (Bq) Ancienne unité : le Curie (Ci)

Activité spécifique ou activité massique: radioactivité d'un radionucléide par unité de masse de l'élément ou de la forme chimique considérée. Unité : Bq.kg^{-1} ou Bq.mol^{-1}

Activité volumique : radioactivité d'un radionucléide par unité de volume.

Synonyme de **concentration radioactive**. Unité S.I. : Bq.L^{-1} . Unité utilisée : MBq/mL

Becquerel (Bq) : unité d'activité égale à une désintégration par seconde

Bionettoyage : un procédé destiné à réduire la contamination biologique des surfaces. Il est obtenu par la combinaison d'un nettoyage, d'une évacuation de la salissure et des produits utilisés et de l'application d'un désinfectant.

Conformité : satisfaction aux exigences spécifiées.

Contamination croisée : contamination d'un produit par un autre.

Contamination radioactive : contamination d'une matière, d'une surface, d'un milieu quelconque ou d'un individu par des substances radioactives. Dans le cas particulier du corps humain, cette contamination radioactive comprend à la fois la **contamination externe** cutanée et la **contamination interne** par quelque voie que ce soit.

Contrôle : activités telles que mesurer, examiner ou essayer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et comparer les résultats aux exigences spécifiées en vue de déterminer si la conformité est obtenue pour chacune de ces caractéristiques

Décroissance radioactive : diminution dans le temps de l'activité d'une source radioactive.

Dose efficace (E): somme des doses équivalentes délivrées par exposition interne et externe aux différents tissus et organes du corps, pondérées par le facteur de radiosensibilité (W_T) du tissu ou organe. Unité : Sievert (Sv)

Dosimètre : appareil permettant la mesure de l'exposition externe.

Dosimétrie : ensemble des méthodes et techniques permettant de mesurer la dose efficace.

Dosimétrie opérationnelle : lecture directe et immédiate, à partir d'un dosimètre électronique, de la dose individuelle reçue *en temps réel* par une personne.

Dosimétrie passive : mesure de la dose cumulée individuelle reçue après développement du film photographique d'un dosifilm porté pendant un temps donné, le résultat étant obtenu *en temps différé*.

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

Médecine Nucléaire : spécialité médicale (D.E.S. de Médecine Nucléaire) fondée sur l'utilisation des rayonnements ionisants, émis par des radionucléides présentés sous formes de sources non scellées, à des fins diagnostiques et thérapeutiques

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

Période physique (T_p ou $T_{1/2}$): temps nécessaire pour que la moitié des noyaux radioactifs initialement présents se soient désintégrés, c'est à dire le temps nécessaire pour qu'une quantité donnée du radionucléide ait décru jusqu'à la moitié de sa valeur initiale.

Précurseur : tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration

Préparation aseptique : préparation qui concerne toutes les préparations pour lesquelles la stérilisation dans le conditionnement final est impossible. L'objectif de la préparation aseptique est de maintenir la stérilité d'un produit obtenu à partir de composants stériles (matières premières, articles de conditionnement) en utilisant des matériels de préparation stérilisés selon les méthodes décrites à la pharmacopée. Le moyen d'atteindre cet objectif est d'opérer dans des conditions et au sein d'installations conçues pour empêcher la contamination microbienne.

Pureté radiochimique : pour un radionucléide donné, rapport exprimé en % de la radioactivité attribuable à la forme chimique indiquée à la radioactivité totale attribuable à ce radionucléide dans la préparation radiopharmaceutique.

Qualification d'installation (QI) : qualification, à la charge du fournisseur, qui permet de valider le bon fonctionnement des locaux et équipements livrés et installés chez l'utilisateur

et leur capacité à satisfaire aux exigences des opérations de contrôle décrites dans le cahier des charges.

Qualification de conception : qualification entièrement à la charge du fournisseur, réalisée avant la qualification d'installation, qui a pour objectif de vérifier la conformité des spécifications documentées depuis l'expression des besoins jusqu'aux ordres de mise en œuvre, incluant les données d'entrée, revue de conception, cahier des charges et ordre de mission.

Qualification opérationnelle (ou de fonctionnement) (QO) : qualification réalisée par l'utilisateur, qui permet de vérifier la conformité de l'installation et des équipements.

Qualification performance (QP) : qualification effectuée par l'utilisateur pour valider l'utilisation des locaux et équipements dans les conditions de travail précises.

Qualité : la qualité en matière de santé consiste à délivrer à chaque patient l'assortiment d'actes diagnostiques et thérapeutiques qui lui assurera le meilleur résultat en terme de santé, conformément à l'état actuel de la science médicale, au meilleur coût, pour un même résultat, au moindre risque iatrogène et pour sa plus grande satisfaction en terme de procédures, de résultats et de contacts humains à l'intérieur du système de soins.

Radioactivité : phénomène de transformation spontanée d'un radionucléide en un nucléide de filiation s'accompagnant de l'émission de particules ou de rayonnements électromagnétiques

Radiopharmacie : activité de pharmacie hospitalière relative aux produits radiopharmaceutiques (médicaments radiopharmaceutiques, trousse, générateurs et précurseurs)

Radioprotection : ensemble des moyens destinés à protéger l'homme et l'environnement contre les dangers des rayonnements ionisants tout en permettant leur utilisation

Radiothérapie interne : utilisation des médicaments radiopharmaceutiques dans un but thérapeutique.

Radiotoxicité: toxicité due aux rayonnements ionisants.

Rayonnement ionisant : rayonnement dont l'énergie est suffisante pour provoquer une ionisation c'est à dire arracher un électron à un des atomes d'une structure moléculaire.

Scintigraphie : méthode d'imagerie basée sur la détection externe des rayonnements gamma émis après administration dans l'organisme du médicament radiopharmaceutique approprié, permettant l'exploration fonctionnelle de l'organe considéré.

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

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

Tomographie par émission de positons (TEP) : méthode d'imagerie basée sur la détection dite en coïncidence, de 2 photons gamma de 511 keV émis à 180° l'un de l'autre, résultant de l'annihilation d'un positon avec un électron de la matière.

Traçabilité : aptitude à retrouver l'historique, l'utilisation ou la localisation d'une entité au moyen d'identifications enregistrées.

Traceur : terme employé pour désigner le médicament radiopharmaceutique dont on souhaite « tracer » le devenir dans l'organisme (utilisation diagnostique)

Zone contrôlée : zone soumise à une réglementation spéciale pour des raisons de protection contre les rayonnements ionisants et de confinement de la contamination radioactive (zone dans laquelle les 3/10 des doses maximales admissibles annuelles sont susceptibles d'être dépassées) et dont l'accès est réglementé.

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

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La médecine nucléaire a atteint son apogée après une cinquantaine d'années d'expérience et de pratique. Les nouvelles modalités d'imagerie apparues sur le marché en ce début de siècle et les nouvelles molécules et techniques thérapeutiques associées au nucléaire, laissent entrevoir des perspectives encourageantes qui fascinent les spécialistes des autres disciplines médicales.

C'est une spécialité fondée sur l'utilisation des rayonnements ionisants (RI) émis par une molécule contenant un radionucléide artificiel nommé radiotraceur, à but diagnostique (Tomographie Emission Mono Photonique « TEMP », Tomographie à Emission de Positons « TEP ») ou thérapeutique (irathérapie, synoviorthèse...).

Depuis la classification des produits radiopharmaceutiques en médicaments radiopharmaceutiques (MRP), par la directive européenne 89/343/CEE intégrée dans la loi française N° 92-1279 du 8 décembre 1992, le radiopharmaceutique est passé du produit chimique au médicament, avec un transfert de sa gestion du médecin nucléaire au pharmacien gérant la pharmacie à usage intérieur (PUI), « Radiopharmacie » (décret PUI 2000/1316). En Algérie, l'introduction de ces médicaments sur le plan réglementaire fût en 2008 (loi n° 08-13/2008), et leur gestion relève encore de la responsabilité des médecins spécialistes en milieu hospitalier.

Ces médicaments sont soit livrés directement sous une forme prête à l'emploi, soit plus généralement préparés à partir de molécules vectrices (trousses) marquées par un radionucléide (précurseur). Ils doivent satisfaire aux exigences de qualité pharmaceutique.

Par ailleurs, la préparation des MRP administrés par voie injectable doit être réalisée dans des conditions d'asepsie, tant dans les locaux, dans lesquels ils sont préparés que pour les équipements utilisés (BPP, 2007).

En scintigraphie, chaque étape dans la production de l'image est susceptible de dégrader sa qualité. La modification de la biodistribution des MRP peut avoir un impact clinique significatif sur l'interprétation des images diagnostiques et notamment sur la sécurité du patient (Shankar. V et al, 2010). Il est donc nécessaire d'appliquer une démarche qualité rigoureuse par des contrôles à chaque niveau du circuit des MRP.

L'objectif de cette étude est de proposer une démarche qualité dans le service de Médecine Nucléaire du CHU de Tlemcen, visant à améliorer la qualité des images scintigraphiques, et à assurer les conditions d'asepsie des préparations radiopharmaceutiques.

INTRODUCTION

Pour atteindre nos objectifs, nous avons procédé d'une part à la mise au point d'une méthode de contrôle de qualité de la pureté radiochimique des préparations radiopharmaceutiques technétées à visée diagnostique, et d'autre part à la validation d'une nouvelle procédure de bionettoyage par la réalisation des contrôles microbiologiques de surfaces de l'enceinte blindée ; tout en se référant aux bonnes pratiques de l'unité de radiopharmacie du centre hospitalier de Lariboisière

Les contrôles de qualité ont été pratiqués durant une période de 9 mois (novembre 2012-juillet 2013). Dans un premier temps au sein de l'unité de radiopharmacie du service de Médecine Nucléaire du CHU Lariboisière (Paris, France) puis dans un second temps, au niveau du service de Médecine Nucléaire du CHU Dr. T. Damerджи (Tlemcen, Algérie).

Le service de Médecine Nucléaire du CHU de Tlemcen accueille chaque année près de 8000 patients, couvrant tout le champ de l'ouest algérien. Le service s'est spécialisé principalement dans les explorations thyroïdiennes, osseuses et rénales en matière d'imagerie médicale, mais assure également des soins curatifs (irathérapie à l'Iode-131, synoviorthèse à l'Yttrium-90) et palliatifs (Samarium-153).

Ce présent mémoire s'articule autour de deux axes principaux :

- Une revue de la littérature qui se compose de trois parties :

Après un rappel sur la radioactivité (1^{ère} partie), nous exposons l'aspect juridique des MRP depuis leur acquisition jusqu'à leur élimination (2^{ème} partie). Dans ce cadre nous avons collecté les textes réglementaires nationaux se rapportant à ce domaine. Ceci nous permettra ensuite d'aborder la mise en place du contrôle de qualité à différents niveaux du circuit des MRP, et d'en comprendre l'importance des locaux et équipements en radiopharmacie, ainsi que les contrôles à mettre en œuvre seront abordés en dernier lieu (3^{ème} partie).

- Une étude pratique portant sur le contrôle qualité en radiopharmacie dans les deux sites (Paris et Tlemcen) (4^{ème} partie).

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La médecine nucléaire a atteint son apogée après une cinquantaine d'années d'expérience et de pratique. Les nouvelles modalités d'imagerie apparues sur le marché en ce début de siècle et les nouvelles molécules et techniques thérapeutiques associées au nucléaire, laissent entrevoir des perspectives encourageantes qui fascinent les spécialistes des autres disciplines médicales.

C'est une spécialité fondée sur l'utilisation des rayonnements ionisants émis par une molécule contenant un radionucléide artificiel nommé radiotracer, à but diagnostique (scintigraphie, tomographie à émission de positons « TEP ») ou thérapeutique (irathérapie à l'iode 131, synoviorthèse..).

Depuis la classification des produits radiopharmaceutiques en médicaments radiopharmaceutiques (MRP), par la directive européenne 89/343/CEE intégrée dans la loi française no 92-1279 du 8 décembre 1992, le radiopharmaceutique est passé du produit chimique au médicament, avec un transfert de sa gestion du médecin nucléaire au pharmacien gérant la pharmacie à usage intérieur (PUI), « RADIOPHARMACIE » (décret PUI 2000/1316). Au niveau national, l'introduction de ces médicaments sur le plan réglementaire fût en 2008 (loi n° 08-13/2008), et leur gestion relève encore de la responsabilité des médecins spécialistes en milieu hospitalier.

Ces médicaments sont soit livrés directement sous une forme prête à l'emploi, soit plus généralement préparés à partir de molécules vectrices (trousses) marquées par un radionucléide (précurseur). Ils doivent satisfaire aux exigences de qualité pharmaceutique.

Par ailleurs, la préparation des MRP administrés par voie injectable doit être réalisée dans des conditions d'asepsie, tant dans les locaux, dans lesquels ils sont préparés que pour les équipements utilisés (BPP, 2007).

En scintigraphie, chaque étape dans la production de l'image est susceptible de dégrader sa qualité. La modification de la biodistribution des MRP peut avoir un impact clinique significatif sur l'interprétation des images diagnostiques et notamment sur la sécurité du patient (Shankar. V et al, 2010). Il est donc nécessaire d'appliquer une démarche qualité rigoureuse par des contrôles à chaque niveau du circuit des médicaments radiopharmaceutiques.

L'objectif de cette étude est de proposer une démarche qualité dans le service de Médecine Nucléaire de Tlemcen, visant à améliorer la qualité d'imageries scintigraphiques, et à assurer les conditions d'asepsie des préparations radiopharmaceutiques.

Pour atteindre nos objectifs nous avons procédé à la mise au point d'une méthode de contrôle de qualité de la pureté radiochimique des préparations radiopharmaceutiques téchnétiées à visée diagnostique ; ainsi à la validation d'une nouvelle procédure de bionettoyage par la réalisation des contrôles microbiologique de surfaces de l'enceinte blindée. Tout en se référant aux bonnes pratiques de l'unité de radiopharmacie du centre hospitalier de Lariboisière

Les contrôles de qualité ont été pratiqués durant une période de 9 mois (Novembre 2012-Juillet 2013) : dans un premier temps au sein de l'unité de radiopharmacie du service de médecine nucléaire du centre hospitalier de Lariboisière (Paris, France) puis dans un second temps, ils ont été mis en place dans le service de médecine nucléaire du centre hospitalier Dr.T.Damerdji (Tlemcen, Algérie).

Le service de Médecine Nucléaire CHU Dr.T.Damerdji de Tlemcen accueille chaque année près de 8000 patients par an, couvrant tout le champ de l'ouest de l'Algérie. Le service s'est spécialisé dans les scintigraphies thyroïdiennes, osseuses et rénales. Il dispose également de chambres d'hospitalisation pour l'irathérapie, de soins palliatifs au Samarium-153 pour les métastases osseuses et à l'Yttrium-90 pour la synoviorthèse.

Ce présent mémoire s'articule autour de deux axes principaux :

- Une revue de la littérature qui se compose de trois parties :

Après un rappel sur la radioactivité (1er partie), nous exposons l'aspect juridique des médicaments radiopharmaceutiques depuis leur acquisition jusqu'à leur élimination. Dans ce cadre nous avons collecté tous les textes réglementaires nationaux se rapportant à ce domaine. Ceci nous permettra ensuite d'aborder la mise en place du contrôle de qualité à différents niveaux du circuit des médicaments radiopharmaceutiques et d'en comprendre l'importance (2^{ème} partie). Puis, nous présentons les locaux et équipements en radiopharmacie ainsi que les contrôles à mettre en œuvre pour s'assurer de la maîtrise de l'environnement (3^{ème} partie).

- Une étude pratique portant premièrement sur le contrôle qualité des préparations radiopharmaceutiques téchnétiées à visée diagnostique dans l'intention de valider leurs

INTRODUCTION

conformités avant administration puis secondairement sur la qualification des performances des locaux et équipements en matière de maîtrise de l'environnement, dans les deux sites (Paris et Tlemcen). (4^{ème} partie)

Cette étude pourrait éventuellement constituer un outil de référence dans le domaine de la radiopharmacie suivant l'évolution des moyens humains et techniques dont disposera à l'avenir le service de médecine nucléaire.

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

PREMIERE PARTIE :
RAPPEL SUR LA RADIOACTIVITE

I.1. Généralités

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 (BABA-AHMED, 2008).

I.2. Les différents types de radioactivité

I.2.1. Radioactivité alpha

Ce type de désintégration ne s'observe que pour les atomes lourds ($A > 82$) et dont les noyaux contiennent un excès de nucléons. C'est une radioactivité naturelle ou provoquée, caractérisée par l'émission d'une particule α (noyau d'hélium) constituée de 2 protons et 2 neutrons (figure 1, 2) (BABA-AHMED, 2008)..

De façon générale la réaction est du type : ${}^A_Z X \rightarrow {}^{A-4}_{Z-2} Y + {}^4_2 \alpha$

I.2.2. Radioactivité bêta

Les noyaux émetteurs β possèdent un nombre anormal de neutrons ou de protons, c'est-à-dire qu'ils sont situés au-dessus ou au-dessous de la zone de stabilité. Ils tendent vers cette zone par transformation d'un neutron en un proton ou l'inverse. Il en résulte que lors d'une transformation β seul le numéro atomique Z du noyau varie, tandis que son nombre de masse A reste constant ; il s'agit donc d'une transformation isobarique (BABA-AHMED, 2008)..

I.2.2.1. Emission β^-

Elle s'observe pour les nucléides ayant un excès de neutrons, par transformation d'un neutron du noyau en proton, avec émission simultanée d'un électron négatif ou négaton (β^-) (figure 1, 2) (BABA-AHMED, 2008).

Au sein du noyau, on aura la réaction nucléonique suivante : ${}_0^1 n \rightarrow {}_1^1 p + {}_{-1}^0 e + {}_0^0 \bar{\nu}$

I.2.2.2. Emission β^+

Elle s'observe pour les nucléides ayant un excès de protons, par transformation d'un proton du noyau en neutron, avec émission simultanée d'un électron positif (β^+) (figure 1, 2) (BABA-AHMED, 2008).

Au sein du noyau, on aura la réaction nucléonique suivante : ${}_1^1p \rightarrow {}_0^1n + {}_{+1}^0e + {}_0^0\nu$

I.2.3. Capture électronique

Pour les noyaux excédentaires en protons, il peut se produire un autre type de transformation isobarique ; la capture par ce noyau d'un électron des couches profondes (K, L) de l'atome. Cet électron réagit alors avec un proton pour donner un neutron selon :



I.2.4. Radioactivité gamma

Une désintégration α ou β laisse généralement le noyau final dans un état excité, donc instable. Le noyau revient alors à son état fondamental en émettant un ou plusieurs photons. Les énergies de ces photons sont caractéristiques du noyau considéré (figure 1, 2) (BABA-AHMED, 2008).

Si la désexcitation se fait directement vers l'état fondamental, nous aurons émission d'un seul photon dont l'énergie sera égale à l'énergie d'excitation de l'état initial. Par contre, si elle se fait avec passage par plusieurs états excités intermédiaires, alors on aura une émission en cascade de plusieurs photons γ , d'où un spectre de raies d'origine nucléaire.

Une émission γ ou transition isomérique ne modifie pas la composition du noyau. Dans certains cas, la période de l'état excité est longue (supérieure à la microseconde et pouvant aller jusqu'à plusieurs heures) ; on parle alors d'un état d'isométrie métastable noté par le symbole : ${}^m_Z X$. (BABA-AHMED, 2008).

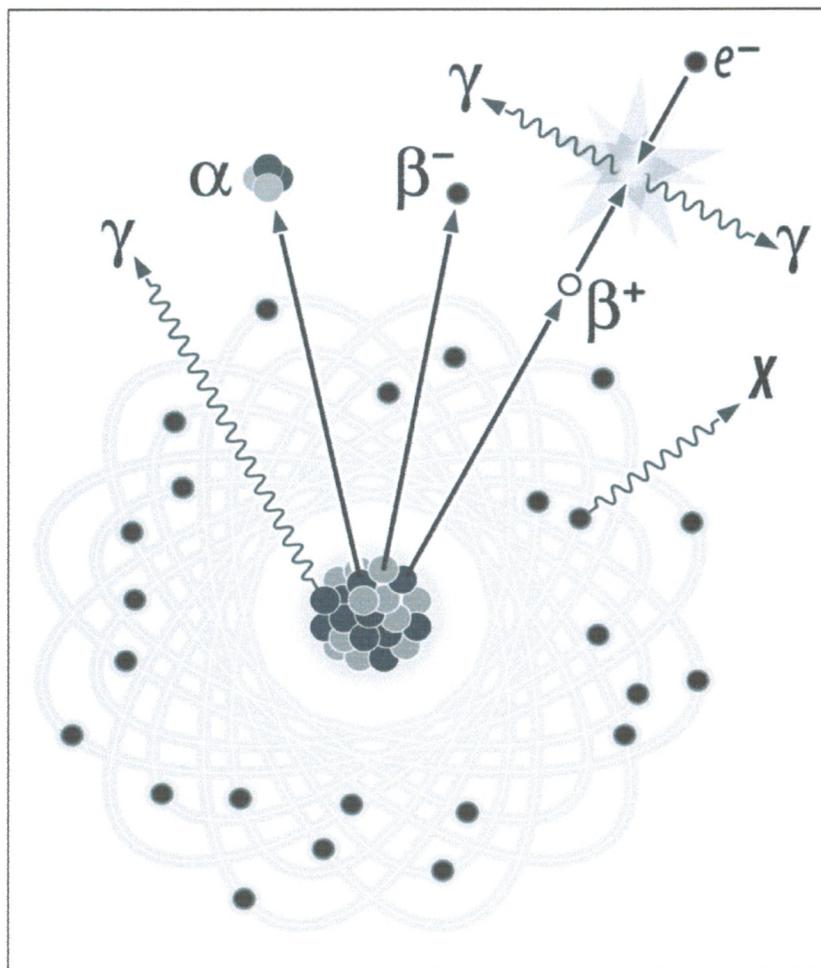


Figure 1. Différents types de rayonnements radioactifs (gamma, alpha, bêta et rayons X)

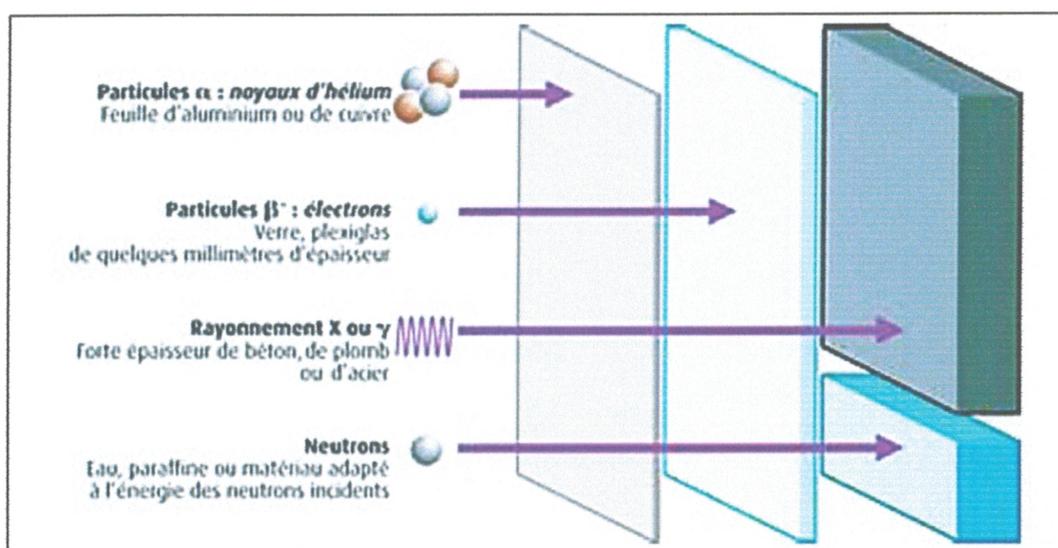


Figure 2. Parcours des rayonnements ionisants à travers la matière

I.3. Lois quantitatives de la radioactivité

La population totale des atomes instables obéit à une loi dite de **décroissance**. Celle-ci est un phénomène aléatoire au niveau d'un atome individuel. Il n'est pas possible de prévoir le moment précis où un atome va se transformer. On peut par contre définir une probabilité λ de désintégration par unité de temps. Celle-ci s'appelle constante radioactive et s'exprime en seconde⁻¹. Elle est caractéristique de l'atome considéré.

Etant donné un nombre N de noyaux (ou atomes) présents à l'instant (t), pendant l'intervalle de temps ($t + dt$), dN noyaux se désintègrent. Cette désintégration étant proportionnelle à λ , d'où $-dN = \lambda N dt$, soit $\frac{dN}{dt} = -\lambda N$

La solution de cette équation différentielle de premier ordre nous permet d'écrire :

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

Le nombre de noyaux (ou atomes) radioactifs présents décroît selon une loi exponentielle. Etablie en 1912 par Rutherford et Soddy, cette loi s'applique à n'importe quel atome instable. On caractérise une source par deux grandeurs : l'activité et la période (BABA-AHMED, 2008).

I.3.1. Activité

En pratique ce n'est pas le nombre de noyaux radioactifs qu'on mesure mais l'activité. Celle-ci est définie comme étant le nombre de désintégrations présentées par une source par unité de temps :

- $A(t) = \lambda N(t)$, avec N = nombre d'atomes et λ = constante radioactive

L'unité d'activité était jusqu'en 1976 le Curie (Ci) qui correspond à $3,7 \cdot 10^{10}$ désintégrations par seconde (dps). Actuellement l'unité légale dans le système international (SI) est le Becquerel (Bq) qui correspond à une désintégration par seconde ($1 \text{ Bq} = 1 \text{ dps}$), d'où :

$$1 \text{ Ci} = 3,7 \cdot 10^{10} \text{ Bq.}$$

I.3.2. Période radioactive (période physique)

C'est le temps (T ou T_p) pour lequel le nombre de noyaux radioactifs a décré de moitié :

$$N(T) = \frac{N(o)}{2}$$

Si on remplace (t) par (T) dans l'expression donnant $N(t)$ en fonction du temps, on obtient :

- $N(T) = \frac{N(o)}{2} = N(o)e^{-\lambda T}$, avec $\lambda T = \text{Log } 2$, d'où $T = \frac{\text{Log } 2}{\lambda} = \frac{0,693}{\lambda}$

La période (T) est un temps qui s'exprime en secondes, en minutes, en heures, en jours, etc.

I.4. Étude des filiations

Après une désintégration le noyau radioactif peut soit donner naissance à un corps stable, soit à un autre noyau radioactif, qui peut à son tour se désintégrer pour donner un noyau stable ou un noyau radioactif. C'est ce que l'on observe par exemple dans les familles radioactives naturelles ou encore dans les générateurs de ^{99m}Tc utilisés en Médecine Nucléaire. On parle alors de filiation radioactive (BABA-AHMED, 2008)..

I.4.1. Cas d'un élément en filiation

C'est le cas le plus simple. Un noyau radioactif (père) caractérisé par λ_1 et T_1 , donne naissance à un noyau stable (fils), de constante radioactive nulle ($\lambda_2 = 0$).

A l'instant initial, notre échantillon contient uniquement $N_1(o)$ noyaux radioactifs.

A un instant t quelconque, il contient $N_1(t)$ noyaux radioactifs (pères), et $N_2(t)$ noyaux stables (fils).

Le nombre de noyaux radioactifs (pères) décroît selon la loi :

- $N_1(t) = N_1(o) e^{-\lambda_1 t}$

Au fur et à mesure qu'un noyau radioactif (père) disparaît, un noyau stable (fils) apparaît.

Ainsi le nombre de noyaux stables (fils) formés pendant dt est :

- $N_2(t) = N_1(o) [1 - e^{-\lambda_1 t}]$

I.4.2. Cas de deux éléments en filiation

On considère un noyau radioactif (père) caractérisé par λ_1 et T_1 , se désintégrant pour donner un noyau radioactif (fils) caractérisé par λ_2 et T_2 , donnant à son tour un noyau stable (petit fils), de constante radioactive nulle ($\lambda_3 = 0$). Le nombre de noyaux stables (petits-fils) augmente et tend vers une asymptote $N_1(o)$, tel que : $\frac{dN_3(t)}{dt} = +\lambda_2 N_2(t)$

L'évolution du nombre de noyaux des trois corps en fonction du temps est donnée par :

- $N_1(t) = N_1(o) e^{-\lambda_1 t}$
- $N_2(t) = N_1(o) \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} [e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}]$
- $N_3(t) = N_1(o) \left[1 + \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} e^{-\lambda_2 t} - \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} e^{-\lambda_1 t} \right]$

I.4.3. Cas particuliers

À partir des expressions précédentes on retrouve les différents cas de filiation.

I.4.3.1. Élément père à vie très courte

Les noyaux (pères) se désintègrent beaucoup plus vite que les noyaux (fils), c'est-à-dire :

- $T_1 \ll T_2$ soit $\lambda_1 \gg \lambda_2$

Le terme $e^{-\lambda_1 t}$ devient négligeable, donc : $N_2(t) = N_1(o) e^{-\lambda_2 t}$

I.4.3.2. Équilibre de régime

Les noyaux (fils) se désintègrent beaucoup plus vite que les noyaux (pères), c'est-à-dire :

- $T_1 > T_2$ soit $\lambda_1 < \lambda_2$

Le terme $e^{-\lambda_2 t}$ devient négligeable devant $e^{-\lambda_1 t}$, donc : $N_2(t) = \frac{\lambda_1}{\lambda_2} N_1(t)$ où $\lambda_2 N_2(t) = \lambda_1 N_1(t)$

(t) Les activités sont égales, il se détruit donc à chaque seconde autant de noyaux (fils) qu'il

s'en forme, tel que : $\frac{A_1(t)}{A_2(t)} = \text{Constante}$

C'est le cas du générateur isotopique **Molybdène-99 / Technétium-99m** ($^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$), où la période de l'élément père (^{99}Mo) est $T_1 = 66$ heures et celle de l'élément fils ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) est $T_2 = 6$ heures. Comme on est dans le cas de l'équilibre de régime, et si on attend pendant 23 heures, l'activité du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ va atteindre un maximum puis décroître avec la période de ^{99}Mo .

Ce générateur isotopique baptisé « vache laitière » permet des éluions qui sont donc réalisées toutes les 23 à 24 heures, afin d'obtenir le maximum de $^{99\text{m}}\text{Technétium}$ possible (figure 3. a) (BABA-AHMED, 2008).

1.4.3.3. Équilibre séculaire

C'est dans le cas où la période de l'élément père est très grande, c'est-à-dire :

- $T_1 \gg T_2$ soit $\lambda_1 \ll \lambda_2$ (figure 3. b).

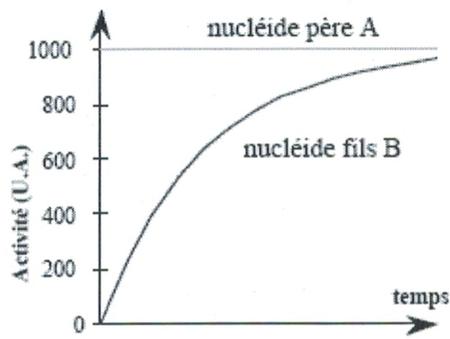
La décroissance reste extrêmement faible et l'activité $\lambda_1 N_1(t)$ paraît constante à l'échelle humaine. On peut donc écrire :

- $e^{-\lambda_1 t} \approx 1$, et $e^{-\lambda_2 t} \rightarrow 0$, alors
- $\lambda_1 N_1 = \lambda_2 N_2$, soit
- $A_1(t) = A_2(t)$

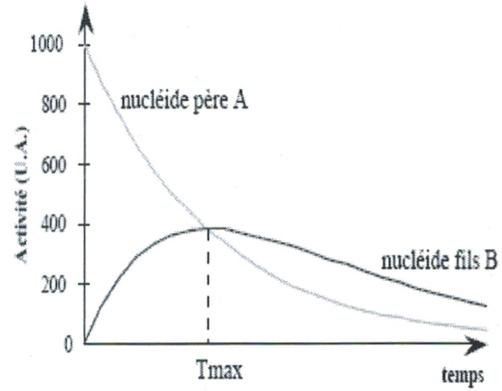
C'est le cas du générateur isotopique $^{81}\text{Rubidium}/^{81\text{m}}\text{Krypton}$, où la période de l'élément père (^{81}Rb) est $T_1 = 4,6$ heures et celle de l'élément fils ($^{81\text{m}}\text{Kr}$) est $T_2 = 13$ secondes.

Etant donné sa période très courte, le $^{81\text{m}}\text{Kr}$ est un gaz qui n'est plus utilisé pour l'étude de la ventilation pulmonaire.

PREMIERE PARTIE : RAPPEL SUR LA RADIOACTIVITE



(a)



(b)

Figure 3. Cas d'une filiation pour laquelle la période de l'élément père est plus longue que celle de l'élément fils générateur « vache laitière » (a) ; et cas d'une filiation pour laquelle la période de l'élément père est beaucoup plus longue que celle de l'élément fils (b).

DEUXIEME PARTIE :
LES MEDICAMENTS
RADIOPHARMACEUTIQUES

Chapitre I : Les médicaments radiopharmaceutiques

I.1. Définitions

Les produits radiopharmaceutiques « PRP » étaient définis autrefois comme étant des produits chimiques contenant un élément radioactif soit *des Radio Eléments Artificiels (REA)* utilisés en médecine nucléaire à des fins diagnostiques et thérapeutiques, dont les premières applications ont débuté dès les années 1900 (Zimmermann, 2006).

En 1970, l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux, Food and Drug Administration « FDA », a accordé aux produits radiopharmaceutiques le statut du « médicament », pour être modifié et complété le 20 Janvier 1977 (SNMMI, 2013) ; (US FDA, 2013).

Puis, la directive européenne du 3 mai 1989 (Directive 89/343/CCE) reconnaît et définit très officiellement le médicament radiopharmaceutique (MRP).

Transposé en France le 8 décembre 1992 (loi 92/1279), le médicament radiopharmaceutique devient **médicament** à part entière, avec les contraintes liées au Code de la Santé Publique (CSP). Depuis cette date, la réglementation ne cesse de s'enrichir (décret PUI 2000/1316), en matière de fabrication, de préparation, de radioprotection, de responsabilité et de personnel qualifié (Payoux.P & Prigent.A, 2009)

Au Maghreb, l'introduction des PRP sur le plan réglementaire est récente, 2006 au Maroc (loi n° 17-04/2006), 2008 en Algérie (loi n° 08-13/2008).

- **L'Organisation Mondiale de la Santé OMS définit le médicament**

« On entend par médicament à usage humain toute substance ou association de substances à but thérapeutique, prophylactique ou diagnostic, ou destinée à modifier les fonctions physiologiques et présentée sous une forme pharmaceutique permettant son administration à l'homme ».

- **Aux Etats Unis : 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 France : Loi n° 92/1279 du 8 décembre 1992 :**

« définit les radiopharmaceutiques comme regroupant quatre entités :
-Le médicament radiopharmaceutique (le traceur) ;
-Le générateur ;
- La trousse (le vecteur) ;
- Le précurseur. » **L'article L. 5111 du Code de la Santé Publique (CSP)**

Cette définition sera détaillée par la suite (cf.I.3.Classification des PRP)

- **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 ;
. 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).

I.2. Statut du produit radiopharmaceutique

Ces PRP ont pour particularité d'associer deux exigences réglementaires trèscontraignantes dépendantes de deux autorités différentes : celle du médicament au sens pharmaceutique et celle d'une sourceradioactive liée à un régime d'autorisation spécifique (Payoux.P & Prigent.A, 2009).

I.2.1. Le médicament radiopharmaceutique en tant que spécialité pharmaceutique

Tout médicament doit disposer d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) avant de pouvoir être commercialisé. L'AMM comporte un « résumé des caractéristiques du produit » (RCP) qui précise notamment la dénomination du médicament radiopharmaceutique, sa composition qualitative et quantitative, sa forme pharmaceutique et les indications. La « notice patient » présente l'essentiel des informations du RCP dans un vocabulaire plus accessible (ANSM, 2013)

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

En France, c'est l'ANSM ancienne Afssaps qui délivre ces AMM après avis de la commission d'autorisation de mise sur le marché (Payoux.P & Prigent.A, 2009).

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

I.2.2. Le médicament radiopharmaceutique en tant que source radioactive

Le MRP contient une source radioactive et, à ce titre, est sous le contrôle de L'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN), indépendante qui veille à ce que les médecins qui font appel aux rayonnements ionisants respectent la législation et les règlements concernant le respect des principes de radioprotection. L'ASN est chargé du contrôle de la radioprotection de la population en général, et plus particulièrement de celle des patients (Payoux.P & Prigent.A, 2009)

En Algérie, il s'agit du COMENA : Commissariat à l'Energie Nucléaire Algérien qui assure cette fonction en collaboration avec le CRNA Centre de Recherche Nucléaire Algérien, tel est mentionné dans le Décret n° 05-117, J.O.R.A. N°27, 2005 :

CHAPITRE VI, Section 3 : Surveillance de la radioactivité sur le territoire national.

« Le commissariat à l'énergie atomique est chargé du contrôle permanent de la radioactivité sur le territoire national.

Il doit s'assurer le concours des organismes compétents pour l'établissement du réseau national de surveillance radiologique.

Dans les conditions normales, le contrôle prévu, ci-dessus, comporte :

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

2) l'évaluation des doses éventuellement reçues par la population.

Le commissariat à l'énergie atomique transmet les résultats et les conclusions aux autorités compétentes. »(Art.90)

I.3. Classification des produits radiopharmaceutiques

I.3.1. Médicament radiopharmaceutique (traceur)

« Tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales ». (Art.L. 5111 CSP, Fr)

En effet, le radionucléide peut être utilisé soit :

- **Seul**(20 à 30 %) en tant que spécialité pharmaceutique : lorsqu'il présente une activité intrinsèque pour la cible biologique. Il est choisi en fonction de son affinité pour un organe ou un tissu particulier (spécificité biologique), sur lequel il va aller se fixer une fois introduit dans l'organisme : ^{123}I , ^{32}P ...

- **Couplé à un vecteur** (70 à 80 %) en tant que préparation radiopharmaceutique: cas des molécules marquées. Comme il existe peu de radionucléides dotés d'une spécificité biologique tels que l'iode, pour leur conférer le tropisme désiré, on les associe à des vecteurs. Ces derniers sont choisis pour leur attraction ou répulsion vis-à-vis de l'organe que l'on veut étudier (figure 4).

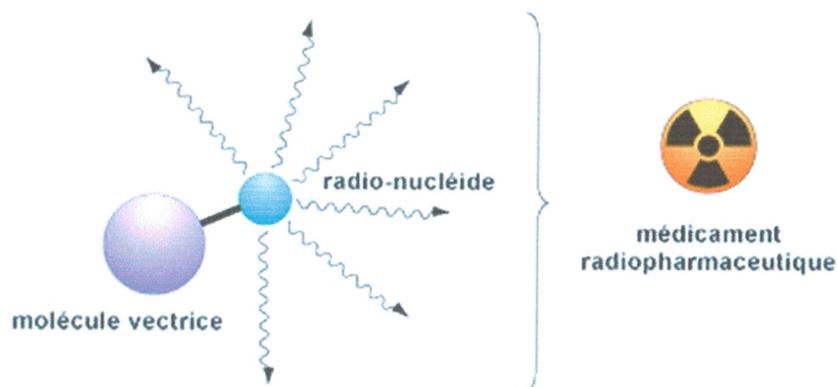


Figure 4. Médicament radiopharmaceutique (cas d'un marquage d'une molécule vectrice)

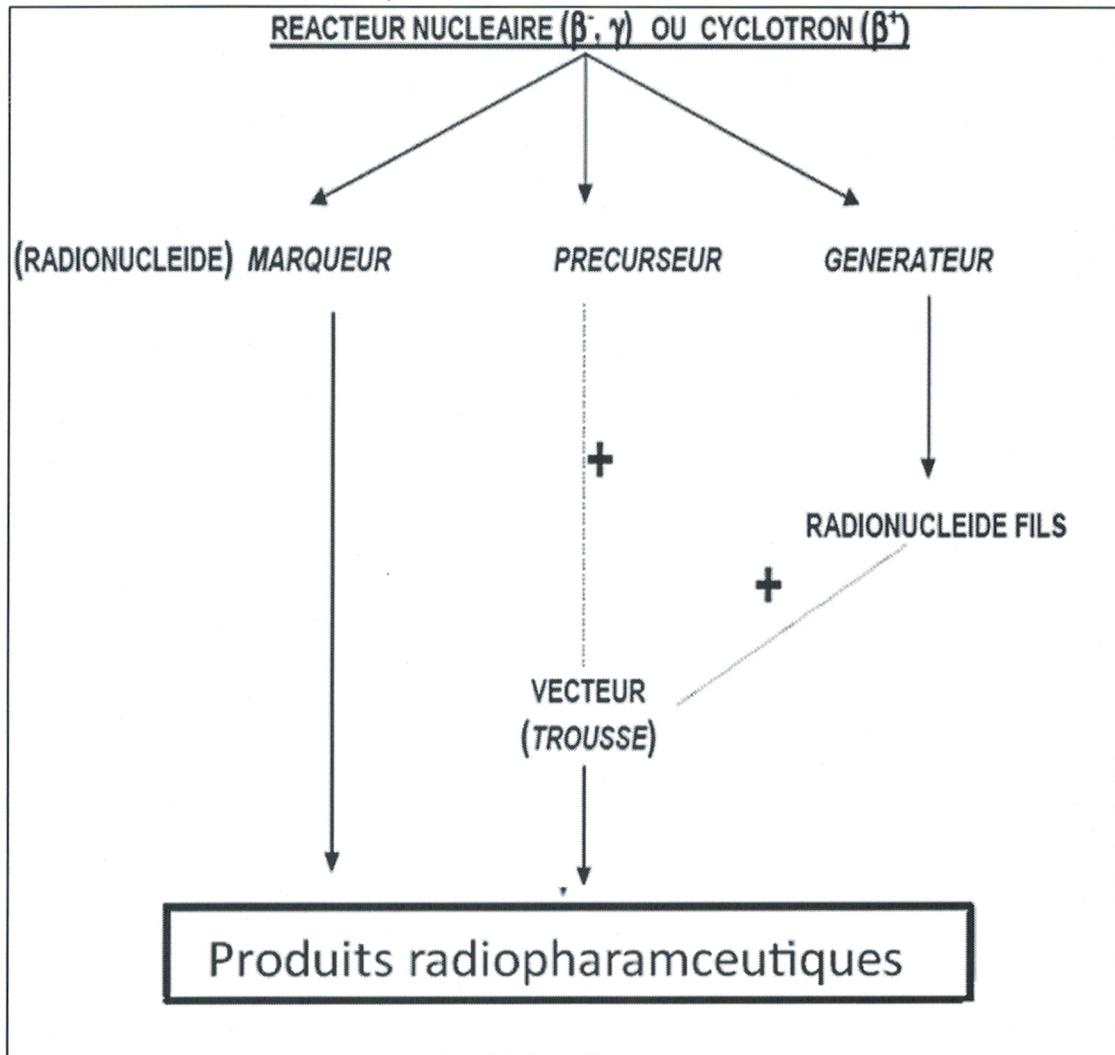


Figure 5. Classification des produits radiopharmaceutiques

I.3.2. Trousse (Vecteur)

« Une trousse correspond à toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique final » (Art. L. 5111 CSP, Fr)

Ce sont des molécules « froides » ou *cold kit*, non radioactives, qui présentent un **tropisme** pour l'organe que l'on veut visualiser ou irradier, ayant pour rôle de Vecteurs. Commercialisés sous forme de trousse et sont généralement présentées sous forme lyophilisée (CNHIM, 2005) (figure 6).



Figure 6. Trousses, molécules froides.

I.3.3. Générateur

« Un générateur correspond à tout système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique » (Art. L. 5111 CSP, Fr)

Tableau 1. Les différents types de générateur

Générateur	Radionucléide Parent $T_{1/2}$	Radionucléide Fils $T_{1/2}$	Radionucléide Fils E_{γ} (%)
$^{99}\text{Mo} - ^{99m}\text{Tc}$	2.78 jours	6 h	140 KeV (90)
$^{81}\text{Rb} - ^{81m}\text{Kr}$	4.7 h	13 sec	190 KeV (65)
$^{113}\text{Sn} - ^{113m}\text{In}$	115 jours	1.7 jour	393 KeV (64)
$^{68}\text{Ge} - ^{68}\text{Ga}$	280 jours	68 min	511 KeV (176)
$^{62}\text{Zn} - ^{67}\text{Cu}$	9,3 h	9,8 min	511 KeV (196)

Le générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ est le principal générateur utilisé en médecine nucléaire pour la production du technétium $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

1.3.3.1. Présentation du générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

Le générateur de technétium est un système protégé contenant un radionucléide parent le molybdène ^{99}Mo servant à la production par **élution** d'un radionucléide de filiation le technétium $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (fils). Le molybdène (père) est fixé sur un support chromatographique (alumine) et le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ est élué sélectivement sous forme de pertechnétate de sodium ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4\text{Na}$) par l'intermédiaire d'une solution d'élution (NaCl 0,9 %)(figure 7, 8) (Galy G, 2012).



Figure 7. Générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Elumatic III Cis Bio)

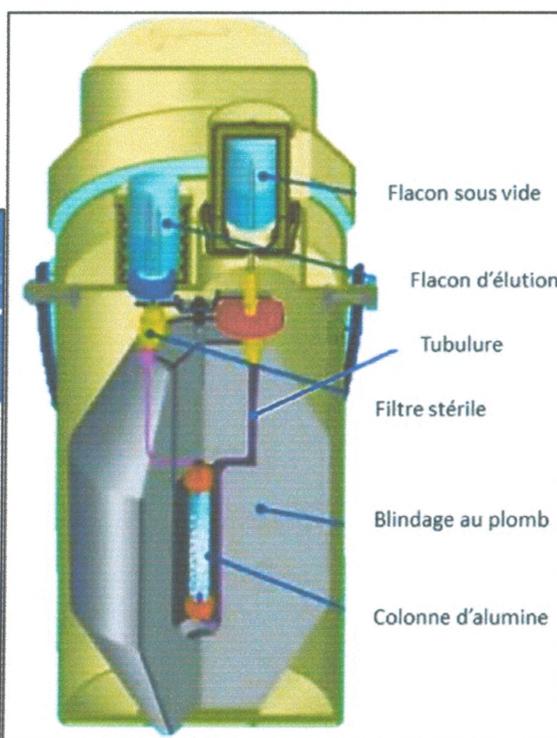


Figure 8. Schéma d'un générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ (IAEA, 2008)

L'activité de l'éluat est fonction de la radioactivité de ^{99}Mo au moment de l'élution et du temps écoulé depuis la dernière élution. Après une élution totale, l'activité maximale en $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dans la colonne est atteinte au bout du temps t_M de 23 heures (figure 9). Le ^{99}Mo qui de façon spontanée et aléatoire va se désintégrer à raison de 87% en $^{99\text{m}}\text{Tc}$ et 13% en ^{99}Tc , non utile à la détection. Compte tenu de sa longue période ($2,14 \cdot 10^5$ ans), on admet que le ^{99}Tc est stable (figure 10) (Galy G, 2012).

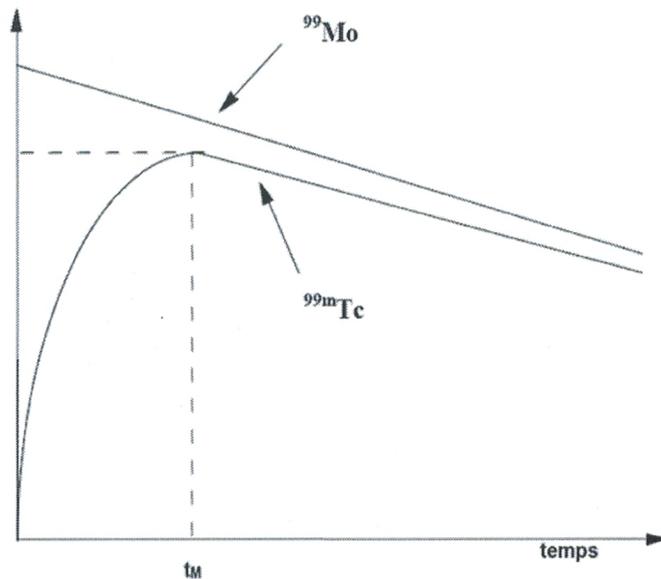


Figure 9. Cinétique de l'activité de ^{99}Mo et de l'activité du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dans la colonne du générateur (Galy G, 2012).

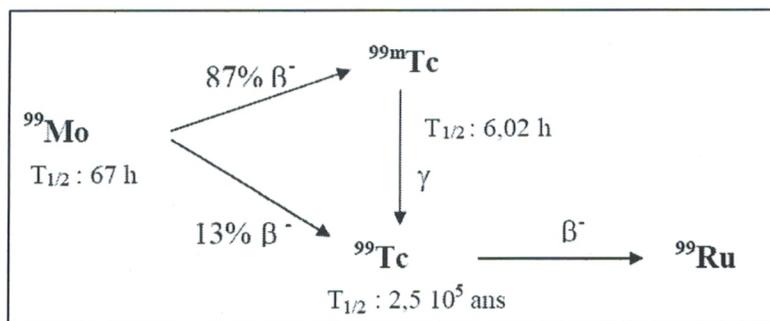


Figure 10. Schéma de désintégration du molybdène-99.

L'activité spécifique correspond au rapport de l'activité $^{99\text{m}}\text{Tc}$ à la masse globale de technétium ($^{99\text{m}}\text{Tc} + ^{99}\text{Tc}$) et varie en fonction du temps (figure 11).

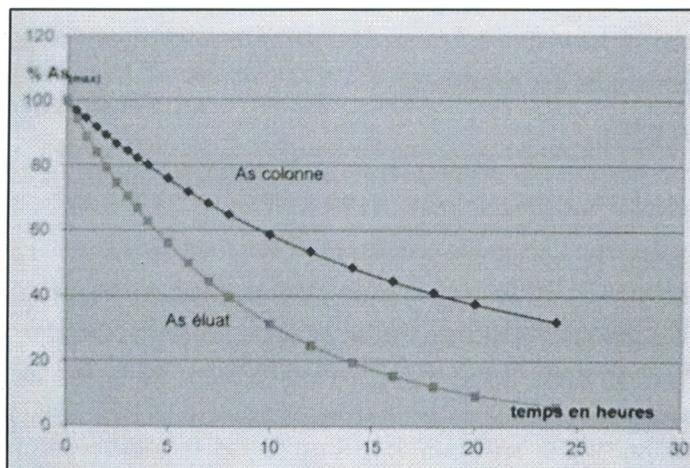


Figure 11. Evolution de l'activité spécifique dans la colonne et dans l'éluat (Galy G, 2012)

Le **rendement d'éluion** représente le rapport de l'activité de ^{99m}Tc élué au temps t , à l'activité ^{99m}Tc présente au même instant t dans la colonne, encore appelé activité éluable. Le rendement d'éluion est le plus souvent proche de 1. On décrit un rendement nettement inférieur à 1, lorsque le technétium n'est pas élué sous la forme chimique ($^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$) (degré d'oxydation +VII) mais sous un degré d'oxydation inférieur (Galy G, 2012).

I.3.4. Précurseur

« Un précurseur correspond à tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration. » (Art. L. 5111 CSP, Fr)

Il est produit par un autre système que le générateur : **Cyclotron, réacteur...**, et utilisé pour marquer la molécule vectrice et permettre sa détection ou l'irradiation de l'organe ou tissu considéré (figure 12) (CNHIM, 2005)

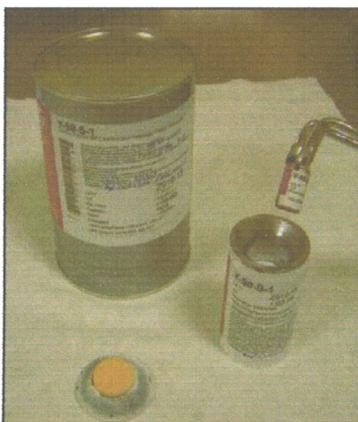


Figure 12. Précurseur (Yttrium-90)

I.4. Formes pharmaceutiques (figure13)

La plupart des médicaments radiopharmaceutiques se présentent sous forme de solutions injectables, cependant d'autres formes peuvent exister (Bruel & Rizzo-Padoin, 2012) :

- Solutions buvables (^{131}I iodure de sodium)
- Gélules (^{131}I iodure de sodium)
- Gaz radioactif (^{81m}Kr), aérosols radioactifs (Technégas)
- Nébuliseurs (Technegas[®], Pulmotec[®])
- Microsphères radio-marquées (Sir-sphères[®] et Thérasphères[®])
- Cellules sanguines marquées, (Marquage cellulaire radio-isotopique)



Gélule d'iode -131



Technegas®



Sir-sphères® et Thérasphères®

Figure 13. Différentes formes galéniques des médicaments radiopharmaceutiques (Bruel & Rizzo-Padoin, 2012).

I.5. Critère de choix d'un médicament radiopharmaceutique

Le choix du radionucléide, dépend de l'application que l'on souhaite utilisée. Lorsqu'il s'agit d'acte diagnostique, le radionucléide doit être un émetteur γ pénétrant et peu ionisant, d'énergie comprise entre 100 et 200 Kev. D'autres types de rayonnements peuvent être utilisés pour l'imagerie (TEP), tel que les β^+ . La disponibilité ainsi que le coût de production restent également des critères de choix importants. Quant à l'usage thérapeutique, les β^- de plus fortes énergies sont dotés de propriétés ionisantes permettant l'irradiation de la cible. L'application des α est limitée du fait de leur radiotoxicité importante (figure 14) (CNHIM, 1998)

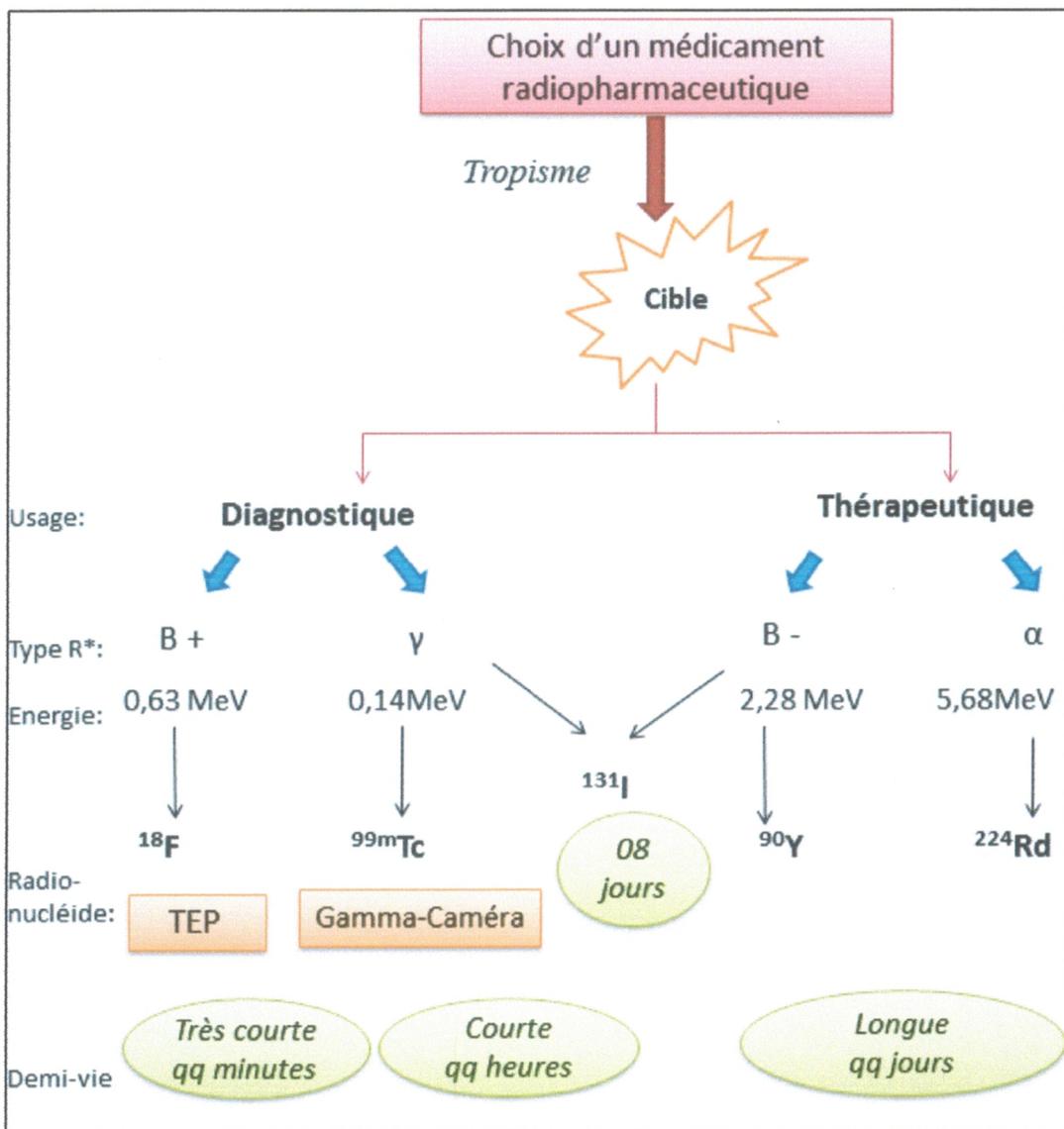


Figure 14. Critère de choix du médicament radiopharmaceutique (Sari Ali, 2013)

I.6. Applications en médecine nucléaire

Isotope	Forme chimique du radiopharmaceutique	Indications
Chrome 51	Chromate de sodium Edetate	Marquage in vitro/ex vivo des globules rouges (mesure des volumes, masses et temps de survie) Filtration rénale
Gallium 67	Citrate	Imagerie tumorale, localisation des inflammations
Indium 111	Chlorure DTPA Oxyquinoline	Marquage de peptides, de protéines et d'anticorps pour imagerie en oncologie et hématologie
Iode 123	Iodure de sodium Iobenguane (MIBG) FP-CIT Acides gras	Scintigraphie de la thyroïde Marquage de molécules pour imagerie Étude morphologique et fonctionnelle de la thyroïde Détection de tumeurs Neurologie (maladie de Parkinson) Étude du métabolisme cardiaque
Iode 125	Albumine sérique humaine iodée	Étude du volume sanguin et du renouvellement de l'albumine sanguine
Iode 131	Iodohippurate de sodium Iodométhylnorcholesterol	Étude de la filtration rénale Maladies adénocorticales
Fer 59	Citrate ferrique	Absorption gastro-intestinale
Rubidium 82		Imagerie cardiaque (émetteur β^+)
Technétium 99m	Albumine humaine Bicisate Disofénine DTPA Examétazine (HMPAO) Méfrofénine Mertiotide Pertechnétate de sodium Phosphonates (medronate – oxydronate – pyrophosphate) Phytate Pyrophosphate stannique Sestamibi Sulfure de rhénium colloïdal Succimer Tetrofosmine Anticorps et peptides	Imagerie vasculaire et pulmonaire Imagerie cérébrale Évaluation de la fonction biliaire Imagerie vasculaire cérébrale, rénale et pulmonaire Perfusion cérébrale – marquage des cellules sanguines pour détection des infections Imagerie hépatique Filtration rénale Imagerie vasculaire cérébrale, imagerie des glandes salivaires, gastro-entérologie, voies lacrymales Scintigraphie osseuse – imagerie des métastases osseuses Imagerie hépatique Imagerie vasculaire Imagerie cardiaque Imagerie hépatique, détection du ganglion sentinelle Imagerie du cortex rénal Imagerie des sites infectieux de structure cancéreuse
Thallium 201	Chlorure	Scintigraphie myocardique (détection des infarctus, ischémies et nécroses)
Xénon 127 et 133	Xénon (gaz)	Perfusion pulmonaire et cérébrale

Figure 15. Les médicaments radiopharmaceutiques à usage diagnostique (émetteur gamma) (Zimmermann, 2006)

DEUXIEME PARTIE : LES MEDICAMENTS RADIPHARMACEUTIQUES

Isotope	Forme chimique du radiopharmaceutique	Indications
Erbium 169	Citrate colloïdal	Radiosynoviorthèse
Iode 131	Iodure de sodium Iobenguane (MIBG) Esters d'acides gras	Diagnostic et thérapie thyroïdiens Marquage de molécules pour la thérapie Thérapie oncologique (phéochromocytomes, neuroblastomes, carcinomes médullaires de la thyroïde) Hépatocarcinomes
Phosphore 32	Phosphate de sodium	Traitement palliatif de la polycythaémie proliférative et de la thrombocythaémie Traitement des leucémies myélocyaires et lymphocytaires chroniques
Rhénium 186	Etidronate Sulfure colloïdal	Traitement palliatif des douleurs liées aux métastases osseuses Radiosynoviorthèse
Samarium 153	Lexidronam	Traitement palliatif des douleurs liées aux métastases osseuses
Strontium 89	Chlorure	Traitement palliatif des douleurs liées aux métastases osseuses
Yttrium 90	Citrate colloïdal Chlorure ou nitrate	Radiosynoviorthèse Marquage de molécules pour la thérapie en oncologie

Figure 16. Les médicaments radiopharmaceutiques à usage thérapeutiques (émetteur β^-) (Zimmermann, 2006)

Chapitre II: Circuit des Médicaments Radiopharmaceutiques

Le circuit du médicament en établissement de santé recouvre deux circuits distincts et interconnectés, faisant intervenir différents acteurs (Cubaynes & Noury, 2011)

Le premier « *clinique* », est celui de la prise en charge médicamenteuse du patient, depuis son entrée, au moment où son traitement personnel est pris en compte, jusqu'à sa sortie au moment où une prescription est effectuée

Le second « *pharmaceutique* », concerne le médicament en tant que produit, de l'achat jusqu'à la délivrance dans l'unité de soins, rejoignant le circuit clinique au stade de l'administration du médicament au patient (figure 17).

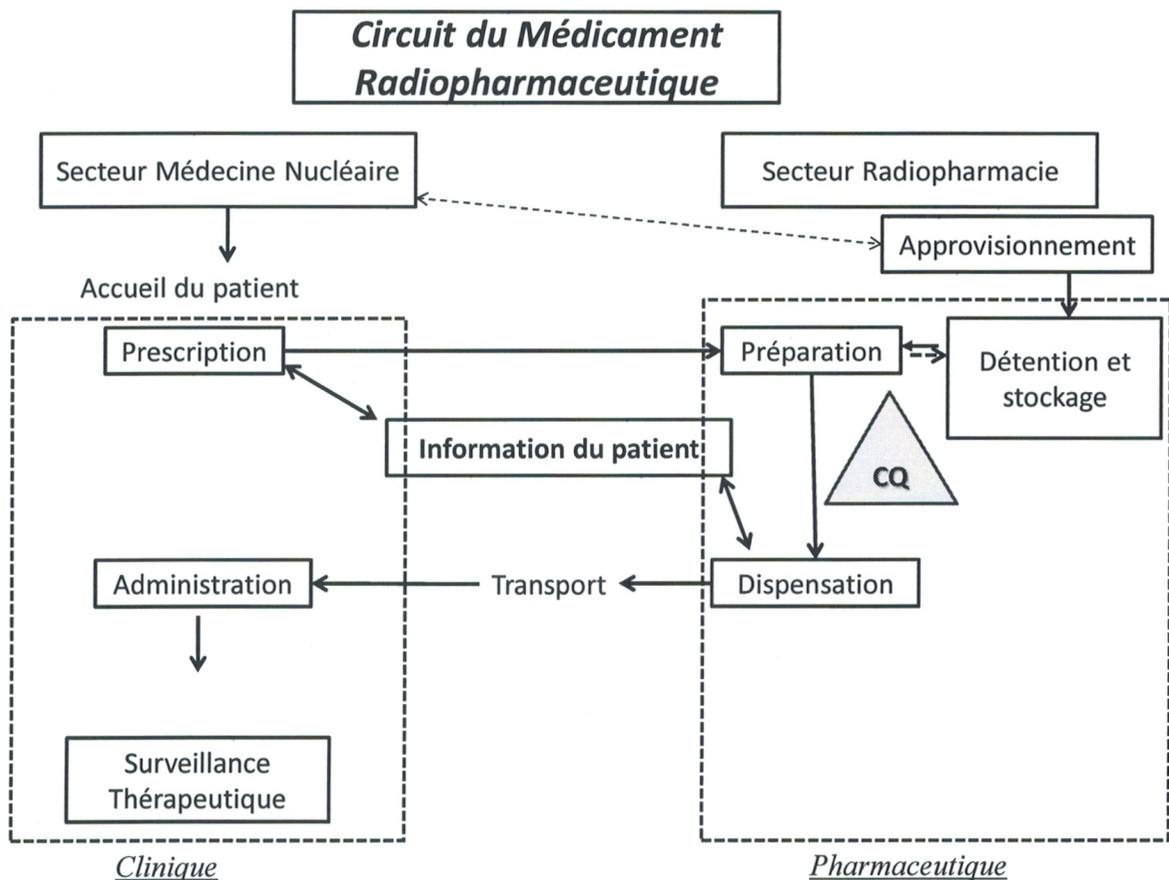


Figure 17 . Schéma du circuit des médicaments radiopharmaceutiques au sein du service de médecine nucléaire (Galy G, 2012)

II.1. Achat – approvisionnement

La procédure d'achat et d'approvisionnement en MRP dans les services de médecine nucléaire est une gestion assez complexe à causes des périodes relativement courtes des produits radioactifs, de même pour les délais de péremption des trousseaux contenant les molécules froides, imposent une organisation rigoureuse et surtout une planification des besoins du service médical.

Par ailleurs, le marché des MRP est réservé à peu de fabricants dans le monde, influençant ainsi considérablement le coût de ces produits. Ajouté à ça, des contraintes liées au transport, notamment pour les hôpitaux de pays ne disposant pas de centrales nucléaires et de fabricants nationaux.

II.2. Acquisition – détention

Le caractère radioactif impose la détention par le médecin nucléaire d'une autorisation de « détention et utilisation des REA » et peut déléguer sa responsabilité au radiopharmacien.(Art. R.1333-30 et R.1333-46 CSP, JORF. ; Art. 24. Décret n° 86-132/1986, JORA)

« -Nul ne peut détenir ou utiliser une substance radioactive ou un appareil émettant des rayonnements s'il n'est titulaire d'une autorisation ou d'une habilitation. »(Art. 24)

L'acquisition des produits radioactifs est consignée sur le registre réglementaire « entrée/sortie ». (Art. L.1333-50, JORF ; Art.14 et Art.63. Décret n° 05-117/2005, JORA).

*« L'utilisateur tient à jour un registre coté et paraphé qui mentionne :
les caractéristiques de chaque source ou générateur de rayonnements ionisants, l'état des déplacements dont ils ont fait l'objet et les incidents qui ont pu les affecter ;
(...) Le registre est tenu à la disposition des inspecteurs en radioprotection du commissariat à l'énergie atomique chargés des contrôles radiologiques, nonobstant les autres contrôles prévus par la législation et la réglementation en vigueur. » (Art.14)*

« Une comptabilité doit être tenue pour chaque entrepôt de sources et matières radioactives. Elle doit renseigner, en tout temps, sur l'emplacement, la nature et l'activité des sources dont l'employeur est responsable »(Art. 63)

II.3. Préparation

La majorité des préparations radiopharmaceutiques sont des préparations, réalisées *in situ* à partir d'une TROUSSE (molécule vectrice), qui va être marquée par un radionucléide. Ce radionucléide sera soit livré prêt à l'emploi et dénommé PRECURSEUR, soit produit *in situ* à partir d'un GENERATEUR (cas du ^{99m}Tc) (Bruehl & Rizzo-Padoin, 2012)

La préparation des produits radiopharmaceutiques doit être réalisée de façon extemporanée en raison de leur stabilité limitée dans le temps. Leur complexité et leur temps de réalisation sont variables (étape de chauffage, durée d'incubation, introduction de composants dans un ordre bien précis...) (A.Dumont, 2000).

Les préparations des médicaments radiopharmaceutiques doivent répondre aux exigences pharmaceutiques des *préparations injectables* aux patients mais, également aux précautions nécessaires à *la manipulation des radionucléides*.

« Les préparations radiopharmaceutiques stériles n'étant pas stérilisées dans leur récipient final, toutes les opérations sont conduites de façon aseptique. » (BPP, 2007)

Elles sont réalisées à partir de constituants stériles en système clos, à l'intérieur d'une enceinte blindées, conformément aux recommandations existantes du fabricant et/ou du RCP, selon des procédures écrites et validées par le radiopharmacien, en tenant compte des monographies de la pharmacopée (BPF, 2011); (SFPC, 2000).

II.4. Contrôle de Qualité (Cf. Chap. III contrôle de qualité des MRP)

Pour la plupart des produits radiopharmaceutiques actuellement utilisés, les spécifications et les méthodes utilisées pour le contrôle de la qualité sont décrites dans la pharmacopée (Eu, BP, USP etc.).

II.5. Stockage et stabilité des préparations radiopharmaceutiques finies

Les préparations radiopharmaceutiques présentent une durée limite d'utilisation définie par le fabricant et mentionnée dans la notice des trousse. (RCP) La durée maximale de stabilité du marquage est de 12 h sans tenir compte de la période radioactive. Les préparations doivent être conservées à une température inférieure à 25 °C ou [2 - 8°C] pour certains, et sont

gardées dans une enceinte blindée réfrigérée dans le respect des règles de radioprotection. (SFPC, 2000)

II.6. Dispensation

Les médicaments radiopharmaceutiques sont soumis à la réglementation spéciale des substances vénéneuse Liste I (art.L.133316 CSP, JORF) et font partie des médicaments réservés à l'usage hospitalier (art. R.5121 91 CSP, JORF)

Toute dispensation de médicaments radiopharmaceutiques ne peut être initiée qu'à partir d'une prescription médicale rédigée par un médecin autorisé. Outre les mentions légales prévues par l'article R. 5194 du C.S.P, JORF, le médecin nucléaire précise l'activité à administrer. La validation de la prescription de médicament(s) radiopharmaceutique(s) est réalisée par le radiopharmacien.

II.7. Documentation

« Un système de documentation qui permet la traçabilité de chaque préparation, en commençant par la prescription jusqu'à l'administration des doses individuelles des patients, doit être en place dans l'unité. » (GRPP, 2007)

II.7.1. Etiquetage

Tous les récipients pour les préparations (seringues y compris) doivent être identifiés par :

1. le nom de la préparation,
2. la date et de l'heure de la préparation,
3. la quantité de radioactivité,
4. le volume,
5. l'heure et la date d'expiration,
6. le symbole international de la radioactivité;
7. la quantité de radioactivité et le volume peuvent être écrits sur l'étiquette de la capsule en plomb.

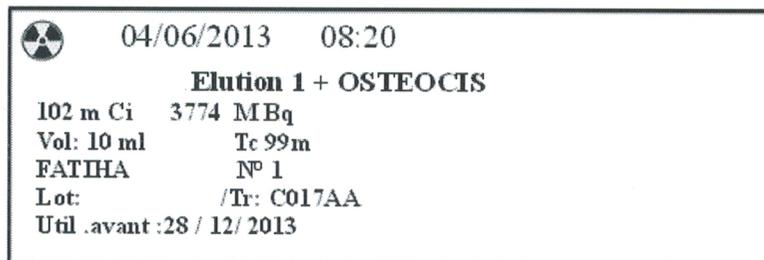


Figure 18. Etiquette d'une préparation radiopharmaceutique OSTEOCIS®- ^{99m}Tc.

II.7.2. Enregistrement

Des enregistrements devraient être conservés durant la période de temps légale pour :

1. Achat – Réception de trousse et produits radioactifs
2. L'élution du générateur : activité (date, heure), fuite du molybdène⁹⁹ et, si examiné, fuite de l'ion aluminium
3. la préparation du produit : numéro de lot, activité et volume ajouté, résultats du contrôle de la qualité et libération du lot
4. le nettoyage et l'entretien du laboratoire
5. le calibrage et l'entretien de l'équipement
6. la formation du personnel
7. le transport des matériaux radioactifs
8. la surveillance des contaminations radioactives et l'élimination des déchets radioactifs
9. les produits défectueux et les événements de non-conformité aux PONs
10. la prescription des doses des patients
11. la surveillance microbiologique.

II.7.3. Archivage

Cas des Médicaments Dérivés de Sang « MDS » Pulmocis[®], Vasculocis[®], Microcis[®].

En raison des risques principalement liés aux problèmes de sécurité virale, les médicaments dérivés du sang doivent faire l'objet d'une surveillance particulière reposant sur un système dit de « traçabilité » permettant de retracer le cheminement du médicament depuis sa fabrication jusqu'à son administration et de mettre en place immédiatement toute mesure corrective nécessaire en cas de survenue d'effet indésirable (tableau 2) (ANSM, 2013).

DEUXIEME PARTIE : LES MEDICAMENTS RADIPHARMACEUTIQUES

Tableau 2. Durée d'archivage pour chaque type de documents en radiopharmacie (SFPC, 2000).

TYPE DE DOCUMENTS	DUREE D'ARCHIVAGE
Prescription de substances vénéneuses	3 ans (Art. 3 du décret n°99-249 du 31 mars 1999)
Fiches de fabrication, de contrôle, d'analyse	5 ans (après libération ou 1 an au moins après la date de péremption) (R5115-9 du C.S.P.)
Ordonnancier	10 ans (R. 5092 du C.S.P.)
Registre ou enregistrements relatifs aux préparations radiopharmaceutiques contenant des M.D.S.	40 ans (art. R 5144-34 du C.S.P.)
Documents relatifs à la recherche biomédicale	15 ans (décret n°93-982 du 5 août 1993)
Registre entrées/sorties des sources non scellées	10 ans (par extrapolation au registre des stupéfiants)

Chapitre III : Contrôle de qualité des Médicaments Radiopharmaceutiques

III.1. Contrôle à réception des colis radioactifs

En Radiopharmacie, on peut être confronté aux problèmes de transport et à sa législation si on expédie ou on réexpédie des colis radioactifs. Cela peut être le cas lors du retour d'un produit radioactif suite à une erreur de livraison ou plus couramment lors du renvoi des générateurs décurus. Dans ce contexte, il est important de connaître ses responsabilités afin de s'assurer du respect de la réglementation.

Le contrôle consiste à une :

- Vérification systématique de la marchandise livrée et des documents de transport;
- Vérification périodique du débit de dose, de l'indice de transport et de la non-contamination.

III.1.1. Définition d'un colis radioactif

« Il s'agit de l'emballage avec son contenu radioactif, tel qu'il est présenté pour le transport ». (AIEA, 2005)

Les différents modèles de colis sont soumis à des limites d'activité. Les normes de résistance, applicables aux colis et emballages dépendent de la quantité et de la nature de la substance radioactive transportée. Chaque type de colis doit satisfaire à des critères spécifiés en termes de prescriptions et d'épreuve (figure 19) (CNRS, 2007).

III.1.2. Les principaux types de colis (figure 20)

- **Colis exceptés : radioactivité très faible** (produits radiopharmaceutiques et petites sources pour l'industrie, la radiologie et la recherche).
- **Colis de type A ou « colis actif » : radioactivité moyenne** (combustibles nucléaires neufs et sources à usage thérapeutique essentiellement).
- **Colis de type B : radioactivité forte** (combustibles irradiés, sources fortement radioactives, plutonium, déchets nucléaires vitrifiés).
- **Colis de type C** : pour le transport aérien.

Les colis à usage médicale ou pharmaceutique sont des colis exceptés ou des colis de type A .

DEUXIEME PARTIE : LES MEDICAMENTS RADIPHARMACEUTIQUES

N.B : **Colis Exempté** : pour des quantités encore plus faibles et lorsque l'activité pour un radionucléide est inférieure à certaines limites, l'envoi peut être exempté de l'application de l'ADR (CNRS, 2007).

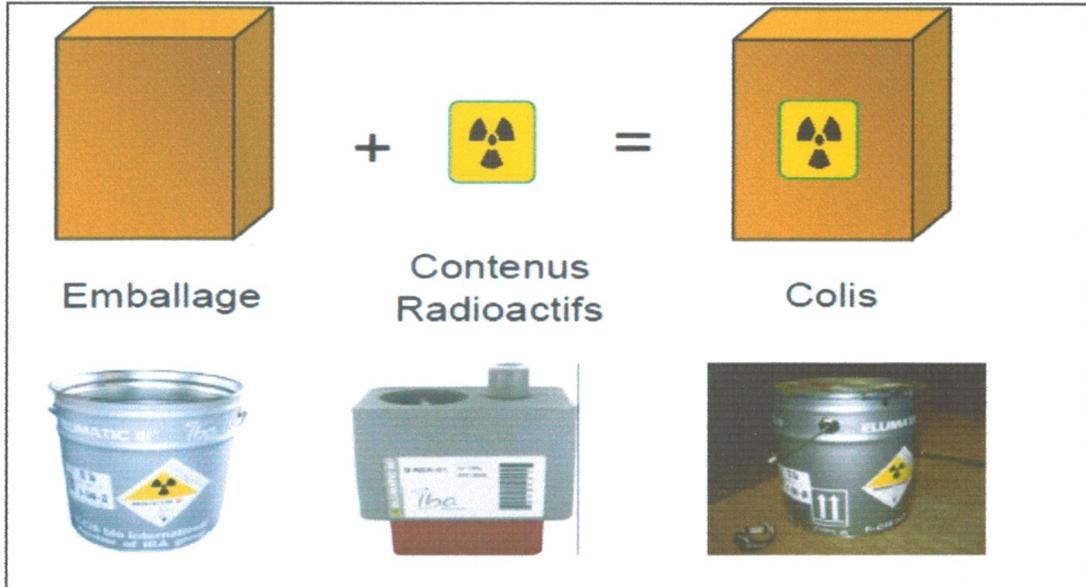


Figure 19. Schéma d'un colis radioactif (Gabriel MEYER, ASN, 2013).

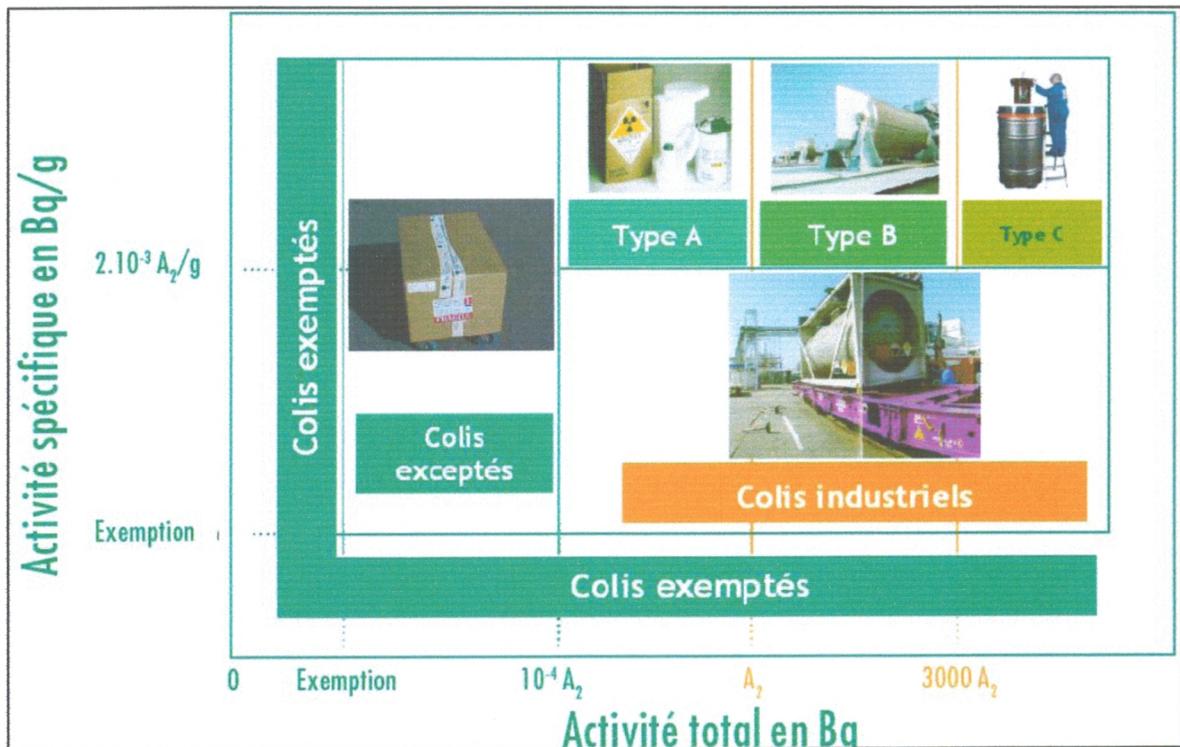


Figure 20. Les différents types de colis radioactif (Gabriel MEYER, ASN, 2013)

III.1.3. Cadre réglementaire des colis radioactifs

La réglementation du Transport de Substances Radioactives en France, découle des recommandations de l'ONU (Transport des matières dangereuses classe 7 (NATIONS UNIES, 2011) de l'AIEA (AIEA, 2005) et du règlement dit « ADR » (Accord européen relatif au transport international des marchandises Dangereuses par Route) ; rendue applicable et complétée par des arrêtés ministériels français (Arrêté du 29 mai 2009 relatif aux transports de marchandises dangereuses par voies terrestres dit « arrêté TMD », J.O.F.R).

En Algérie, sont fixées les conditions particulières relatives au transport routier de matières dangereuses (Décret exécutif n°03-452/2003, J.O.R.A).

III.1.4. Les exigences applicables au colis contenant des substances radioactives

III. 1.4.1. Signalisation et étiquetage des colis

Conformément aux règlements sur l'emballage et le transport des substances radioactives, tous colis contenant des produits ou fourniture radioactifs doivent être pourvue d'un des logos tels qu'illustrés ci-dessous sous forme d'une étiquette autocollante apposée sur l'extérieure du colis bien en vue (figure 21) (CNRS, 2007).



Figure 21. Etiquettes de la catégorie I-BLANCHE, II-JAUNE, III-JAUNE respectivement (AIEA, 2005).

Tout colis, y compris les colis exceptés, doit porter le numéro ONU correspondant à la matière contenue, précédé des lettres « UN » (tableau 3) (CNRS, 2007).

Tableau 3. Enumération des matières radioactives utilisées en médecine nucléaire (AIEA, 2005).

N° ONU	Désignation officielle de transport
UN 2910	Matières radioactives, quantités limitées en colis exceptés
UN2908	Matières radioactives, emballages vides comme colis exceptés
UN2915	Matières radioactives en colis de type A

Chaque colis doit porter sur la surface externe de l'emballage, l'indication de l'identité del'expéditeur ou du destinataire ou des deux à la fois, inscrite de manière lisible et durable (figure 22) (CNRS, 2007).

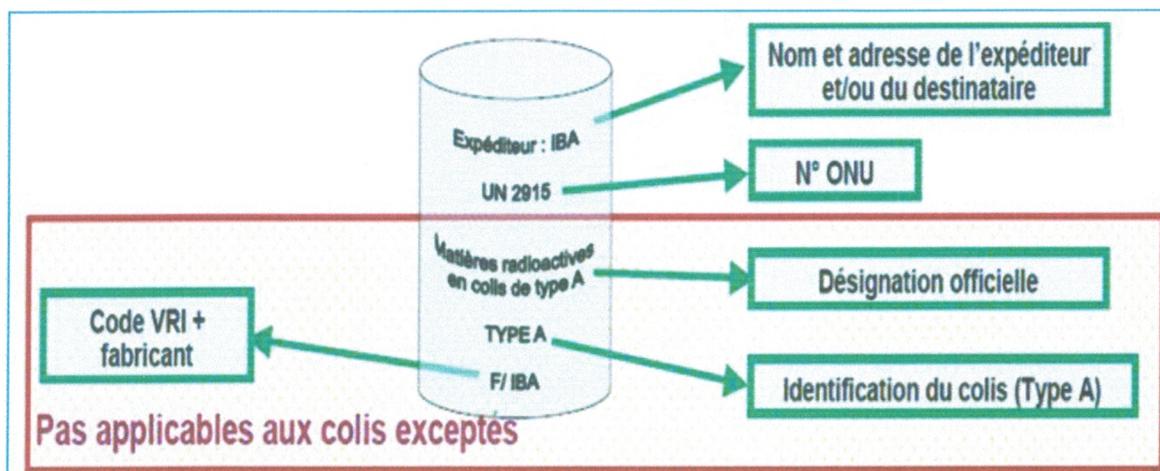


Figure 22. Marquage d'un colis radioactif (Gabriel MEYER, ASN, 2013).

III.1.4.2. Les critères radioactifs des colis

A. Contamination des colis

Conformément aux dispositions de l'ADR (point4.1.9.1.2) rendu applicable par l'annexe I de l'arrêter TMD (Arrêté du 29 mai 2009, J.O.R.F):

« La contamination non fixée sur les surfaces externes de tous colis doit être maintenue à un niveau aussi bas que possible et, dans les conditions normales de transport, ne doit jamais dépasser les valeurs suivantes :

- émetteurs bêta/gamma ou alpha de faible toxicité < 4 Bq/cm²
- tous les autres émetteurs alpha < 0,4 Bq/cm² »

Ces limites sont les limites moyennes applicables pour toute aire de 300 cm² de toute partie de surface. La contamination fixée étant, par nature, difficilement quantifiable, il faudra raisonner entermes de débit de dose.

B. Débit de dose et indice de transport

Conformément aux dispositions de l'ADR (point 4.1.9.1.10 et 2.2.7.2.4.1.2.) rendu applicable par l'annexe I de l'arrêter TMD(Arrêté du 29 mai 2009, J.O.R.F) :

« L'intensité de rayonnement maximale en tout point de la surface externe du colis ne doit pas dépasser 2 mSv/h sauf en cas d'utilisation exclusive (dans ce cas < 10 mSv/h au contact)et 5µSv/h pour les colis exceptés ».

- Colis excepté : aucune signalisation supplémentaire, ni sur le colis, ni sur le véhicule, n'est exigée, sous réserve que le débit de dose au contact soit inférieur à 5 µSv/h.
- Colis de type A : la mesure du débit de dose au contact et à 1m détermine respectivement la **catégorie du colis et l'indice de transport (IT)** (tableau 4).

Tableau 4. Les limites d'expositions radioactives des colis radioactifs excepté et de type A (CNRS, 2007).

Débit de dose (D) au contact du colis (mSv/h)	Indice de transport (TI)	Catégorie du colis	Etiquette sur le colis
$D \leq 0.005 \text{ mSv/h}$	TI = 0	I-BLANC	
$0.005 < D \leq 0.5 \text{ mSv/h}$	TI < 1 (ddd à 1 m < 10 µSv/h)	II-JAUNE	
$0.5 < D \leq 2 \text{ mSv/h}$	TI > 1 (ddd à 1 m > 10 µSv/h)	III-JAUNE	

L'indice de transport (TI) correspond au débit de dose en milli sievert par heure (mSv/heure) mesuré à une distance de 1 mètre du colis multiplié par un facteur de 100. Il sert à limiter l'exposition aux rayonnements (AIEA, 2005)

Afin d'assurer le contrôle des livraisons et de l'inventaire des substances radioactives, chaque arrivage doit être enregistré et acheminé au service destinataire dans les plus brefs délais.

Tous ces contrôles doivent être effectués selon une procédure et être enregistrés (programme d'assurance de la qualité des transports).

DEUXIEME PARTIE : LES MEDICAMENTS RADIPHARMACEUTIQUES

N.B : La réglementation algérienne définit les limites d'expositions dans la section 1 du
Chapitre IV : Expositions potentielles (Décret n° 05-117/2005, J.O.R.A)

« L'emballage pour le transport de sources radioactives dans l'enceinte de l'établissement doit satisfaire aux exigences suivantes :

a) il doit permettre d'atténuer les rayonnements ionisants de telle façon que les débits de dose de 2 mSv/h (deux millisieverts par heure) à la surface extérieure et de 0,1 mSv/h (un dixième de millisievert par heure) à un (1) mètre de la surface ne soient nulle part dépassés ; (...)» (Art.54)

III.3. Contrôle des médicaments radiopharmaceutiques

L'ensemble des produits radiopharmaceutiques doit faire l'objet de contrôles afin de s'assurer de leur qualité pharmaceutique. En effet, ces contrôles de qualité relèvent de la responsabilité du producteur qui est l'établissement industriel pharmaceutique pour les médicaments radiopharmaceutiques prêts à l'emploi, et l'unité de radiopharmacie du service de médecine nucléaire pour les préparations radiopharmaceutiques (A.Dumont, 2000) (Le Foulgocq, 1998) (Galy G, 2012).

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. Ils sont effectués conformément aux recommandations existantes du fabricant et/ou du RCP et selon les procédures écrites et validées par le radiopharmacien, en tenant compte des monographies de la pharmacopée quand elles existent. La périodicité des contrôles est définie selon la particularité de la préparation par le radiopharmacien. (BPP, 2007)

Les contrôles permettant de valider la conformité d'une préparation radiopharmaceutique à priori, sont dit : **libératoires**. Cependant, d'autres contrôles sont **non libératoires** de par leur complexité à mettre en œuvre avant l'administration du médicament.

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

Toutes les données de contrôle sont enregistrées, évaluées, et faisant partie intégrante du processus de libération (BPF, 2011).

III.2.1. Mise en œuvre du contrôle de qualité

Les essais s'effectuent à trois niveaux et sont résumés dans le tableau suivant :

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

Tableau 5. Les différents types de contrôle de qualité réalisés en radiopharmacie

Contrôle de Qualité des médicaments radiopharmaceutiques	
A-Contrôles galéniques	C- Contrôles chimiques
Caractère	pH
Volume d'éluat pour l'éluat du ^{99m} Tc	Pureté chimique
Taille des particules	Pureté radiochimique
B- Contrôles physiques	D- Contrôles biologiques
Identification du radionucléide	Stérilité.
Mesure de l'activité	Endotoxine bactérienne.
Pureté radio nucléidique	

C. Contrôle galénique

C.1. Caractère

C'est un examen visuel systématique, qui comprend à vérifier l'*Aspect* : (limpide, opalescent, homogène) ; et la *Coloration* : (incolore, blanchâtre, brun clair) (figure 23).

C.2. Volume d'éluat pour l'éluat du ^{99m}Tc

Le volume d'éluat en ^{99m}Tc obtenu lors d'une élution d'un générateur ⁹⁹Mo/^{99m}Tc est fonction du volume de vide du flacon d'élution : 5, 10, 15 mL indication sur le flacon / code couleur (figure 24)

C.3. Taille des particules

Ce contrôle concerne les macroagrégats tels que les MacroAgrégats de sérum Albumine humaine technétées « ^{99m}Tc-M.A.A » utilisés en scintigraphie pulmonaire de perfusion.

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

-Taille < 10 µm : passage au travers des capillaires sanguins et phagocytés par le système réticulo-endothélial (rate et foie).

-Taille > 100 µm : logeant dans les artères pulmonaires et visualisation de points chauds.

Le contrôle se fait soit à l'aide d'un microscope soit par technique de **filtration sur des membranes** de polycarbonate de pores de taille définie (figure 25). Cette dernière se déroule comme suit :

-Dépôt d'un échantillon de la suspension sur la membrane d'un filtre dont le diamètre des pores est égale à 3 µm.

-Mesure de la radioactivité déposée à l'aide de l'activimètre

-Filtration avec 20 ml de NaCl 0,9%

-Détermination de la radioactivité particulaire non filtrable qui doit être $\geq 90\%$.

D. Contrôle physique :

D.1. Identification du radionucléide

D.1.a. Détermination de la période physique $T_{1/2}$

La période est déterminée par mesure de la radioactivité (A1, A2, A3,...) d'une même source à différents temps (t1, t2, t3), à des intervalles de temps correspondant en général à la moitié d'une période puis en appliquant la formule suivante :



Figure 23. Contrôle du caractère organoleptique Invalid source specified.

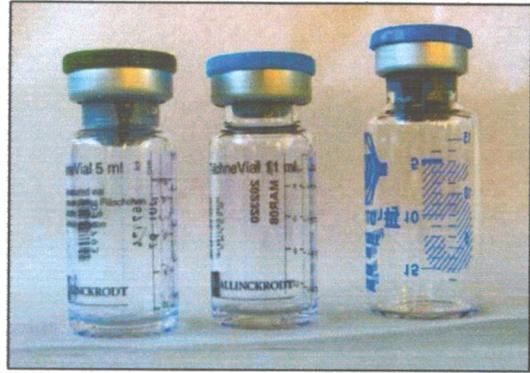


Figure 24. Contrôle du volume de l'éluat du ^{99m}Tc Invalid source specified.



Figure 25. Contrôle par filtration sur membrane Invalid source specified.



Figure 27. Contrôle de la pureté Invalid source specified.

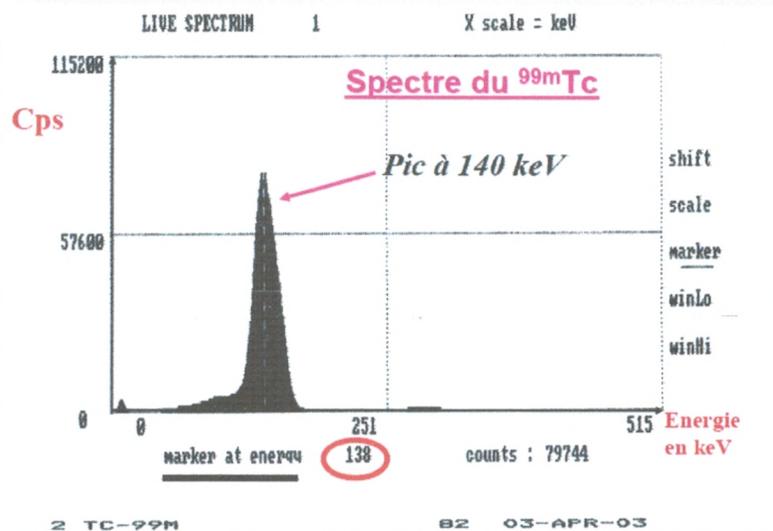


Figure 26. Identification du spectre du ^{99m}Tc Invalid source specified.

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

A₀ : activité mesurée à t₀

A₁: activité mesurée à t₁

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

D.1.b. Détermination de la nature et de l'énergie des rayonnements émis

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

Le spectre de rayonnement d'un radionucléide est caractérisé par l'énergie et le nombre de photons produits lors de transitions d'un niveau d'énergie vers un autre niveau d'énergie du noyau. Le spectre obtenu est comparé à un spectre de référence (figure 26).

D.2. Mesure de l'activité

D.2.a. Activité (Bq ou Ci)

L'activité est mesurée par un activimètre étalonné et réglé sur le radionucléide considéré, sur le facteur de calibration qui tient compte : des conditions géométriques de mesure (flacon, seringue, gélule) du type de flacon : selon le fabricant.

D.2.b. Activité volumique (MBq/mL)

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

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

D.2.c. Activité spécifique « As » (MBq/ mol ou MBq /kg)

Intervient dans la qualité du marquage, du fait de la réaction de compétition entre le ^{99m}Tc /⁹⁹Tc et le vecteur.

L'activité spécifique de l'éluat ^{99m}Tc est non mesurable mais calculable

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

D.3. Pureté radio-nucléidique (PRN)

Il s'agit de recherche d'impuretés radio-nucléidique soit le ^{99}Mo dans un éluat de $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

En Radiopharmacie le contrôle de la PRN est réalisé immédiatement après élution à l'aide d'un activimètre:

- 1- Mesure du flacon d'éluat à l'activimètre sur le $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

$$\text{Activité A} = \text{activité de } ^{99\text{m}}\text{Tc} + \text{activité de } ^{99}\text{Mo}$$

- 2- Flacon mis dans une protection plombée de 6 mm d'épaisseur.

- 3- Mesure de l'activité sur le ^{99}Mo :

$$\text{Activité B} = 50 \% \text{ de l'activité du } ^{99}\text{Mo}$$

$$\% \text{ de } ^{99}\text{Mo} = 2 \times \text{B} \times 100 / \text{A}$$

La protection plombée de 6 mm permet d'atténuer le flux des photons gamma du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ de 140,5 keV alors que le flux des photons gamma de 739,5 keV et 777,9 keV du ^{99}Mo traverse la paroi et ainsi détecté. Cela permet d'éliminer la quasi-totalité du rayonnement émis par le ^{99}Tc qui, initialement, masquait celui du ^{99}Mo (Barbier, et al, 2009).

E. Contrôle chimique

E.1. Détermination du pH

Tous les radiopharmaceutiques doivent avoir un pH approprié pour assurer leur intégrité et leur stabilité. Le pH idéal pour une préparation injectable correspond au pH sanguin qui est de 7,4 ; il est acceptable d'avoir des valeurs allant de 2 à 9, de par son pouvoir tampon. (Gopal, 2004)

La plupart des radiopharmaceutiques ont un pH variant de 4 à 8. Dans le cas de l'examétazine- $^{99\text{m}}\text{Tc}$, lorsqu'il s'agit de la forme stable Cerestab® son pH est de 6,5-7, alors que la forme instable Ceretec® le pH est de 9 à 9,8. (Zolle, 2007).

Aussi le cas de la solution d'iode qui est maintenu à un pH alcalin afin d'éviter sa volatilité. Les produits radiopharmaceutiques doivent aussi avoir une force ionique, isotonique, et une osmolalité adéquate de manière à être adapté à l'administration humaine.

La détermination du pH se fait à l'aide du papier pH qui doit être validée par un tampon standard. La précision du papier pH a été signalé comme étant $\pm 0,25$ unités (Vivian S. Loveless, et al, 2009).

E.2. Pureté chimique

Elle est fonction de la préparation radiopharmaceutique. La quantification des impuretés chimiques est spécifiée dans la monographie correspondante.

Il s'agit de la recherche de :

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

Risques :-Toxicité des impuretés chimiques.

- Altération du radiomarquage.
- Modification de la biodistribution.

E.2.a. Recherche de l'aluminium dans les éluats de générateur de $^{99\text{m}}\text{Tc}$

La recherche et la détermination est semi-quantitative, se fait par une réaction colorimétrique (*réaction au chromazurol*) avec comparaison à un témoin (figure 27). Le taux d'aluminium doit être inférieur à 5 mg/L. Sa présence témoigne d'une altération de la colonne, qui se traduit par :

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

E.3. Pureté radiochimique (PRC)

E.3.a. Définition

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

$$\text{(Galy G, 2012).PRC \%} = \frac{99\text{mTc-Vecteur}}{(99\text{mTc-Vecteur} + 99\text{mTc-Impuretés)} \times 100$$

E.3.b. Principe

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

Les impuretés sont révélées en deux étapes (Gopal, 2004) :

1° / Les composés chimiques sont séparés selon la différence des caractéristiques chimiques.

2° / La radioactivité associée à chaque espèce chimique est mesurée par un détecteur adéquat.

E.3.c. Impuretés

Ce contrôle nécessite la connaissance des impuretés radioactives susceptibles d'être présentes ou d'apparaître dans une préparation. Les impuretés radiochimiques résultent de la décomposition due à l'action du solvant, le changement dans la température ou le pH, la lumière, la présence d'oxydation ou d'agents réducteurs et radiolyse (Vivian S. Loveless, et al, 2009).

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 (Zolle, 2007).

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

- le pertechnétate libre ($^{99m}\text{TcO}_4^-$), qui n'a pas été réduit par l'étain et/ou qui provient de l'oxydation du ^{99m}Tc réduit,
- le technétium réduit et hydrolysé ($^{99m}\text{Tc-R}$).

D'autres impuretés radiochimiques peuvent également exister :

- le complexe secondaire hydrophile dans les préparations d'HMPAO technétées (stabilité limitée à 30 minutes),
- 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 (Vivian S. Loveless, et al, 2009).

E.3.d. Normes

Selon la préparation radiopharmaceutique, la liste des impuretés radiochimiques à considérer donnée dans chaque monographie spécifique avec les limites correspondantes. Le taux d'impuretés acceptable ne doit pas dépasser ces valeurs limites sinon il y a risque de mauvaise qualité d'examens et/ou d'irradiation patient (Galy G, 2012).

E.3.e. Techniques

La détermination de la pureté radiochimique peut être réalisée, en principe, par toute méthode de séparation analytique. Chaque préparation est un cas particulier qui nécessite une ou des méthodes spécifiques (CCM, CLHP, extraction phase solide, électrophorèse, ultrafiltration).

Ces techniques sont plus ou moins lourdes et complexes à mettre en œuvre, elles peuvent cependant être adaptées vers des techniques plus simples, plus rapides mais qui doivent être corrélées aux techniques de référence. Dans un environnement hospitalier, il s'agit le plus souvent des techniques chromatographiques qui ne nécessitent que peu de matériel (cuves à chromatographie, supports, solvants....). Cependant, la lecture et la quantification de la radioactivité sur les plaques de chromatographie ne peuvent se faire qu'avec un appareillage validé, soit un système de comptage.

E.3.f. Type de chromatographie

f.1. Chromatographie sur papier

La chromatographie sur papier a été la première chromatographie appliquée sur les composés radioactifs (Dickey, 1953).

C'est essentiellement *une chromatographie de partage*, basée sur la solubilité différentielle des composés à séparer dans un système de solvants non miscibles. La phase stationnaire est liquide (en générale aqueuse) et imprègne le support de type **papier de cellulose**. La phase mobile est également liquide (solvant hydrophobe).

C'est donc une chromatographie liquide-liquide. Il n'y a pas d'imprégnation préalable de la feuille de cellulose par la phase stationnaire. Le solvant, au contact du support, lui cède son eau et la phase stationnaire se crée au fur et à mesure de la progression de la phase mobile (Barbier, 2009). **Le papier Whatman 3MM** est le matériel de choix pour la détermination de la pureté radiochimique.

f.2. Chromatographie sur couche Mince :

i. Définition

La **chromatographie sur couche mince** ou chromatographie planaire (CCM, en anglais TLC pour *Thin layer chromatography*, est une chromatographie liquide-solide, faisant appel aux phénomènes *d'adsorption, éventuellement de partage et d'échanges d'ions*, voire des combinaisons de ces mécanismes. Elle comprend : une phase stationnaire soit une couche mince de matériel adsorbant et une phase liquide, dite phase mobile ou éluant étant un solvant ou un mélange de solvants qui va entraîner les composés à séparer le long de la phase stationnaire (Barbier, 2009)

ii. Principe

Cette méthode analytique est basée sur les différences d'affinité des substances à l'égard des deux phases. Lorsque la plaque chromatographique sur laquelle on a déposé l'échantillon est placée dans la cuve, la phase mobile migre de bas en haut, par capillarité, le long de la plaque en entraînant les constituants du dépôt. En médecine nucléaire la chromatographie ascendante est la méthode de choix (Robbins, 1983). Chaque constituant migre d'une certaine hauteur, caractéristique de la substance, que l'on appelle rapport frontal ou rétention frontale (Rf) :

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

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

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

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

iii. Application en Radiopharmacie

La CCM représente la technique la plus utilisée dans le contrôle radiochimique des produits radiopharmaceutiques que ce soit sous sa forme traditionnelle CCM standards TLC (Thin Layer Chromatography) ou plus récente ITLC et HPTLC (Zolle, 2007).

a- CCM Standards

En CCM conventionnelle, les adsorbants se limitent à **la silice, au kieselguhr, à l'alumine et à la cellulose** que l'on se procure prêt à l'emploi, étalé en couche régulière de 100 à 300 µm d'épaisseur. Ces adsorbants sont fixés sur différents types de supports : **verre, feuilles de plastiques ou feuille d'aluminium.**

Ces plaques chromatographiques nécessitent une étape d'activation avant usage, par chauffage à 110 ° C pendant 20 à 30 minutes, afin d'éliminer les résidus en eau adsorbée en surface. De plus le temps requis pour le développement de l'analyse excède les 30 minutes, dues à la taille des particules de l'adsorbant (20 µm), sans compter le temps pour la détection (Barbier, 2009).

b- ITLC : Instant Thin Layer Chromatography

Elle a été développée pour répondre à un besoin, celui de posséder un outil simple et une réponse très rapide dans l'analyse radiochimique des produits radio pharmaceutiques.

En effet, cette méthode a été approuvée par la Pharmacopée Européenne, et reste la principale méthode appliquée.

L'ensemble se présente sous la forme d'une mince feuille de fibre de verre ou de papier chromatographique imprégnés sur les deux faces d'une couche de gel de silice (3-8 μm) ; permettant de réduire le temps de migration à moins de 5 minutes, sans affecter la séparation des constituants. Ses dimensions réduites autorisent l'utilisation d'une cuve de faible volume 20 ml et de peu de solvant 1 ml (Zolle, 2007) ; (Barbier, 2009).

c- HPTLC : High Performance Thin Layer Chromatography

L'HPTLC ou CCM Haute Résolution, est une combinaison de toutes les améliorations dans quasiment tous les domaines : diversification des adsorbants, améliorations de la qualité de la couche absorbante, amélioration des méthodes d'application des échantillons mise au point de nouvelles techniques de développement et analyses quantitatives des chromatogrammes plus performantes. Actuellement, l'application de cette méthode est limitée en médecine nucléaire (Zolle, 2007) ; (Barbier, 2009).

f.3. Extraction sur phase solide (SPE)

La SPE n'est pas à proprement parler une technique chromatographique dans la mesure où l'on ne joue pas sur les différences de vitesse de migration des différents composés à séparer entre les deux phases. Le but est ici de fixer les molécules sur un adsorbant puis de les récupérer par élution à l'aide d'un solvant approprié. On se rapproche plus d'une technique de purification ou de concentration. Toutefois la SPE est une technique empirique qui n'a pas la finesse des techniques chromatographiques proprement dites (Barbier, 2009).

F. Contrôles biologiques

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

F.1. Stérilité

Ce contrôle présente un intérêt pour les préparations radiopharmaceutiques injectables du fait de l'absence d'agents antimicrobiens, ainsi plusieurs prélèvements dans le même flacon (flacon multidose). Il est effectué de façon aléatoire. La technique se fait soit par ensemencement direct du milieu de culture, soit par la méthode de filtration sur membrane (Barbier, 2009).

F.2. Endotoxine bactérienne (Test LAL)

C'est la détection ou la quantification des endotoxines produites par des bactéries Gram négatives au moyen d'un lysat d'amœbocytes de Limule par techniques de gélification, turbidimétrie ou colorimétrie (Barbier, 2009).

III.4. Contrôle lors de la dispensation des médicaments radiopharmaceutiques

Le radiopharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament :

- L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale qui contribue à l'optimisation de doses.
- La validation pharmaceutique pour les médicaments à risque,
- La vérification des doses à administrer.
- L'adaptation aux poids des patients des activités à dispenser.

Un support de prescription doit être élaboré, regroupant les données de chacune des étapes de prescription, d'analyse pharmaceutique et d'administration des MRP (figure 28). Une copie est archivée à l'unité de radiopharmacie (SFPC, 2000)

DEUXIEME PARTIE : LES MEDICAMENTS RADIPHARMACEUTIQUES

Patient				Rendez-vous	
Coller étiquette Glida ou compléter					
Nom :		Né(e) le :		Le ____/____/____	
Prénom :		Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F		à ____ h ____	
Taille : cm		Poids (indispensable) : kg			
Examen demandé	Validation médicale de la demande d'examen et prescription par le médecin nucléaire			Analyse pharmaceutique	
Scintigraphie <input type="checkbox"/> Myocardique <i>*Epreuve de stimulation : effort et/ou pharmacologique au dipyridamole (Persantine®) : - 0,56 mg/kg - 50 mg maximum (Cf abaque)</i>	Médicament Radiopharmaceutique <input type="checkbox"/> Tetrofosmin (Myoview®) ou Sestamibi (Cardiolite®) marqué au [^{99m} Tc] <input type="checkbox"/> Chlorure de Thallium [²⁰¹ Tl]	Voie <input type="checkbox"/> Epreuve de stimulation* +/- Repos <input type="checkbox"/> Repos seul <input type="checkbox"/> Epreuve de stimulation* +/- Réinjection au repos <input type="checkbox"/> Repos seul	Posologie IV 300 MBq IV 700 MBq IV 8 MBq/kg (250-750 MBq) IV 105-140 MBq selon abaque IV 37 MBq IV 105-140 MBq selon abaque	- Demande écrite jointe et cohérente avec programmation <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non - Prescription MRP faite <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non - Poids renseigné <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non - Commande ou stock OK (si prescription faite) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non - Autre(s) commentaire(s) : Validation pharmaceutique <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<input type="checkbox"/> Mesure de la fraction d'éjection	<input type="checkbox"/> Pyrophosphate stanneux (Angiociis®) puis pertechnétate de sodium [^{99m} Tc]	IV 0.65 µg /mL de sg (Cf abaque)	IV 925 MBq	- Autre(s) commentaire(s) : Validation pharmaceutique <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<input type="checkbox"/> à la MIBG- ¹²³ I	<input type="checkbox"/> Iobenguane (MIBG) - [¹²³ I] (Adreview®) 1h après le blocage de la thyroïde (2 gélules de perchlorate de potassium 200 mg)	IV lente	200 MBq	- Autre(s) commentaire(s) : Validation pharmaceutique <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<input type="checkbox"/> Dr M. DUET, MCU-PH <input type="checkbox"/> Dr A. BENADA, PH <input type="checkbox"/> Dr F. PAYCHA, MCU-PH <input type="checkbox"/> Dr M. ABULIZI, PHA <input type="checkbox"/> Interne:		Date : ____/____/____ Signature :		<input type="checkbox"/> Dr G. EL-DEEB, PH <input type="checkbox"/> Autre : <input type="checkbox"/> pharmacien <input type="checkbox"/> interne Date : ____/____/____ Signature :	
Recommandations pour la réalisation de l'examen :					
Validation médicale par le médecin nucléaire réalisateur de l'examen					
<input type="checkbox"/> Dr M. DUET, MCU-PH <input type="checkbox"/> Dr A. BENADA, PH <input type="checkbox"/> Dr F. PAYCHA, MCU-PH <input type="checkbox"/> Dr M. ABULIZI, PHA <input type="checkbox"/> Interne:		Date : ____/____/____ Signature :			
Commentaires :					
Administration(s)					
Coller étiquette(s) Pharma 2000 ou compléter					
Médicament administré: Par : Site inj.: Activité: MBq le : à :			Médicament administré: Par : Site inj.: Activité: MBq le : à :		
CTDI :		PDL :		CTDI :	
PDL :		CTDI :		PDL :	

Figure 26 . Model type d'une ordonnance de médicaments radiopharmaceutiques pour scintigraphies cardiaques. (Unité de radiopharmacie CHU Lariboisière) (G. EL-DEEB , 2012)

Chapitre IV : Contrôle des déchets radioactifs

Les sources radioactives utilisées en médecine pour établir des diagnostics et pour certaines thérapies génèrent des déchets radioactifs dont la nocivité est plus ou moins importante. Bien que la quantité de déchets radioactifs produite dans les centres de médecine nucléaire soit très faible, l'activité radioactive est supérieure à 1 giga becquerel. Il est important de l'identifier et de mettre en œuvre les moyens de gestion adaptés à chacun de ces déchets.

IV.1. Définitions

Un déchet est tout résidu d'un processus de production, de transformation ou d'utilisation, toute substance, matériau, produit ou, plus généralement, tout bien, meuble abandonné ou que son détenteur destine à l'abandon. (Art. 89, Loi n° 83-03/1983, JORA et Art. L 541 code de l'environnement 2010, France). L'ensemble des déchets générés par le fonctionnement d'un établissement de soins sont dits « **Déchet Hospitalier** » ou « Déchet d'Activité de Soin » (D.A.S).

Les déchets radioactifs sont des matières contenant ou contaminée par des radioéléments à des concentrations ou activités supérieures aux limites d'exemption et pour laquelle aucune utilisation n'est prévue (Art3.Décret n° 05-119/2005, JORA). Ils peuvent être soit solide, liquide ou gazeux (ASN, 2012).

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

On distingue les effluents et les déchets radioactifs, des effluents et les déchets conventionnels qui ne sont pas contaminés par des radionucléides (ASN, 2012).

Cas d'une source scellée **Périmée**¹ ou en fin d'utilisation n'est pas considérée comme un déchet et doit être retournée au fournisseur (ASN, 2012).

« une source radioactive scellée est considérée comme **périmée** dix ans au plus tard après la date du premier enregistrement apposé sur le formulaire de fourniture, ou à défaut après la date de première mise sur le marché, sauf prolongation accordée par l'autorité compétente. » Article R. 1333 52, CSP, France .

IV.2. Origine des déchets radioactifs *D'où proviennent-ils ?*

- Du service de médecine nucléaire.
- Des services d'hospitalisation.
- Du quartier opératoire.
- De consultations de cardiologies (épreuves d'effort).
- D'actes particuliers utilisant des produits radioactifs tels que ganglions sentinelles au bloc opératoire ou procédures à l'Yttrium-90 en salle d'angiographie.

IV.3. Classification

La classification des déchets est effectuée au moment de leur **production** et de leur **entreposage provisoire**.

IV.3.1. En France

Les déchets radioactifs sont classés en France en fonction de ces deux critères (tableau 6):

- **leur niveau de radioactivité (Bq/g)** : très faible, faible, moyen ou haut ;
- **leur durée de vie** : Les déchets à **vie très courte** « VTC » (période < 100 jours) dont une partie importante résulte des applications médicales de la radioactivité (diagnostics ou thérapie) ; **les déchets à vie courte** (période ≤ 31 ans) et **les déchets à vie longue** (période > 31 ans).

Tableau 6. Classification des déchets radioactifs français en fonction de leur mode de gestion (ANDRA, 2013)

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

IV.3.2. En Algérie

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

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

Type I : $T < 6J$

Type II : $6J \leq T \leq 74J$

Type III : $74J < T \leq 30 \text{ ans}$

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

T représente la période de décroissance d'un radioélément donné

* C 14 bien que la période de ce radioélément soit élevée, il y a lieu de l'assimiler au type III en raison de sa radiotoxicité modérée et des faibles activités généralement utilisées.

Catégorie A : déchets solides combustibles.

Catégorie B : déchets solides non combustibles.

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

Catégorie D : liquides aqueux.

Catégorie E : liquides organiques.

Catégorie F : déchets putrescibles.

Catégorie G : sources scellées »

(ANNEXE -CLASSIFICATION DES DECHETS RADIOACTIFS)

IV.3.3. Autres classification

Les paramètres de classification des déchets radioactifs diffèrent d'un pays à l'autre. Ainsi, certains pays comme le Japon ont fait le choix d'une classification par filière de production, alors qu'en Allemagne par exemple, la classification porte principalement sur le caractère exothermique des déchets (dégagement de chaleur ou non) (ANDRA, 2013).

IV.4. Le zonage déchet

Le « zonage déchets » a pour objectif de distinguer les zones où les déchets et/ou effluents produits qui sont contaminés ou susceptibles de l'être, des zones où sont produits les déchets et/ou les effluents conventionnels. Ce zonage ne doit pas être confondu avec le zonage radiologique défini par l'arrêté du 15 mai 2006 (Cf. partie III. Locaux et équipements).

« Les locaux et les sites d'entreposage où sont entreposés les déchets radioactifs non conditionnés doivent satisfaire aux exigences prévues par la réglementation en vigueur »
(Art. 17.Décret n° 05-119/2005,JORA)

IV.5. Gestion

L'élimination des déchets radioactifs reste de la responsabilité du producteur. Cependant les hôpitaux n'ont pas les moyens techniques de traiter les déchets radioactifs. C'est pourquoi les pouvoirs publics interviennent dans la gestion de ces déchets : l'IRSN a une mission de surveillance des établissements alors que l'A.N.D.R.A. gère la prise en charge et le stockage des déchets. En Algérie il s'agit du COMENA.

A l'échelle d'un établissement, il faut mettre en place un plan de gestion des déchets. Tout titulaire de l'autorisation ou déclarant qui produit ou détient des déchets radioactifs est responsable de ses déchets jusqu'à leur élimination conformément aux prescriptions de la décision n°2008-DC-0095 (Arrêté du 23 juillet 2008, JORF ; Art 6, Décret n° 05-119/2005, JORA)

L'élimination des déchets comporte des opérations de tri, de conditionnement (mise en emballage), de caractérisation, d'entreposage, de collecte, de transport, éventuellement de traitement, de stockage pour ce qui concerne les déchets ultimes. (ASN, 2012); (Art .1. Décret n° 05-119/2005, JORA)

Le tri s'effectue au plus près de la production des déchets (tri à la source). Il consiste à séparer les déchets en prenant en compte :

- leur nature physico-chimique (liquide, solide ou gazeuse),
- leurs caractéristiques radiologiques (radionucléides, activité, période...)
- les risques spécifiques des déchets produits tels que infectieux, ou cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques (CMR), ...

IV.6. Contrôle des déchets radioactifs

Au niveau des services de médecine nucléaire, l'estimation de l'activité et le contrôle de la contamination surfacique ne sont pas toujours possibles ou adaptés compte tenu du volume des déchets produits, du mélange de radionucléides dans ces déchets et de leur nature (compresses, couches, protections, objets tranchants...).

Une mesure externe au contact de l'emballage suffit à contrôler la décroissance du déchet, pour des déchets de période inférieure à 100 jours. Cette mesure peut porter soit sur le débit de dose, soit sur un comptage net (impulsions par secondes) (ASN, 2012).

IV.6.1. Contrôle des déchets radioactifs solides

IV.6.1.1. Période > 100 jours

Ce type de déchets est pris en charge directement par l'ANDRA. Cependant, on doit effectuer les contrôles de contamination, d'intensité de rayonnement et de masse, avant la collecte.

IV.6.1.2. Période très courte < 100 jours

Le contrôle des sacs de déchets radioactifs solides émanant du service de médecine nucléaire et de la radiopharmacie comprend à leur fermeture une mesure de contamination avec le contaminamètre et une identification de radionucléides avec un spectromètre afin de définir le temps de mise en décroissance du carton dans le local d'entreposage des déchets radioactifs (ASN, 2012).

Ces cartons sont tracés avec le logiciel qui donne une date théorique d'élimination en fonction des radionucléides identifiés. Une fois un temps écoulé se basant sur les 10 périodes du radionucléide présent, un nouveau contrôle au contaminamètre est effectué. Si la mesure est supérieure à deux fois le bruit de fond de l'appareil (BF), le carton reste dans le local d'entreposage, par contre si la mesure est inférieure à 2BF, le carton est dirigé vers la plateforme de déchets de l'établissement où il passe à travers le portique de détection de radioactivité (figure 27, 29) (De Beco, Chomet, Depoison, & Boutron, 2012).

- **Cas de déchets spécifiques**

Les déchets (couches, protections etc.) souillés par des urines ou selles contaminées par des radionucléides sont à éliminer, après décroissance, dans la filière adaptée au risque (Galy G, 2012).

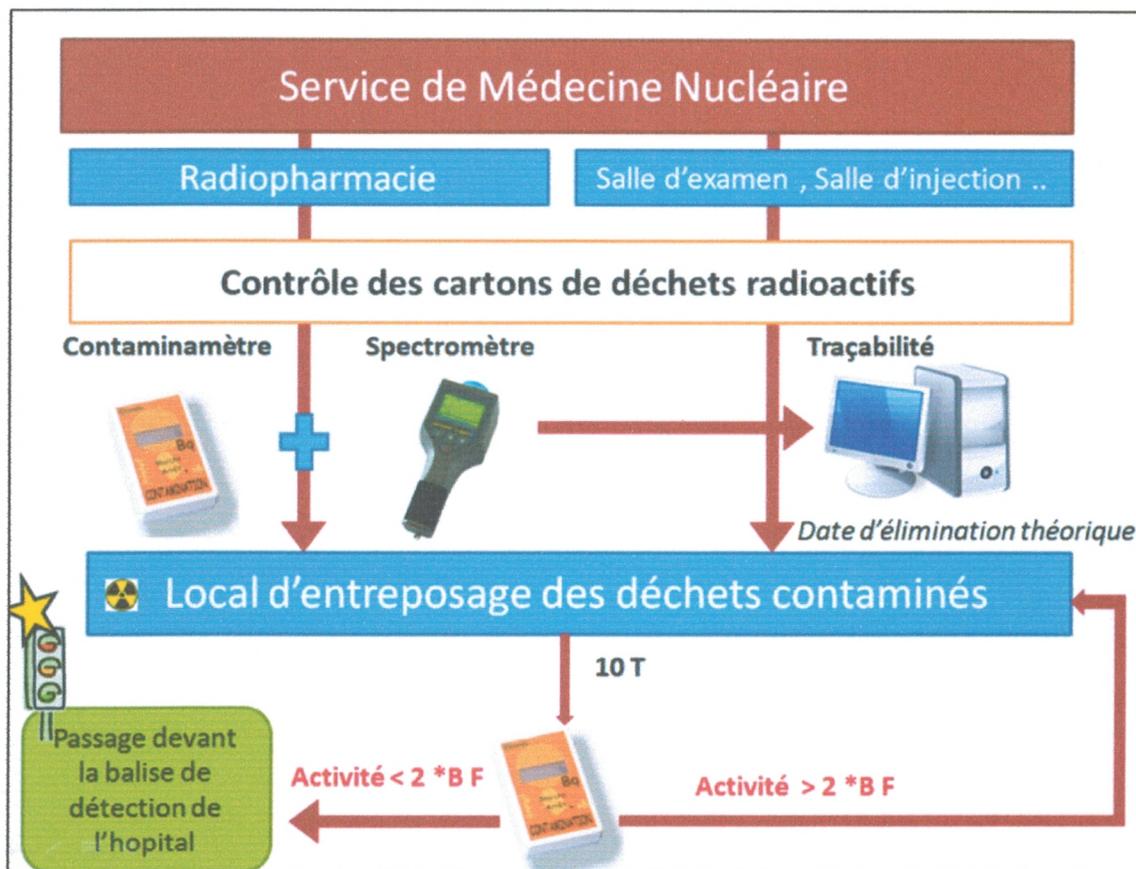


Figure 27. Contrôle des déchets radioactifs solide de période très courte au sein d'une radiopharmacie (Sari Ali, 2013)

IV.6.1.3. Contrôle des déchets à « risques mixtes »

Dans le cas de déchets infectieux, chimiques ou toxiques contenant des radionucléides, il est recommandé que le risque radioactif prime sur les autres risques ; et sont soumis aux dispositions de la décision n°2008-DC-0095 (figure 30)

IV.6.2. Contrôle des effluents liquides radioactifs

Dans le cas d'une installation de médecine nucléaire, les effluents liquides radioactifs contiennent essentiellement des radionucléides à **période très courte** (technétium-99m, thallium-201, fluor-18...).

Toute dilution volontaire des effluents liquides radioactifs avant rejet dans le réseau est strictement interdite.

Ces effluents sont dirigés soit vers un système de cuves ou de conteneurs d'entreposage, soit vers un dispositif évitant un rejet direct dans le réseau d'assainissement.

La radioactivité des effluents contenus dans les cuves et les conteneurs doit être contrôlée avant leur évacuation (ASN, 2012).

IV.6.3. Contrôle des effluents gazeux radioactifs

Les déchets radioactifs gazeux tel que le : (^{81m}Kr , ^{133}Xe , ^{99m}Tc du Technegas@...) doivent être extraits et rejetés à l'extérieur en évitant tout recyclage. Les systèmes de filtration sont contrôlés selon une périodicité définie (ASN, 2012).

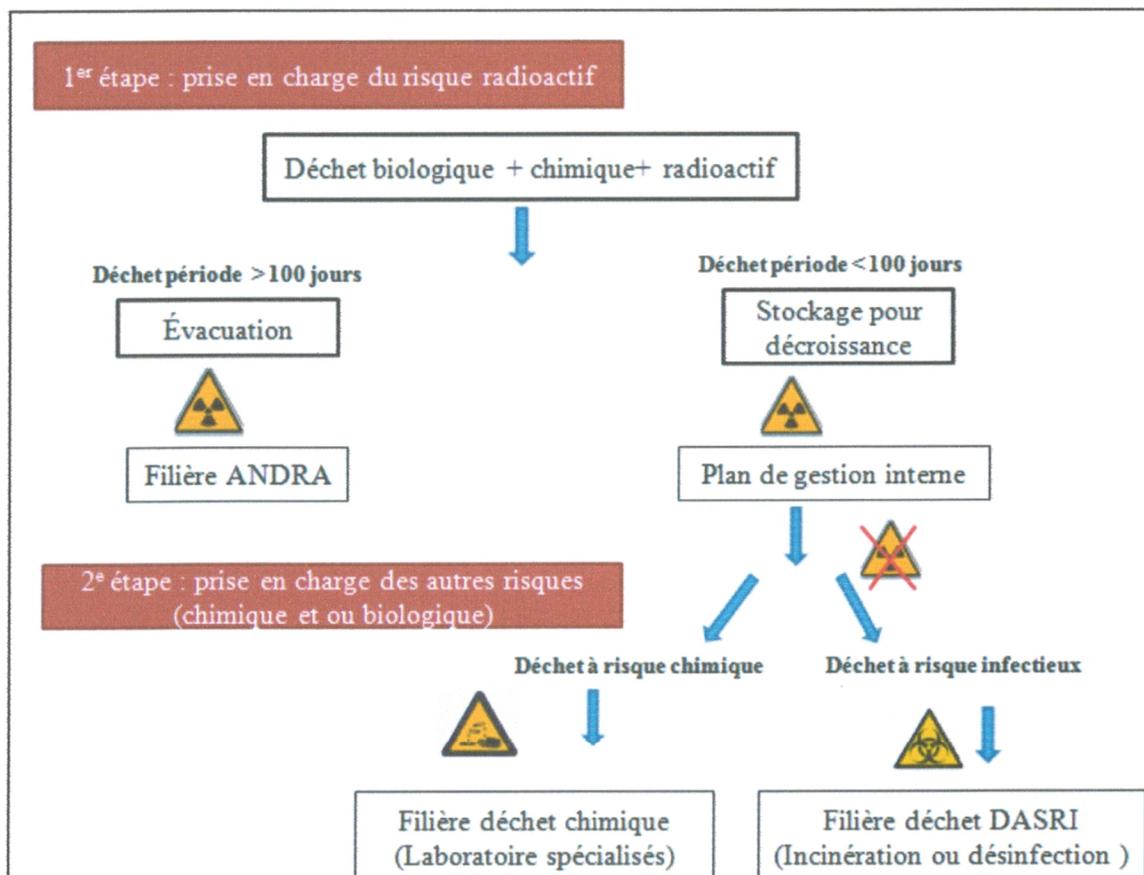
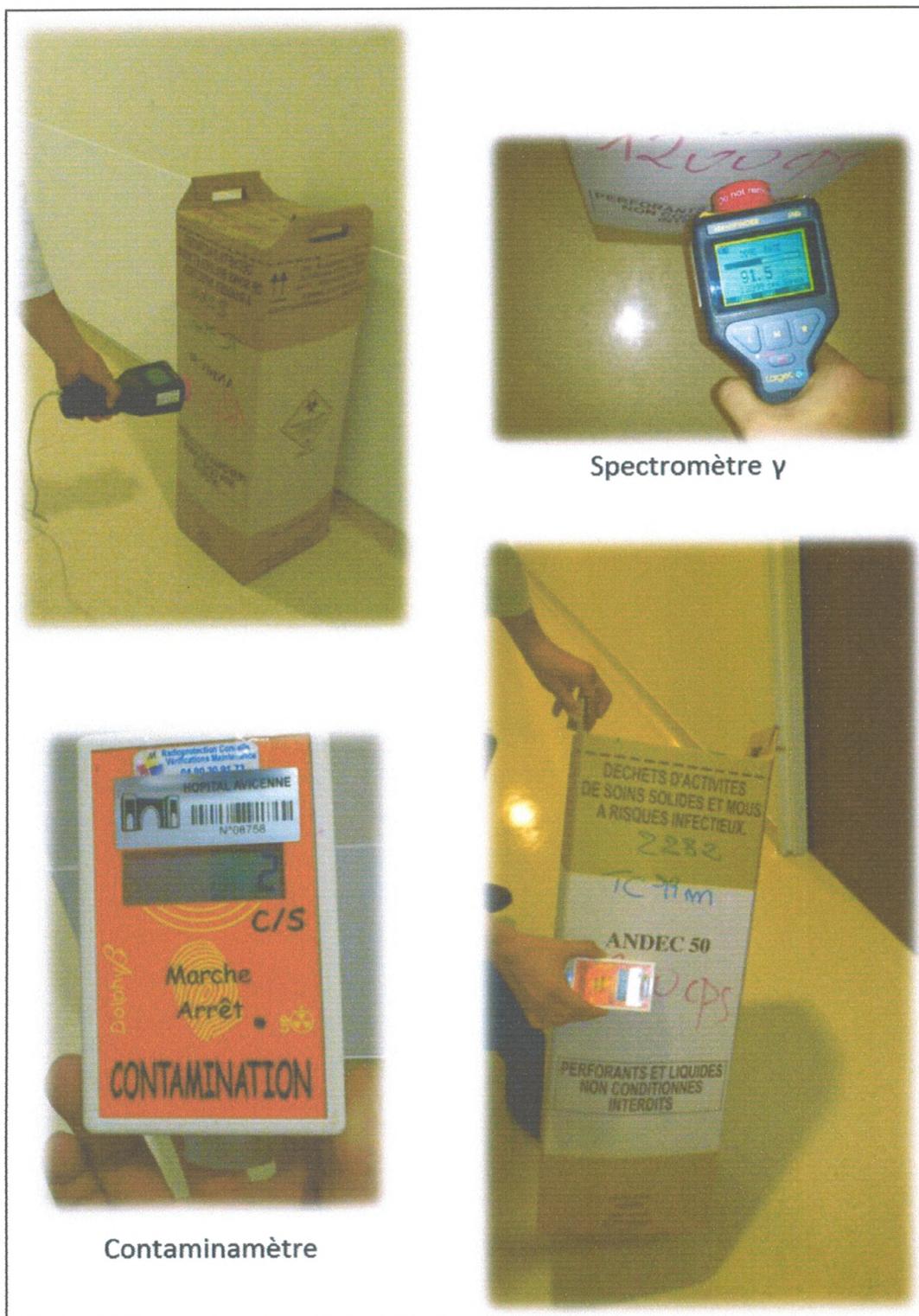


Figure 28. Tri des déchets solides au sein d'une radiopharmacie (Galy G, 2012).



Spectromètre γ

Contaminamètre

Figure 29. Contrôle des déchets radioactifs solides au CHU Avicenne (AP-HP), Paris-France. (Sari Ali,01 Mars 2013)

TROISIEME PARTIE :
LOCAUX ET EQUIPEMENTS EN
RADIOPHARMACIE

Chapitre I : Définition et zonage des locaux et équipements en radiopharmacie

I.1. Définitions

I.1.1. Locaux

Les locaux de la radiopharmacie implantés dans le service de Médecine Nucléaire, sont des locaux de la pharmacie à usage intérieur (PUI) et répondent à ce titre aux mêmes exigences réglementaires pharmaceutiques (Article R. 5126-11 du CSP).

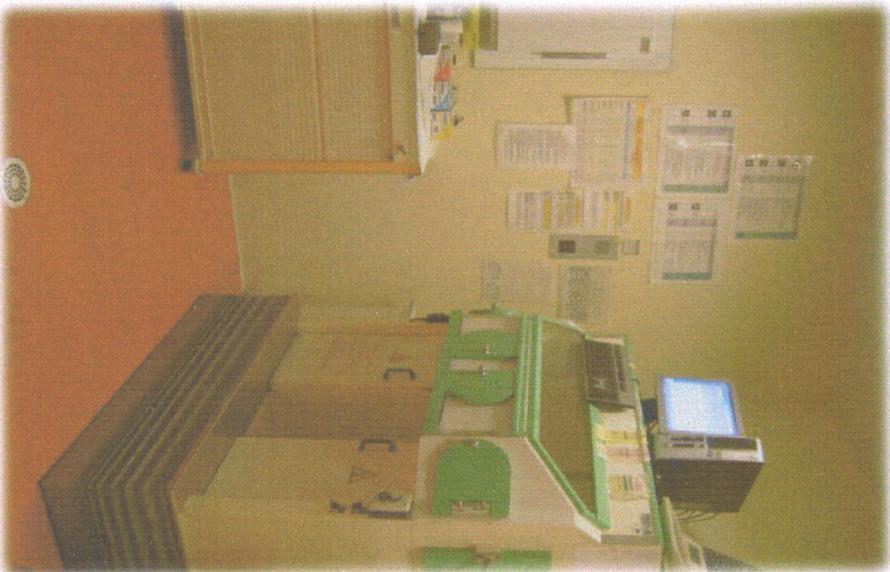
Ils comprennent des locaux techniques permettant la réception, la détention, la préparation, le contrôle des médicaments radiopharmaceutiques et la gestion des déchets radioactifs ainsi qu'un local destiné à la documentation se rapportant à son activité (notamment les registres réglementaires, procédures, modes opératoires...) (BPP, 2007)

Les locaux de préparation des médicaments radiopharmaceutiques doivent répondre aux exigences pharmaceutiques des *préparations injectables* (BPP, 2007) mais également à celle de la *manipulation des radionucléides* (arrêté du 30 octobre 1981).

L'environnement de travail est donc maitrisé, tel que défini dans les Bonnes Pratiques de Préparation des médicaments stériles en termes de **Zone d'Atmosphère Contrôlée**(ZAC). Par ailleurs, ces locaux sont classés en **zone contrôlée** conformément à l'arrêté zonage du 15 mai 2006 relatif aux conditions de délimitation et de signalisation des zones réglementées (le trèfle trisecteur) (figure 30).

I.1.2. Equipements

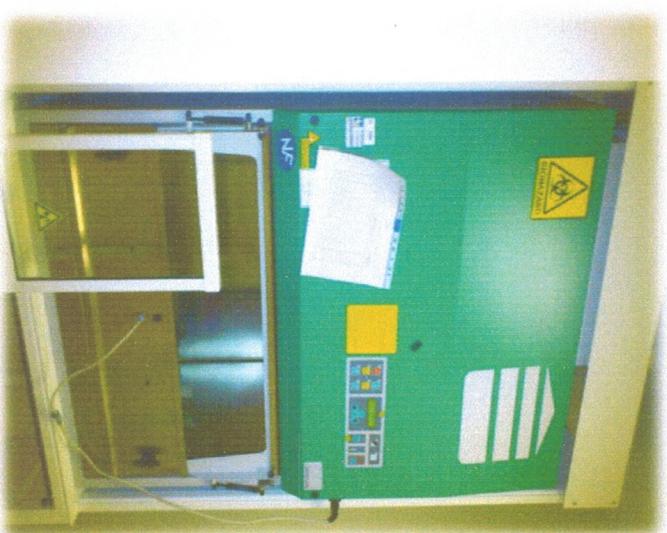
L'ensemble des équipements nécessaires à la réalisation des préparations radiopharmaceutiques varie en fonction de la nature du radionucléide et de l'activité manipulée. Ils doivent assurer la protection de l'environnement(travail en dépression, confinement des sources) mais aussi du personnel (limitation des risques d'exposition externe, de contamination externe et interne). L'ensemble de ces équipements doit également permettre d'assurer des conditions tendant à exclure toute contamination microbienne (réf). On décrit deux systèmes :



« Labo Chaud »



Local de contrôle



Local de Marquage Cellulaire
Radio-isotopique

Groupe Hospitalier Universitaire
SAINT-LOUIS
LARIBOISIÈRE
FERNAND-WIDAL



Figure 30. Les locaux de radiopharmacie du service de médecine nucléaire, Lariboisière. (Paris-France) (Sari Ali, 01 MARS 2013).

I.1.2.1. Enceinte blindée : pour la préparation aseptique en « système clos »

Ces enceintes sont adaptées aux activités, aux types et à l'énergie des rayonnements émis par les radionucléides utilisés. On distingue les basses, moyennes et hautes énergies. Elles doivent être ventilées en dépression et disposer d'un dispositif de filtration d'air et d'un sas permettant l'entrée et la sortie du matériel et des produits. Elles sont équipées d'activimètre homologués et contrôlés (figure 32).

I.1.2.2. Hotte à flux d'air laminaire vertical : pour la préparation aseptique en « système ouvert »

La hotte à flux d'air laminaire est spécifiquement conçue pour maintenir l'environnement en classe A au moyen du balayage continu du flux d'air unidirectionnel et d'un filtre absolu HEPA empêchant la pénétration de particules (99,99%).



Figure 31 Enceinte blindée de moyenne énergie (^{99m}Tc)



Figure 32. Hotte à flux d'air laminaire « HFAL »

I.2. Zonage en radiopharmacie

I.2.1. Zones à Atmosphère Contrôlée

Suivant la nature du contaminant à maîtriser et ce que l'on cherche à protéger (personnel ou visiteur, patient ou produit, environnement), mais également du domaine d'activité concerné, plusieurs termes peuvent être employés : **Salle propre** souvent utilisée en bloc opératoire, **salle blanche** en micro-électronique, **zone d'atmosphère contrôlée**, **zone de confinement** en industries pharmaceutiques et apparentées; *zones à risque* dans le domaine médical... Toutes ces terminologies peuvent être rassemblées autour du terme plus générique **d'environnement maîtrisé** (Alloul-Marmor, 2011).

En Radiopharmacie, les BPP définissent la zone à atmosphère contrôlée (ZAC) comme étant une « *Zone constituée de locaux et d'équipements dont les qualités microbiologiques et particulières sont maîtrisées et classées selon leur niveau de contamination* » (BPP, 2007).

Ces zones sont conçues de manière à atteindre des niveaux définis de propreté de l'air (selon la classification ISO de la norme 14644-1) et classées selon les risques de contamination (BPP, 2007) :

- Classe A (**ISO 4.8**) pour les opérations critiques à risque élevé de contamination (remplissage aseptique, filtration stérilisante),
- Classe B (**ISO 5**) pour l'environnement immédiat d'une zone de travail de classe A,
- Classes C (**ISO 7** au repos / **ISO 8** en activité) et D (**ISO 8**) pour les zones destinées aux étapes moins critiques de la production. (BPP, 2011)

Tableau 7. Classification des locaux et équipements en zone d'atmosphère contrôlée en radiopharmacie.

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

I.2.2. Zonage radiologique

Le zonage radiologique permet une visualisation du danger d'exposition aux rayonnements ionisants auxquels les travailleurs sont susceptibles d'être exposés. L'arrêté du 15 mai 2006 « *arrêté zonage* » définit, pour les installations fixes et l'acheminement de matières radioactives, des valeurs d'exposition auxquelles le chef d'établissement se réfère pour délimiter les zones réglementées et spécialement réglementées où des mesures de radioprotection des travailleurs sont renforcées (figure 33)

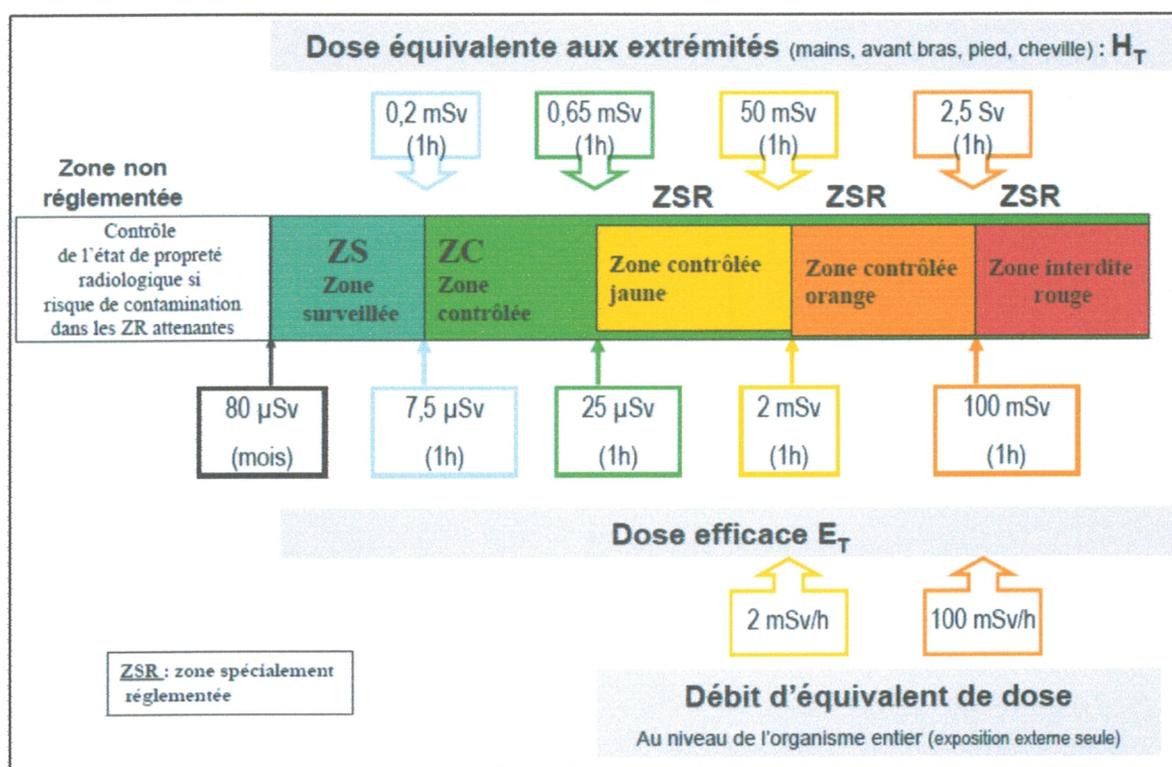


Figure 33. Doses équivalentes, doses efficaces et débits d'équivalent de dose permettant d'établir le zonage radiologique

Chapitre II: Maitrise de l'environnement en Radiopharmacie

On regroupe habituellement sous le terme d'environnement hospitalier les éléments suivants : air, eau, surfaces, linge, aliments, dispositifs médicaux, déchets (Bertrou, Chapuis, & Hajjar, 2000). Dans la suite de notre étude, le terme environnement se limitera à l'air et aux surfaces (sols, murs, mobilier, équipement) qui sont essentiellement responsable du niveau de propreté des locaux de radiopharmacie.

II.1.Maitrise de la qualité de l'air

II.1. 1.Contamination de l'air

II.1.1.1. Contamination particulaire

Les particules inertes de nature minérale ou organique sont soit introduites de l'extérieur par l'air ou remises en suspension à partir des surfaces (figure 34). Elles sont générées par l'activité au sein de la salle : équipement, machine, nombre de personne, textile ... les 5 M (Milieu, Machine, Main d'œuvre, Matière, Méthode).

La taille des particules est importante pour expliquer les modalités de transmission de la contamination. Les plus grosses particules, supérieures à 5µm, vont sédimenter rapidement et diffuser sur une faible distance. Au contraire, les plus fines restent en suspension dans l'air de manière prolongée car leur vitesse théorique de chute est lente (environ 1 mètre en 8 heures) (Guignement S, 2000).

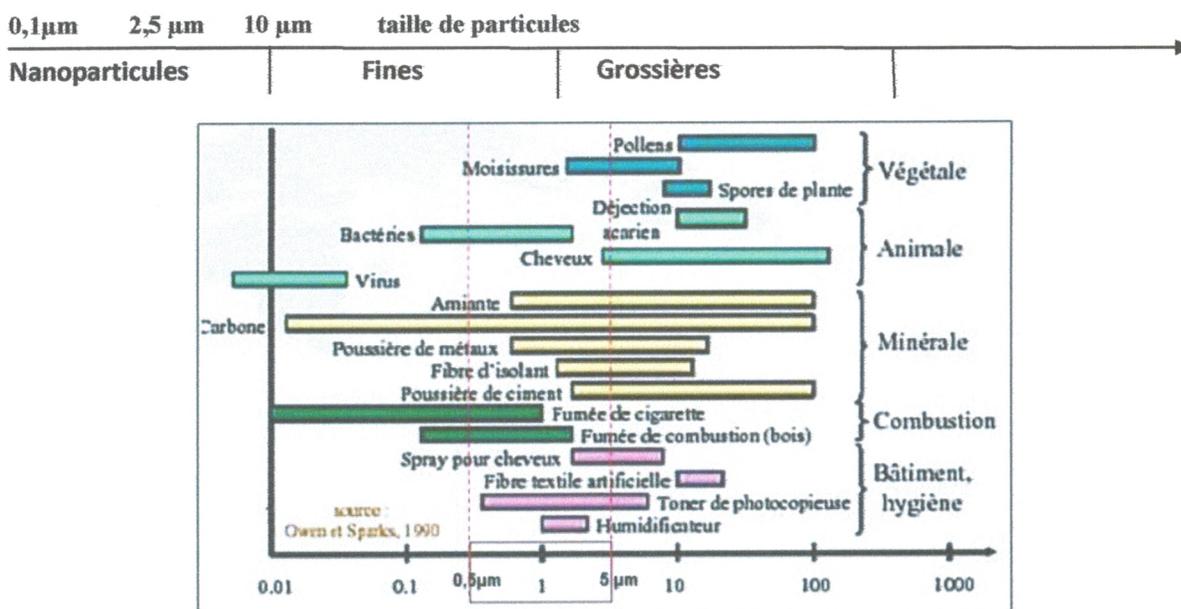


Figure 34. Taille des particules en suspension dans l'air.

II.1.1.2. Contamination microbiologique

Les principaux germes responsables d'infections nosocomiales sont essentiellement des bactéries (*Escherichia coli* ; *Staphylococcus aureus*; *Pseudomonas aeruginosa* ; les entérocoques ; *Acinetobacter sp* ; *Clostridium difficile* ; *Klebsiella pneumoniae* ...), les moisissures et levures tels que l'*Aspergillus* et le *Candida Albicanqui* sont souvent responsables d'infections graves et mortelles, et enfin les virus et les parasites (Bertrou, Chapuis , & Hajjar, 2000).

II.1.1.3. Contamination radioactive

Le risque de contamination radioactive de l'air est extrêmement faible compte tenu de l'étanchéité des enceintes, du confinement dynamique des substances radioactives dans les enceintes, assuré par le système de ventilation de l'installation.

II.1.2. Moyens de maîtrise de la qualité

L'obtention et le maintien des conditions aseptiques dans une salle propre sont basés sur deux grands principes : la purification et la circulation de l'air.

Le facteur "air" est un des éléments les plus importants à maîtriser qui distingue les salles propres et environnements maîtrisés apparentés des autres zones. Afin d'améliorer la qualité de celui-ci, la mise en place du traitement de l'air est indispensable, et comprend cinq phases essentielles :

- a- *Filtration de l'air* : ayant pour objectif d'arrêter les impuretés de toute nature qui peuvent porter des micro-organismes ou en devenir le support. En radiopharmacie, le filtre recommandé pour ISO 7 et ISO 8 est le filtre H13 d'efficacité 99,95 % qui laisse passer 5 particules sur 10 000 de 0,15µm.

- b- *Diffusion de l'air* : Permet d'assurer la dilution, la captation et l'élimination des contaminants. Deux mécanismes peuvent être utilisés: le flux unidirectionnel (FUD) et le flux non unidirectionnel (FNUD).

- c- *Evaluation de l'écart de pression (ΔP)* : La séparation aéraulique entre deux locaux est représentée par l'échappement d'un flux d'air d'un local en surpression vers un local

en dépression. Un écart d'au moins 10 à 15 Pa entre deux locaux est recommandé (BPP)

- d- *Taux de brassage* ou *taux de renouvellement horaire* : (recyclage / extraction)
L'apport d'air neuf et l'extraction d'air conduisent à la dilution et l'élimination des biocontaminants.
- e- *Conditions physiques de l'air* : (Température, humidité)

II.2. Maitrise de la qualité des surfaces

II.2.1. Contamination des surfaces

II.2.1.1. Contamination microbiologique

Les surfaces sont contaminées soit par contact, soit par sédimentation des micro-organismes présents dans l'air. La répartition de cette contamination des surfaces se fait le plus souvent de manière hétérogène.

II.2.1.2. Contamination radioactive

Il s'agit de la contamination d'une matière, d'une surface par des substances radioactives.

II.2.2. Moyens de maîtrise de la qualité:

L'entretien des surfaces au moyen de bionettoyage régulier et périodique respectant les procédures en vigueur permet de maintenir la qualité requise. Le nettoyage humide des surfaces est systématiquement réalisé. Les techniques générant des particules susceptibles de contaminer l'air puis de sédimenter sur les surfaces seront impérativement exclues dans ces zones à risque (CCLIN Sud Est, 2012).

Des règles d'habillement du personnel ont été instaurées lors de chaque entrée dans le local de préparation. Toute personne pénétrant dans ce local doit se vêtir d'un vêtement protecteur (surblouse en non-tissé), d'une paire de gants, d'une charlotte et de chaussures dédiées ou de surchaussures (Duez, 2009).

Face à une contamination radioactive, il faut identifier et délimiter la zone contaminée, puis effectuer une décontamination de cette zone à l'aide de décontaminants. 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 (Aupée, 2009).

Chapitre III : Contrôle de qualité des locaux et équipements

III.1. Contrôle de la qualité de l'air

L'air peut faire l'objet de deux types de contrôles, les contrôles physiques qui permettent de déterminer, entre autres, la classe d'empoussièrement d'une salle et les contrôles microbiologiques qui déterminent la classe bactériologique de l'air d'un environnement maîtrisé (NF S 90 351).

III.1.1. Contrôle du système aéraulique

La norme NF S 90 351 définit des niveaux de performance à atteindre dans la zone à protéger (tableau). Les principaux contrôles du système de traitement d'air sont :

- a- **Test de l'intégrité des filtres HEPA** montés dans les enceintes et les salles propres, par une mesure comparative de concentration d'aérosol dispersé en amont du filtre par rapport à celle mesurée en aval du filtre.
- b- **Contrôle de l'écart de pression**, par relevé quotidien de la pression en début d'activité à l'aide du manomètre. L'environnement doit être maintenu en dépression pour le confinement de la radioactivité. Un dysfonctionnement peut traduire une diminution du débit (encrassement des filtres de soufflage), des ouvertures intempestives et prolongées de portes, un excès de reprise...
- c- **Test d'étanchéité des enceintes** : L'étanchéité des enceintes est un paramètre critique pour l'aspect aseptique ainsi que pour la radioprotection. Elle est testée en mettant les enceintes en surpression et en observant la décroissance de la pression. Les valeurs de pression sont relevées sur un temps donné et le taux de fuite en % du volume est calculé.
- d- **Contrôle du sens de l'écoulement d'air** " test de fumée " ou "gaz traceurs"
- e- **Vitesse de soufflage** et de son profil ainsi que la mesure des débits d'air neuf/soufflage
- f- **Contrôle du taux de renouvellement horaire**

Ces paramètres sont à vérifier tous les ans par les services techniques d'une société extérieure et sont à tracer

TROISIEME PARTIE : LES LOCAUX ET EQUIPEMENTS EN RADIOPHAMACIE

Tableau 8. Performance à atteindre dans les zones à risque des établissements de santé selon la norme NF S 90 351.

PERFORMANCES A ATTEINDRE (Salle au repos)				Moyens				
Niveau de risque	Classe particulaire	Classe cinétique de décontamination particulaire	Classe bactériologique	Type du flux d'air	Renouvellement horaire	Température (T°)	ΔP	Niveau maximum de pression acoustique
4 Très haut	ISO 5	Cp _(0,5) 10	B10	Flux unidirectionnel	> 50v/h			48 dB
3 Haut	ISO 7	Cp _(0,5) 20	B10	Flux unidirectionnel ou non unidirectionnel	25 – 30 v/h	19-26°C (au repos)	15 Pa ± 5 Pa	45 dB
2 Modéré	ISO 8	Cp _(0,5) 20	B100	Flux non unidirectionnel	15 – 20 v/h	15°C à 30°C régime de veille		40 dB

III.1.2. Contrôle Particulaire

L'analyse de la contamination particulaire peut être abordée selon deux approches : l'une *statique* (classe d'empoussièrement) et l'autre *dynamique* (cinétique de décontamination particulaire) au moyen d'un compteur de particules.

III.1.2.1. Le comptage particulaire

Objectifs: Les mesurages sont effectués afin de *certifier* ou de *vérifier* la classification de la propreté de l'installation selon la norme ISO 14644-1 ou de procéder à des mesurages périodiques selon la norme ISO 14644-2.

Méthodologie : Cette technique consiste au mesurage de la concentration de particules en suspension dans l'air ayant une distribution cumulée, dont le seuil inférieur de sensibilité se situe dans l'étendue granulométrique de 0,1µm à 5µm. Les mesurages sont effectués dans l'un quelconque des trois états d'occupation définis : après construction, au repos et en activité (norme ISO 14644-1).

Tableau 9. Classification de la propreté particulaire de l'air selon la norme ISO 14 644-1 et les BPP - chapitre 6 - préparation des médicaments stériles.

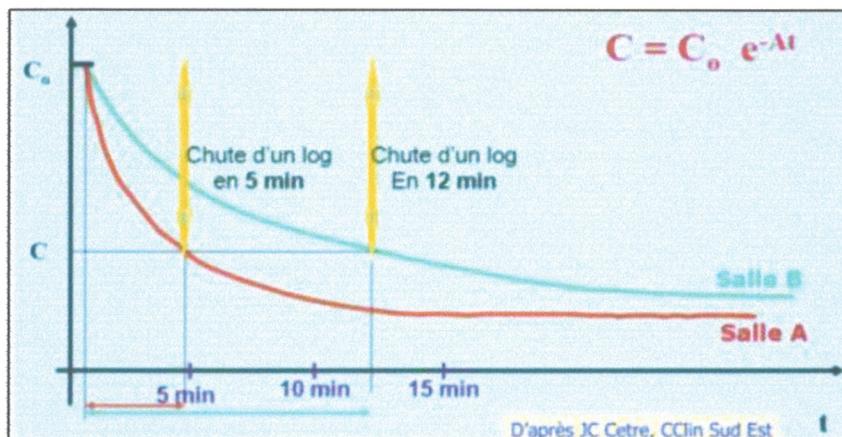
Classe selon les BPP	Classe selon l'ISO 14644 -au repos-	Au repos		En activité	
		Nombre maximal autorisé de particules par m ³ de taille supérieure ou égale à			
		0,5 µm	5µm	0,5 µm	5 µm
A	ISO 4,8	3 520	20	3 520	20
B	ISO 5	3 520	29	352 000	2900
C	ISO 7	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	ISO 8	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

III.1.2.2. La cinétique de décontamination particulaire

La cinétique de décontamination particulaire (NFS 90 351), ou essai de récupération de propreté (ISO 14 644-3), à un niveau de 0,5µm, est définie par le temps nécessaire pour obtenir une décontamination particulaire de 90 % par rapport au pic de pollution initial, suite à un empoussièrement provoqué, quantifié (NFS 90 351) (figure 35).

Objectif : Cet essai s'effectue afin de déterminer la capacité du local, disposant d'une installation de traitement d'air, à évacuer les particules en suspension dans l'air. Le présent essai n'est pas recommandé pour les classes ISO 8 et ISO 9 (ISO 14 644-3)

Une limite de classe fixe un temps maximal de décontamination C_p^{10} (< 10min), C_p^{20} (<20min).



III.1.3. Contrôle microbiologique

A. Objectif

Quantifier la teneur de l'air en bactéries, voire qualifier la flore microbienne pour un volume d'air prélevé dans une atmosphère maîtrisée (Guignement, 2000).

B. Méthodologie

- *La filtration d'air* : où l'air à analyser est aspiré par une pompe et passe à travers une membrane filtrante en gélatine qui est ensuite mise en culture, soit directement par application, soit après dissolution en milieu liquide.

- *La méthode par impaction* : où un volume d'air connu est aspiré et impacté sur un milieu gélosé. Il existe plusieurs types d'impacteurs (à centrifugation, à entonnoir, à fente, ou à crible).

- *La méthode par sédimentation spontanée sur un milieu gélosé* : est basée sur la gravité naturelle des particules qui se déposent. Elle se fait principalement par des boîtes de pétri de sédimentation sous une hotte à flux d'air laminaire. Cette technique privilégie la sédimentation des grosses particules et ne permet pas d'obtenir un échantillon représentatif des particules en suspension, ni de rapporter le nombre d'UFC à un volume d'air échantillonné.

Les milieux de géloses sont de la Trypticase Soja pour les germes totaux et de la gélose Sabouraud glucosé pour les champignons.

C. Normes

Tableau 10. Recommandation pour le contrôle de l'aérobiocontamination des locaux et équipements (SoFra)

Limites recommandées de contamination microbiologique des ZAC en activité (SOFRA)								
Contrôle de l'aérobiocontamination								
Analyse des résultats UFC/m ³ d'air	LOCAUX				EQUIPEMENTS			
	Local de Marquage Cellulaire		Local de préparation		Hotte à flux d'air laminaire "HFAL"		Enceinte blindée "E.B"	
	ZAC C		ZAC D		ZAC A		ZAC C	
	Bactéries	Moisissures	Bactéries	Moisissures	Bactéries	Moisissures	Bactéries	Moisissures
Niveau cible	≤ 100	Abs	≤ 200	Abs	≤ 1	Abs	≤ 100	Abs
Niveau d'alerte]100, 150]]200, 300]]1, 10]]100, 150]	
Niveau d'action	> 150	et/ou Présence de germes pathogènes	> 300	et/ou Présence de germes pathogènes	> 10	et/ou Présence de germes pathogènes	> 150	et/ou Présence de germes pathogènes

Tableau 11. Recommandation pour la surveillance microbiologique des zones d'atmosphère contrôlée en activité (BPP, 2007)

Limites recommandées de contamination microbiologique (valeurs moyennes)				
Classe	Echantillon d'air UFC/m ³	Boîtes de Pétri (diamètre : 90 mm) UFC/4 h	Géloses de contact (diamètre : 55 mm) UFC/plaque	Empreintes de gant (5 doigts) UFC/gant
A = ISO 5	< 1	< 1	< 1	< 1
B = ISO 5	10	5	5	5
C = ISO 7	100	50	25	-
D = ISO 8	200	100	50	-

III.1.4. Contrôle de la radioactivité

Le contrôle interne au moyen d'un dosimètre d'ambiance passif a pour objectif de s'assurer de la conformité des locaux de radiopharmacie aux valeurs limites de la zone contrôlée (figure 36). Il permet de contrôler le niveau d'irradiation auquel est soumis le personnel dans les locaux.



Figure 36. Dosimètre d'ambiance.

III.2. Contrôle de la qualité des surfaces

III.2.1. Contrôle microbiologique

A. Objectif

Le contrôle microbiologique des surfaces permet de contrôler l'efficacité du nettoyage et de la désinfection, ou de dépister des « nids » microbiens.

B. Méthodologie :

- *La technique par empreinte sur gélose* : est la méthode de choix qui consiste en un comptage simple sans identification en routine en dehors de recherche ciblée.

La norme ISO/DIS 14698-1 propose une méthode standardisée par l'utilisation de l'applicateur sur les géloses de type contact.

- *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 technique est qu'elle permet de contrôler des surfaces inaccessibles par les méthodes par empreinte. Elle ne permet qu'une analyse qualitative ou semi quantitative.

Les résultats obtenus sont comparés aux recommandations préconisées par la société française de radiopharmacie (SoFRa) et les bonnes pratiques de préparation BPP. (tableau ...)

Tableau 12 Recommandation pour la surveillance microbiologique des surfaces des locaux et équipements en radiopharmacie. (SoFRa)

Limites recommandées de contamination microbiologique des ZAC en activité (SOFRA)								
Contrôle bactériologique de surface								
Analyse des résultats UFC/25 cm ²	LOCAUX				EQUIPEMENTS			
	Local de Marquage Cellulaire		Local de préparation		Hotte à flux d'air laminaire "HFAL"		Enceinte blindée " E.B"	
	ZAC C		ZAC D		ZAC A		ZAC C	
	Bactéries	Moisissures	Bactéries	Moisissures	Bactéries	Moisissures	Bactéries	Moisissures
Niveau cible	≤25	Abs	≤50	Abs	≤1	Abs	≤25	Abs
Niveau d'alerte]25, 50]]50, 100]]1,10]]25, 50]	
Niveau d'action	> 50	et/ou Presence de germes pathogènes	> 100	et/ou Presence de germes pathogènes	> 10	et/ou Presence de germes pathogènes	> 50	et/ou Presence de germes pathogènes

III.2.2. Contrôle de radioactivité

Il s'agit d'un contrôle quotidien pour vérifier la non contamination des surfaces, au moyen du contaminamètre (figure 37), après chaque manipulation de radionucléides au sein de l'unité de radiopharmacie. Les valeurs obtenues ne doivent pas dépasser deux fois les valeurs du bruit de fond.



Figure 37. Contaminamètre LB122®(BERTHOLD) (Sari Ali, 2013)

PARTIE PRATIQUE

QUATRIEME PARTIE :
PRESENTATION DE L'ETUDE

Chapitre I : Objectifs

L'objectif de cette étude est de proposer une démarche qualité dans le service de Médecine Nucléaire de Tlemcen, visant à améliorer la qualité d'imageries scintigraphiques, et à assurer les conditions d'asepsie des préparations radiopharmaceutiques.

Chapitre II : Matériels et méthodes

Nous avons réalisés deux études complémentaires ; la première portant sur le contrôle de qualité des médicaments radiopharmaceutiques, la deuxième sur les équipements et les locaux de radiopharmacie.

En raison du caractère multicentrique de nos analyses, les travaux effectués seront présentés en deux temps : initialement ceux exposés les travaux pratiqués au sein du service de Médecine Nucléaire de Lariboisière CHU (Paris, France), suivi par ceux réalisés au niveau du service de Médecine Nucléaire Dr.T.Damerdji CHU (Tlemcen, Algérie).

I- Mise en place du contrôle de qualité des médicaments radiopharmaceutiques

La démarche qualité du circuit des MRP au sein de l'unité de radiopharmacie de Lariboisière suit un protocole réglementé, qui est soumis à quatre étapes essentielles du contrôle validant certains niveaux du circuit, (conformément aux recommandations des BPPH). Notre étude porte sur une de ces étapes de contrôle. (figure 39)

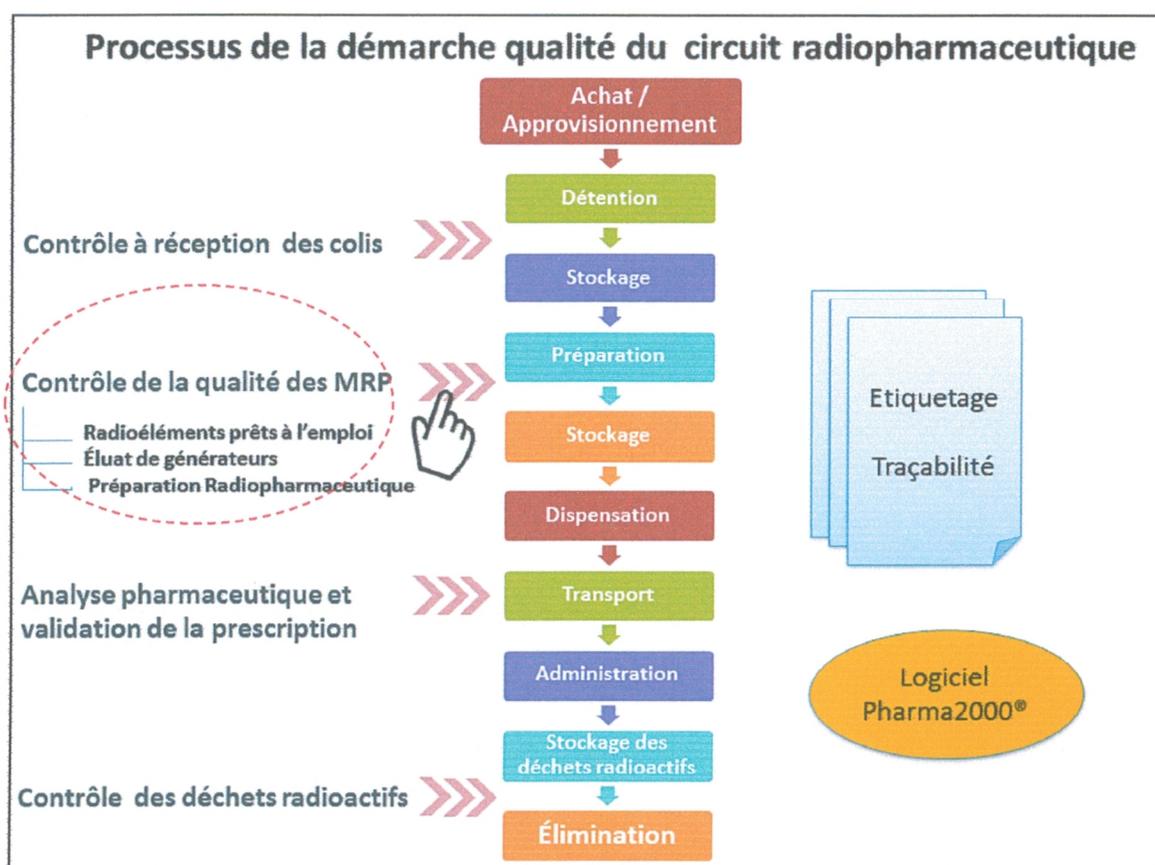


Figure 38. Processus de la démarche qualité du circuit des MRP au sein de l'unité de radiopharmacie Lariboisière (Sari Ali, 2013)

Pour atteindre nos objectifs nous avons procédé à la mise au point d'une méthode de contrôle de qualité de la pureté radiochimique des MRP. Ne disposant pas de radiochromatographe, une méthode alternative a été développée après validation de l'appareillage.

1. Unité de radiopharmacie, CHU Lariboisière

Nous avons réalisé au sein de l'unité de radiopharmacie, 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 :

- aspect,
- volume de l'éluat du $^{99\text{m}}\text{Tc}$,
- activité,
- identification du radionucléide,
- pH,
- pureté radiochimique.

Il s'agit de contrôles libérateurs ou non libérateurs, pratiqués selon une périodicité définie par le radiopharmacien du service (tableau 13).

Tableau 13. Périodicité du contrôle de qualité des médicaments radiopharmaceutiques utilisés dans (Hôpital LARIBOISIERE - Radiopharmacie)

Médicaments Radiopharmaceutiques	Périodicité du contrôle de qualité (pH et PRC)
ELUAT $^{99}\text{Mo} / ^{99\text{m}}\text{Tc}$	à chaque réception du générateur, sur le <u>premier éluat</u>
MYOVUEW - $^{99\text{m}}\text{Tc}$	à chaque préparation
CERETEC - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ / CERESTAB - $^{99\text{m}}\text{Tc}$	à chaque préparation
OSTEOCIS - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ / HDP - $^{99\text{m}}\text{Tc}$	à chaque changement de lots et tous les Jeudi
PULMOCIS- $^{99\text{m}}\text{TC}$ / LYOMAA- $^{99\text{m}}\text{TC}$	à chaque changement de lots et tous les Vendredi
NANOCOLL- $^{99\text{m}}\text{TC}$ / NANOCIS - $^{99\text{m}}\text{TC}$	à chaque préparation

Deux générateurs ELU-III-6/G1 (IBA Cis bio) et UTK 6,45 (Mallinckrodt) de 4 à 6 GBq sont reçus au sein du service, le lundi et le mercredi, de façon à ce que la somme des activités des éluats des deux générateurs donne au jour le jour une valeur à peu près constante tout au long de la semaine.

1.1. Mode opératoire

Les contrôles de qualité réalisés sont décrits comme suit :

1.1.1. Contrôle du caractère organoleptique (aspect et couleur).

1.1.2. Contrôle du volume l'éluat du ^{99m}Tc

Le volume total élué doit correspondre au volume indiqué sur le flacon d'élution (5, 10, 15 ml).

1.1.3. Identification du radionucléide

L'identification du radionucléide est réalisée par la fonction spectrométrique gamma associée au radiochromatographe (Mini-Gita[®] de Raytest), pour des énergies allant de 0 à 1000 KeV. Présence d'un seul pic dont l'énergie maximale émise par le photon γ du ^{99m}Tc devant être de 140 KeV.

1.1.4. Mesure de l'activité

La mesure de l'activité est réalisée au moyen de l'activimètre installé dans l'enceinte blindée Elle nécessite une vérification de la non-contamination radioactive de l'activimètre avant toute mesure.

L'activimètre est de type CRC15R[®] (N° de série : 56534, constructeur : CAPINTEC), calibré le 23Avril 2013.

Des limites de doses d'activité de l'éluat à ajouter sont recommandées dans les RCP lors du marquage des molécules froides (annexe I). De même que l'activité maximale à injecter en intraveineux chez un individu normal (réf DRL) (annexe II)

1.1.5. Détermination du pH

La détermination du pH des préparations se fait au 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 (RCP notice pour l'utilisateur) ou Pharmacopée (annexe I)

1.1.6. 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 pertechnétate libre ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) et le technétium réduit et hydrolysé ($^{99m}\text{Tc-R}$).

a- Matériel du contrôle de la PRC

a-1.Choix de la phase stationnaire

Le support utilisé est une plaque ITLC (feuille 11,4 cm x 30,5 cm, 50 feuilles / boîte) qui se présente sous une forme d'une mince feuille de fibre de verre ou de papier chromatographique imprégnés sur les deux faces d'une couche de gel de silice.

Deux types de plaque ont été utilisés :

- L'ITLC SG (*Silica Gel*) : constitué d'acide mono-silicique amorphe pour les composés non polaires.
- L'ITLC-SA (*Silica Acide*) sous forme d'acide poly-silicique pour les composés polaires.

a-2.Choix de la phase mobile

Les solvants utilisés sont classés par ordre de polarité croissant :

Dichlorométhane < méthyléthylcétone ou butan-2on (MEK) < acétone < méthanol à 85% < eau < NaCl 0.9%.

a- 3. Autres matériel

Cuves chromatographiques 600 ml, béciers, éprouvettes 25ml, seringue et aiguille 25G, pinces et ciseaux, plateaux, compresses stériles.

a- 4. Système de comptage

- **Le radiochromatographe**

Le radiochromatographe est de type TLC SCANNER, Mini-Gita[®] (Ref: 02900000, Constructeur : RAYTEST France S.A.R.L) pour émetteur gamma et positrons : ^{123}I , ^{125}I , ^{99m}Tc , ^{18}F , ^{15}O , ^{11}C , ^{13}N ,...

Seuil de lecture : **10 Bq – 100 MBq (0.00027027 μCi à 2,7mCi)**

Un logiciel fournit pour le traitement des données (soustraction du bruit de fond, Rf, intégration des pics, visualisation 2D) ainsi que le stockage informatique des résultats.

• L'activimètre

L'activimètre est de type MEDI 404® (N° de série : 9905- 5350-03, constructeur : VEENSTRA instruments) qui a été calibré le : 25 Mars 2013.

Il est réservé uniquement aux contrôles de qualité du service.

Seuil de lecture : 0,001 MBq -200 GBq (0,01 µCi – 6 Ci)

b- Mode opératoire du contrôle de la PRC

Le mode opératoire se déroule en 3 étapes (figure 39, 40, 41) :

1/ 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 ou mieux une micropipette munie d'un embout plastique à usage unique.

-Laisser sécher le dépôt si nécessaire (annexe II).

2/ Développement :

-Dans la cuve à chromatographie, mettre le solvant à une hauteur de 1 cm, couvrir la cuve et laisser l'atmosphère se saturer 5 à 10 min.

-Mettre la plaque dans la cuve à chromatographie, la durée de migration du produit est d'environ 5 min, la distance de migration est de 9 cm.

-Retirer la plaque à l'aide de pince.

3/ Révélation :

La révélation se fait par détection de la radioactivité directement sur la plaque séchée par le radiochromatographe, ainsi la PRC est calculée :

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

c- Validation et développements de la méthode

La méthode de contrôle de la pureté radiochimique a été développée et validée par le radiopharmacien de Lariboisière en se référant aux monographies. Les conditions opératoires du contrôle pour chaque préparation radiopharmaceutique sont détaillées dans l'annexe II.

QUATRIEME PARTIE : MATERIELS ET METHODES

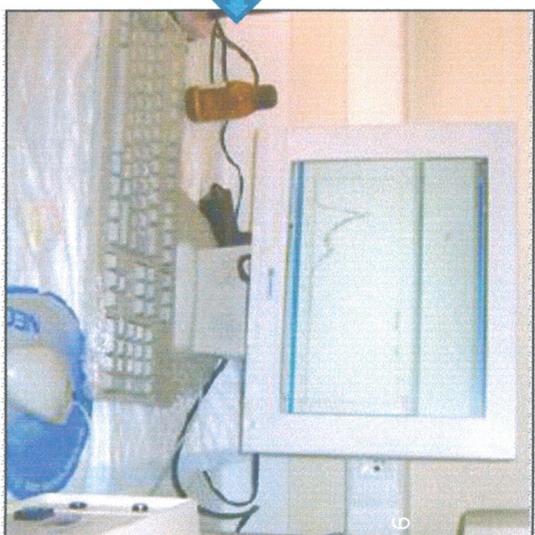
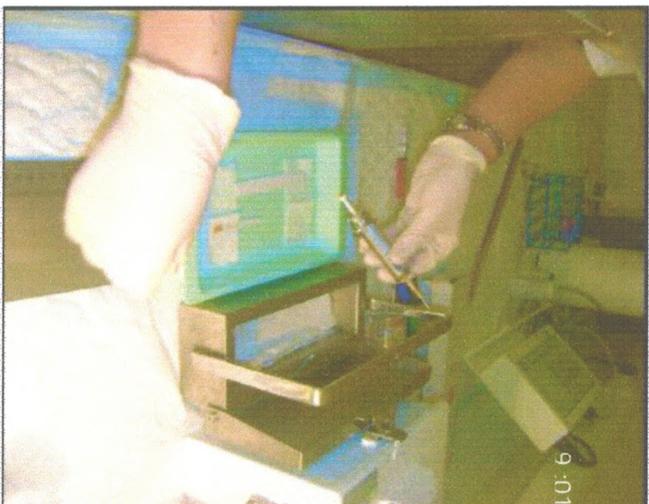
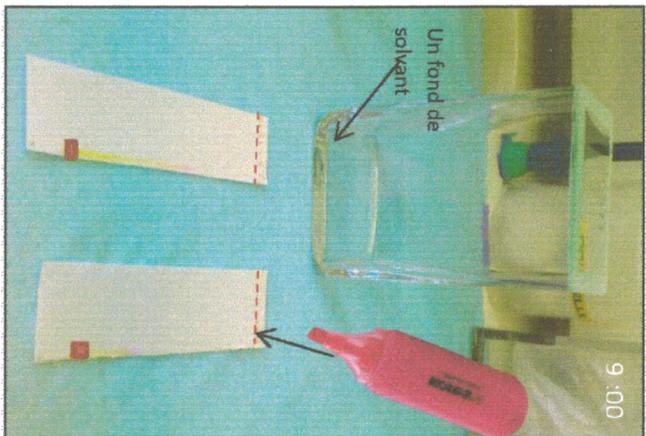


Figure 39. Etapes de CCM au sein de la radiopharmacie de Lariboisière (Sari Ali, 2013)

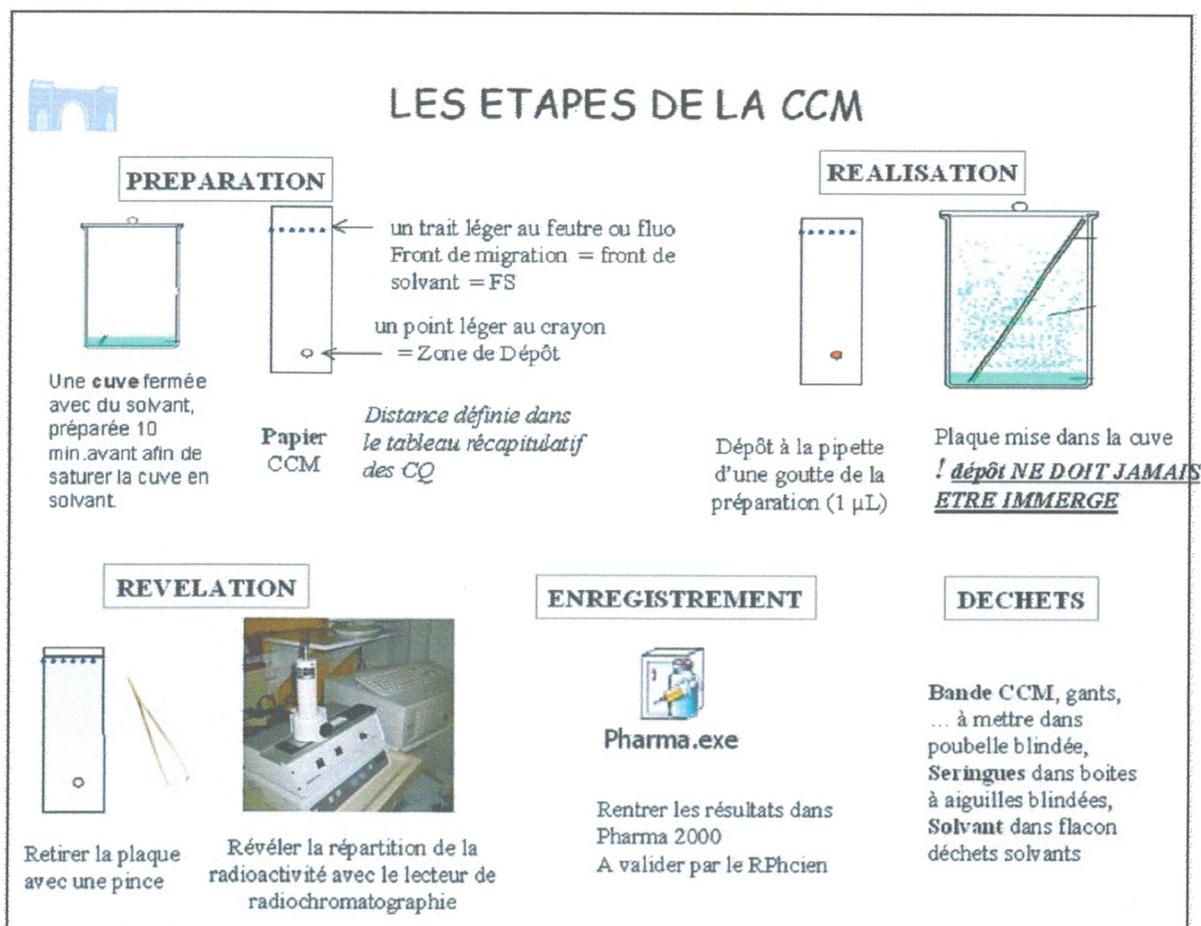


Figure 40. Mode opératoire du contrôle de la pureté radiochimique par méthode CCM

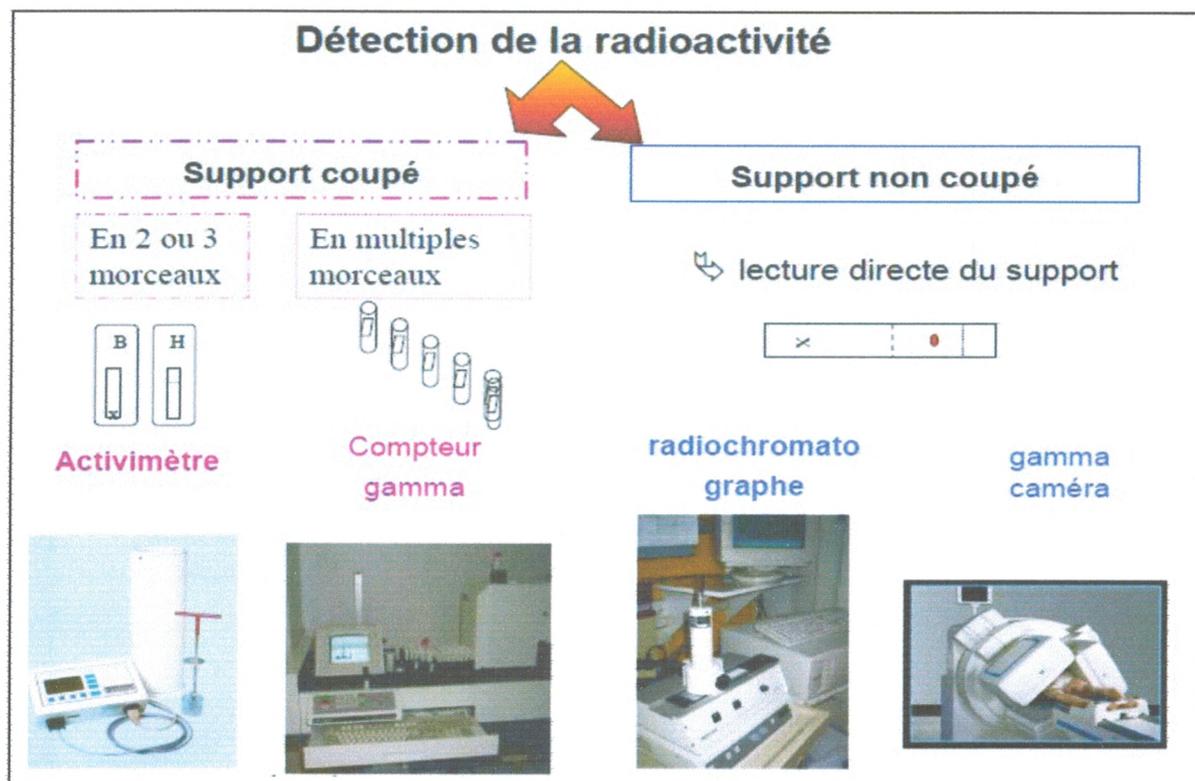


Figure 41. Différent moyen de détection de radioactivité des plaques chromatographique

d- Analyse statistique :

Sur les 70 plaques chromatographiques réalisées, un échantillon aléatoire de 12 plaques correspondant à différentes préparations a été soumis à des mesures d'activité selon deux systèmes de détection ; radiochromatographe et activimètre (Cf méthode alternative). Les résultats obtenus ont été ensuite comparés. Cette étape nous a permis de valider l'utilisation de l'activimètre disponible sur le site d'étude de Tlemcen.

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel BIOSTA TGV avec application du test non paramétrique des rangs signés de Wilcoxon pour échantillons appariés. Les valeurs de probabilité inférieures ou égales à 0,05 sont considérées comme statistiquement significatives.

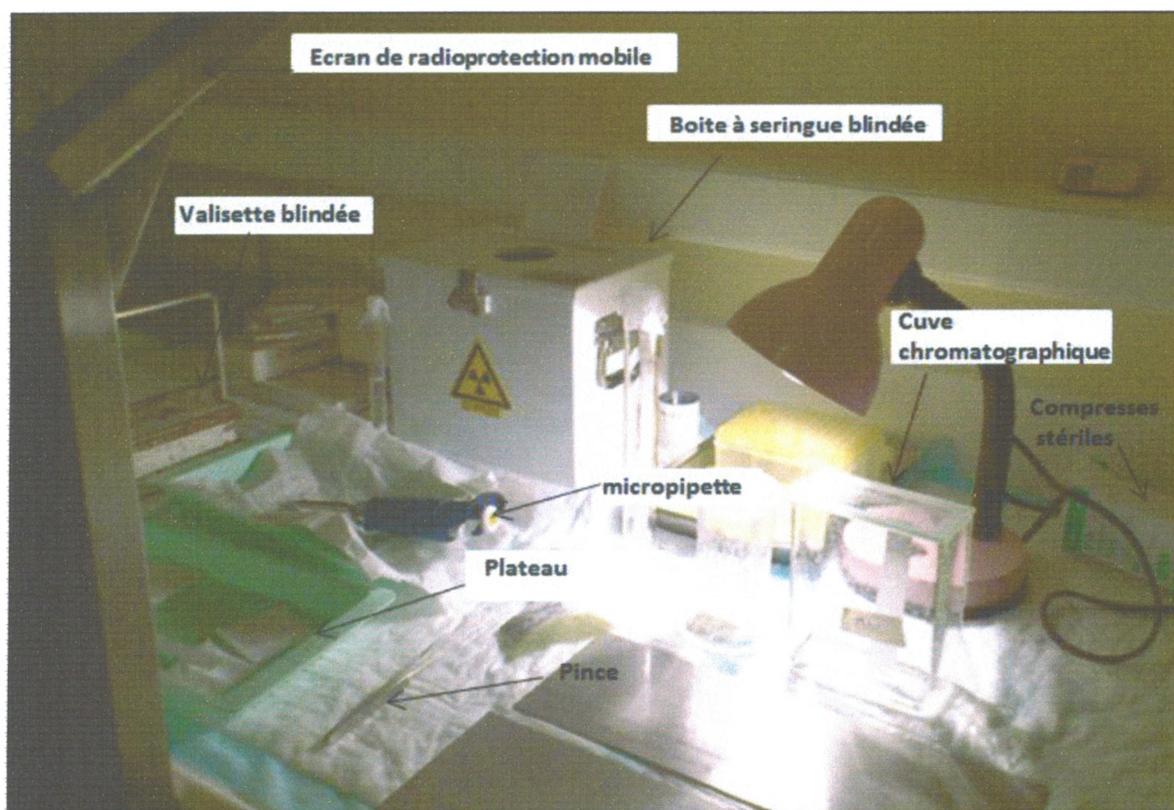


Figure 42 . Matériel nécessaire à la réalisation du contrôle de la pureté radiochimique (Radiopharmacie- Hopital Lariboisière) (Sari Ali, 2013)

- La PRC est calculée à partir des rapports de ratio par la fonction *region analysis*.

- Activimètre:

-Découpage de la plaque en deux morceaux.

-Mesure du BDF et de l'activité de chaque bande.

- La PRC est calculée selon le rapport frontal (*Rf*) de la molécule marquée, du TcO₄⁻ et Tc-R.

Trois cas se présentent à nous :

a- Cas de l'éluat du générateur : ***Rf* TcO₄⁻ = 1** :

$$\text{PRC \%} = \frac{\text{Activité haut de la plaque} - \text{BDF}}{(\text{activité haut} + \text{bas}) - \text{BDF}} \times 100$$

b- Cas des préparations technétiées dont le ***Rf* du Tc-marqué = 0** et ***Rf* du TcO₄⁻ = 1**

$$\text{PRC \%} = \frac{\text{Activité bas de la plaque} - \text{BDF}}{(\text{activité haut} + \text{bas}) - \text{BDF}} \times 100$$

c- Cas particulier du Ceretec[®] -^{99m}Tc et MIBI[®] -^{99m}Tc : ***Rf* du Tc-marqué = 1** et ***Rf* du TcO₄⁻ = 1**

(Figure 43, 44)

2.2. Analyse statistique

L'analyse de Student nous a permis de comparer les résultats obtenus des tests effectués sur l'activimètre et la gamma-caméra. Ainsi, sur les 50 plaques chromatographiques réalisées, un échantillon aléatoire de 39 plaques a été soumis à des mesures d'activité par les deux appareils. Test paramétrique de Student pour deux échantillons appariés à $\alpha = 5\%$, BIOSTAT TGV.

2. Service de médecine nucléaire Dr.T.Damerdji (Tlemcen, Algérie)

Le contrôle appliqué au sein du service de médecine nucléaire de Tlemcen est sensiblement identique à celui l'unité de radiopharmacie de Lariboisière, à l'exception de l'identification du radionucléide ^{99m}Tc . Par ailleurs, nous avons procédé à une méthode alternative dans le contrôle de la PRC, utilisant l'activimètre et la gamma-caméra (figure 45, 46).

Un générateur de 20 GBq est renouvelé chaque mardi au niveau du service de médecine nucléaire permettant de couvrir les besoins en activité de ^{99m}Tc sur une période d'une semaine. Deux élutions sont effectuées par jour ; soit à 8 heure puis à midi.

2.1. Description de la méthode alternative du contrôle de la pureté radiochimique

Nous avons suivi les mêmes instructions que celles citées précédemment à l'exception de l'étape de révélation.

a- Matériel

- **Activimètre** : (MEDI 404), installé dans l'enceinte blindée.

Seuil de lecture : 0,001 MBq - 200 GBq (0,01 μCi – 6 Ci)

- **Gamma-caméra** :

Mediso[®] (Medical Imaging System) *Nucline*Tm SPIRIT

Dotée de deux têtes de détection à champs de vue rectangulaires (LFOV), et couplée à deux collimateurs de basse énergie et haute résolution (LEHR).

b- Mode opératoire : « étape de révélation »

Lors du retrait de la plaque chromatographique de la cuve, un ruban adhésif est appliqué de façon à éviter toute contamination radioactive lors de la manipulation, avant de mesurer l'activité. La procédure diffère selon le moyen de détection :

- Gamma- caméra :
 - Dépôt de la plaque sur la tête du gamma caméra.
 - Acquisition de l'image (mode : Static planaire, temps d'acquisition 3 min ou 5 min)
 - Traitement des images par le logiciel Médiso[®] : (soustraction du BDF)

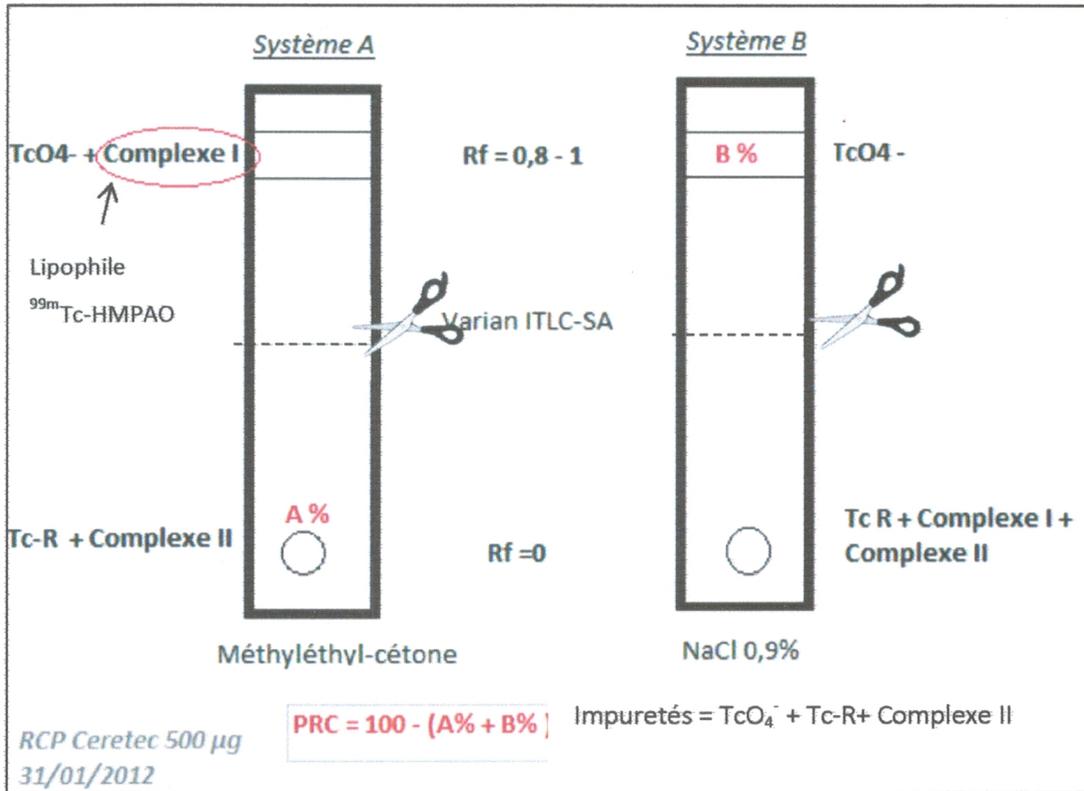


Figure 43. Révélation de la PRC sur ITLC CERETEC®

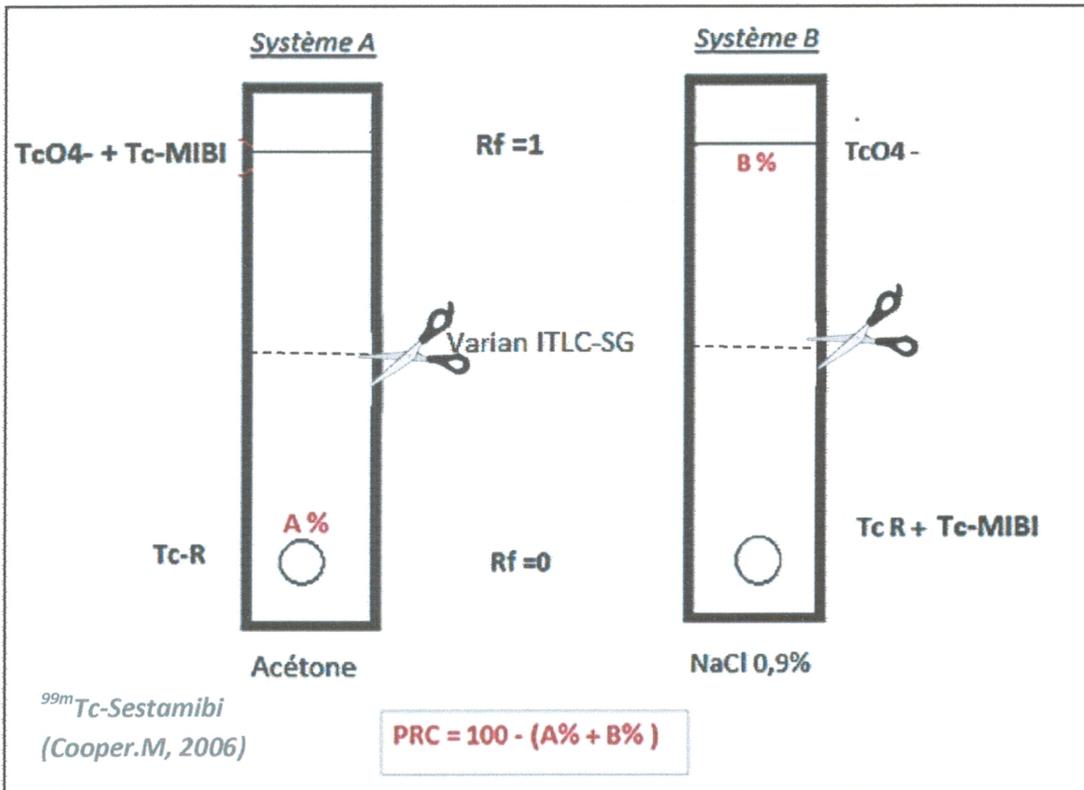


Figure 44. Révélation de la PRC sur ITLC-SG (MON-MIBI®)

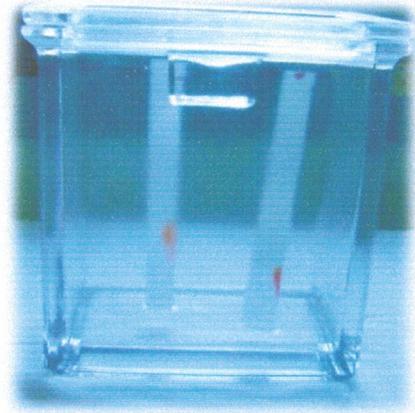
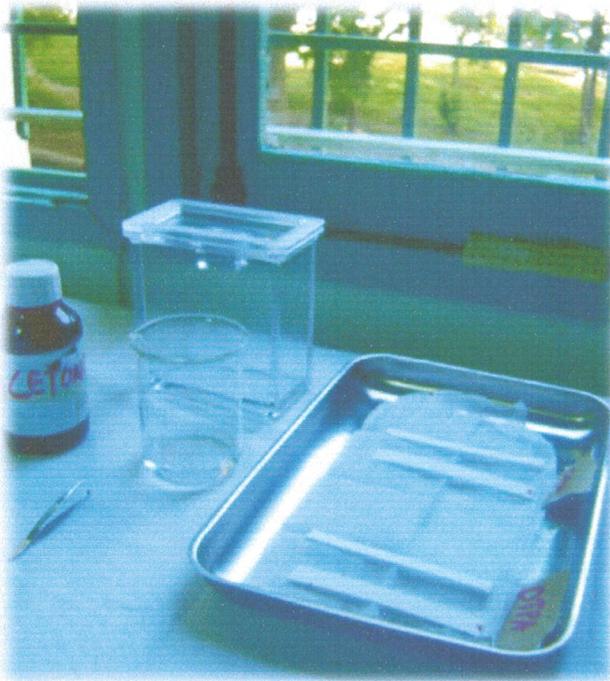


Figure 45. Comptage de la radioactivité des ITLC[®] à l'activimètre MEDI-404 . (Service de médecine nucléaire de Tlemcen) (Sari Ali, 2013)

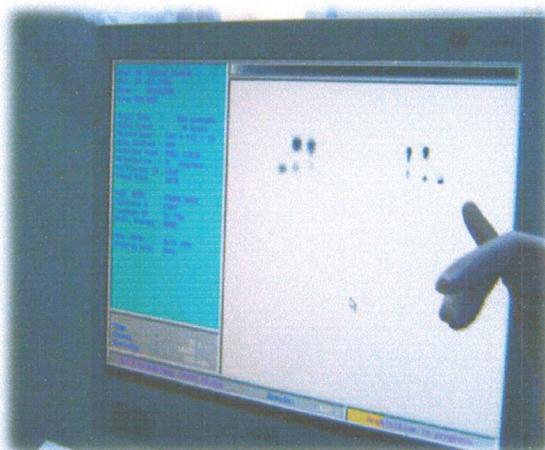
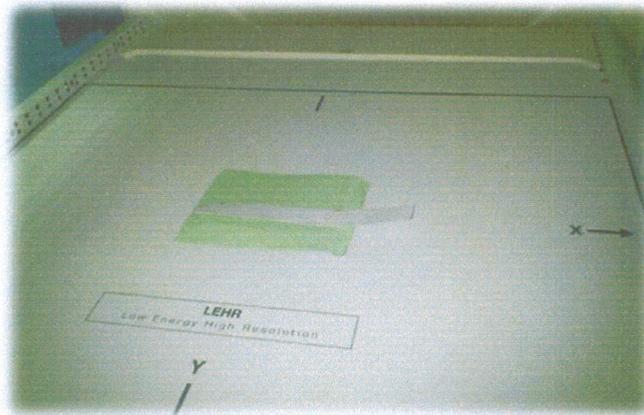
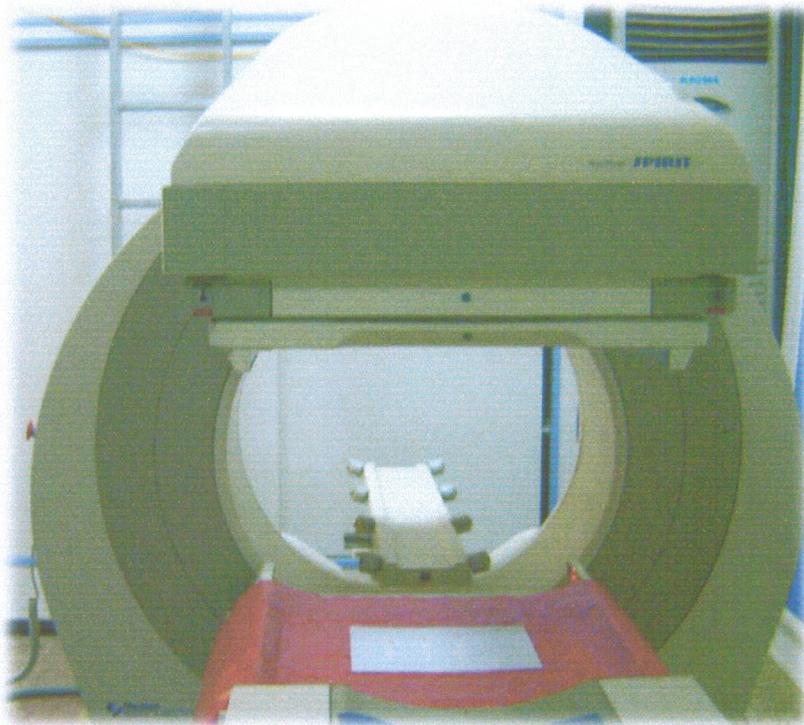


Figure 46. Comptage de la radioactivité des ITLC® par Gamma-Caméra Nucline™ SPIRITIT, Tlemcen (Sari Ali, 2013)

II. Mise en place du contrôle de qualité des locaux et équipements

Sur le site de Lariboisière, la qualification opérationnelle des locaux et équipements de radiopharmacie est réalisée par des contrôles externes tous les ans, afin de vérifier le maintien du niveau de la classe requise. Par ailleurs, la surveillance est assurée par des contrôles internes.

Nous avons effectué dans un premier temps les principaux contrôles de qualification des performances (figure 46) de l'unité de radiopharmacie en se référant au guide de recommandations de la société française de radiopharmacie (SoFRa). Des procédures ont été rédigées.

Au niveau du service de médecine nucléaire de Tlemcen nous avons mis au point un protocole de bionettoyage dans l'enceinte blindée en validant son efficacité par la mise en place du contrôle microbiologique de surface. Nous avons proposé également un plan d'échantillonnage pour pouvoir mettre en place la classification et la surveillance des locaux et équipement.

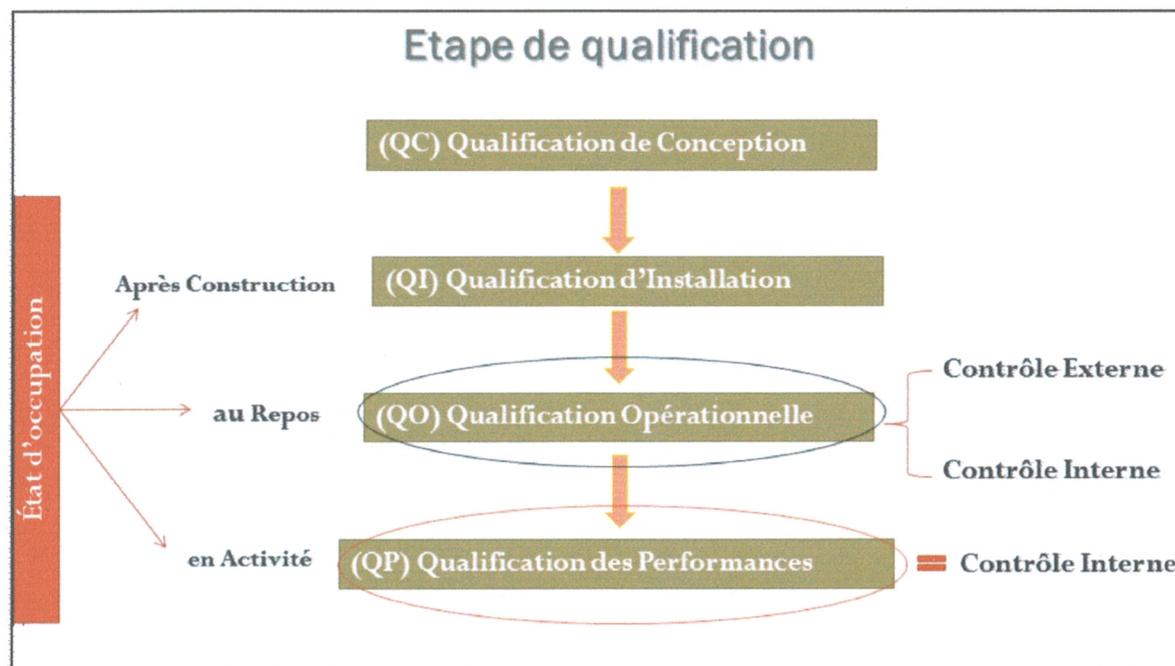


Figure 47. Etape de qualifications des locaux de radiopharmacie (Sari Ali, 2013)

1. Unité de radiopharmacie, CHU Lariboisière

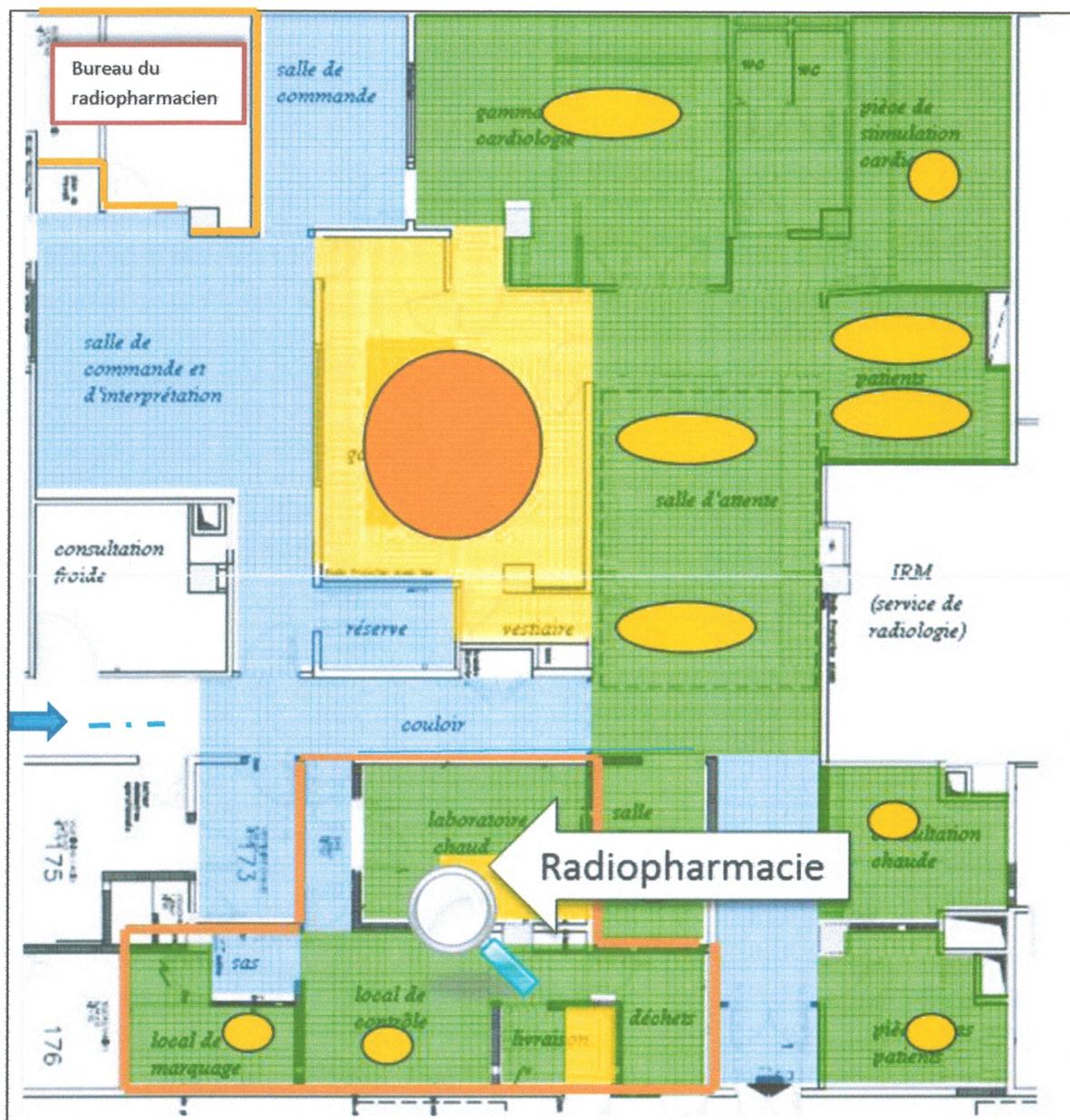
L'unité de radiopharmacie est implantée au sein du service de médecine nucléaire du CHU Lariboisière, et classée en zone contrôlée. Ceci est représenté dans la figure zonage radiologique (figure 47).

Pré-opération : Avant la mise en œuvre des contrôles environnementaux internes, un certain nombre de paramètres physiques ou *caractéristiques aérauliques* influençant la propreté sont vérifiés par une société externe, soit : le renouvellement de l'air, les cascades de pressions, la température et l'humidité. (figure 48, 49, 50)

Le contrôle de l'environnement en radiopharmacie de Lariboisière comprend d'une part le comptage des particules non-viables et d'autre part la biocharge dans l'air (aérobiocontamination) et sur les surfaces.

Les locaux et équipements concernés par le contrôle sont : le local de Préparation (classe D), le local de Marquages Cellulaires Radioisotopiques (MCR) (classe C), les deux SAS (classe D) et l'enceinte Blindée (classe D).

Ces contrôles se font de manière périodique au repos, mais aussi en activité durant la production en présence des opérateurs.



- Zone Contrôlée verte
- Zone Contrôlée jaune
- Zone Contrôlée orange
- Zone Surveillée
- Zone non réglementée
- Délimitation de l'unité de radiopharmacie.

Figure 48. Zonage radiologique (dose efficace) dans le service de médecine nucléaire – CHU Lariboisière (Paris, France)

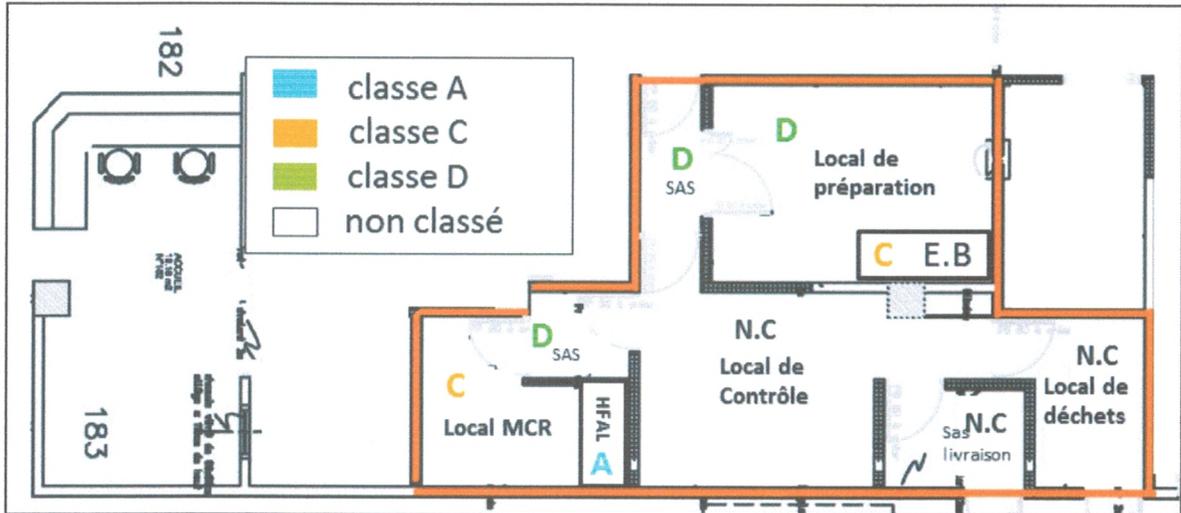


Figure 49. Classification des locaux et équipements de radiopharmacie-Lariboisière (Sari Ali, 2013).

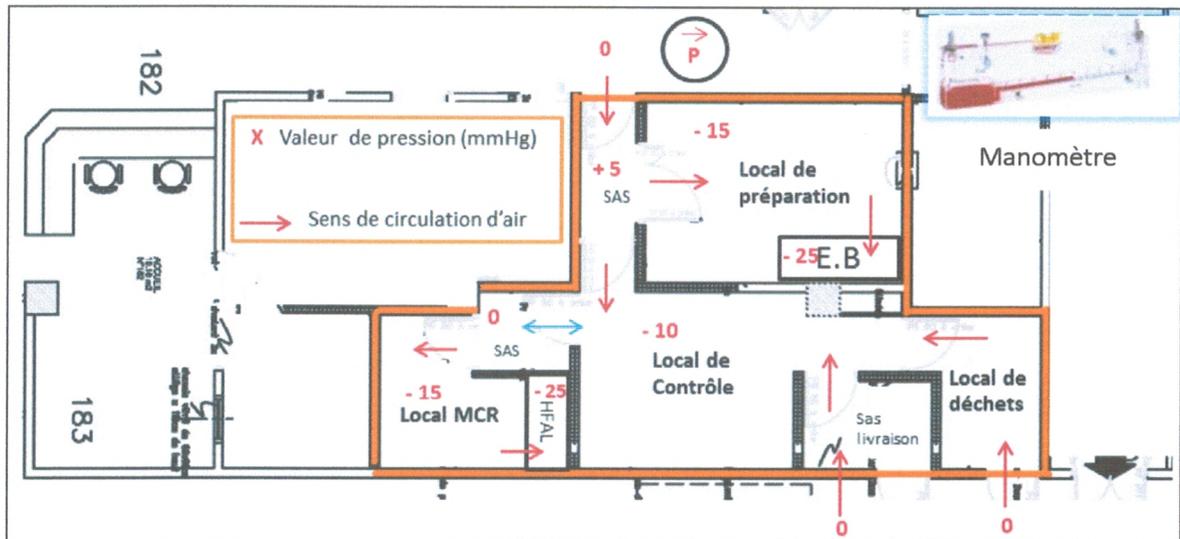


Figure 50. Pression différentielle des locaux et équipements de radiopharmacie – Lariboisière (Sari Ali, 2013).

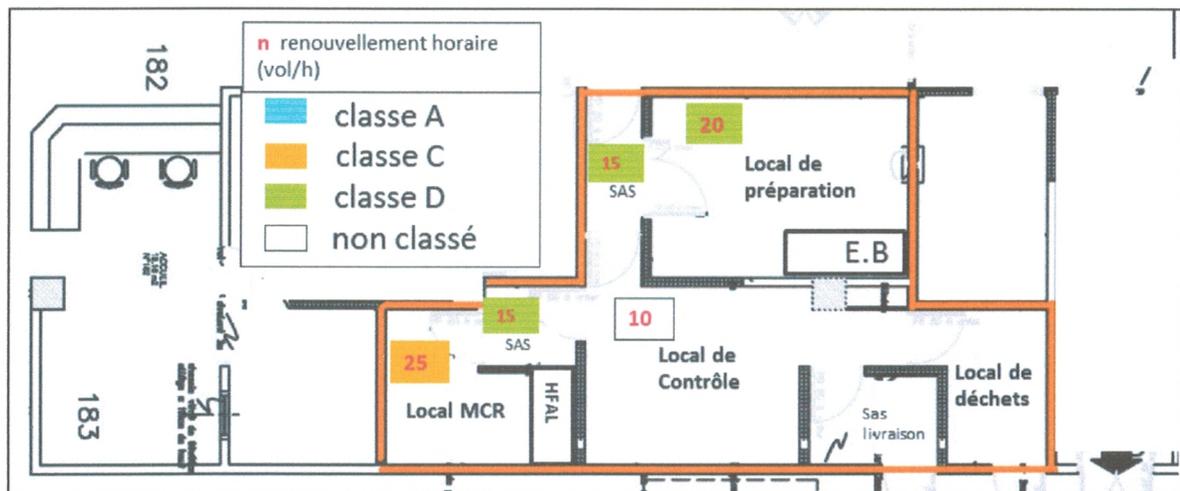


Figure 51. Taux de renouvellement de l'air fixé pour les locaux et équipements de radiopharmacie – Lariboisière (Sari Ali, 2013)

I.3. Contrôle particulière

I.3.1. Matériel

L'Appareil de mesure : Un compteur particulière optique MET ONE HHPC-6[®]. Etalonné tous les ans; il est donc conforme aux exigences de la norme AFNOR NF S 90-351.

Logiciel associé « HHPC-6 Utility » : permet la récolte des résultats en unité particules/m³

I.3.2. Mode opératoire

Quand ?

Fréquence : Trimestriel.

Etat d'occupation : Les prélèvements sont à réaliser au repos, une à deux heures après le bionettoyage, hors présence humaine pour la classe D, par contre, en repos et activité pour la classe B, C et A. (BPP, 2007)

Où ?

Les différents points de prélèvement qui ont été défini pour chaque local sont représentés si dessous (figure 51).

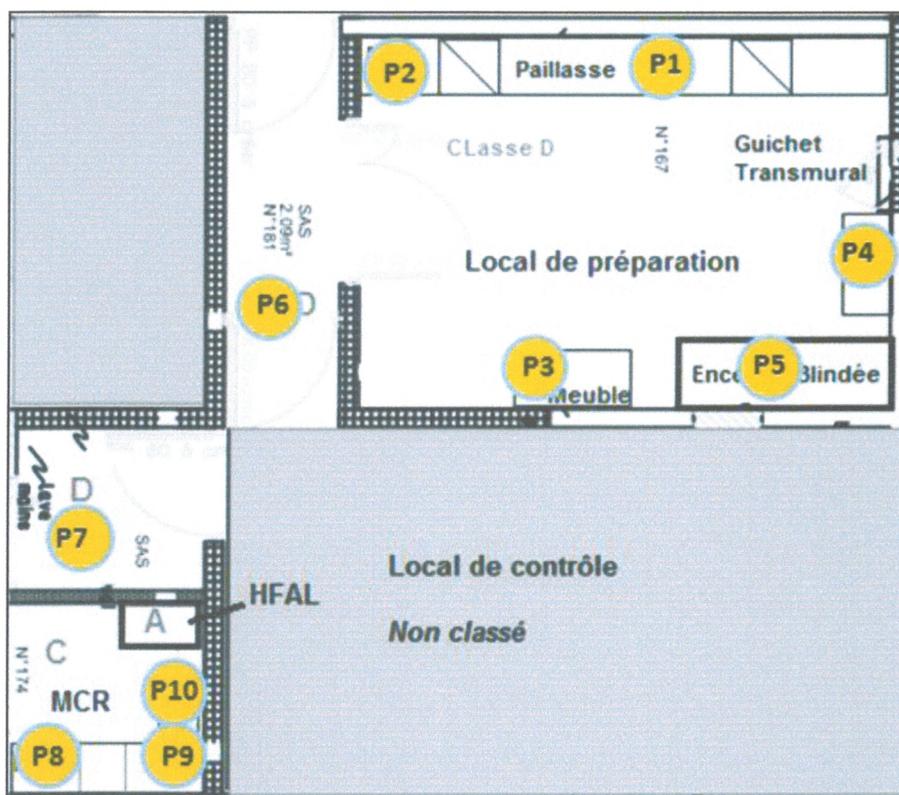


Figure 52. Points de prélèvement du comptage particulière (unité de radiopharmacie-Lariboisière) (Sari Ali, 2013)

Comment ?

- Le contrôle s'effectue par un comptage des particules en suspension dans l'air de taille 0,5 et 5 µm par mètre cube.
- Le nombre de prélèvements est défini par la norme ISO 14644 -1 à $N=\sqrt{s}$ arrondie à l'entier supérieur (s : la surface en m² de la pièce à contrôler) et le volume de prélèvement est calculé par la formule : $V = (20/C) \times 100$ (C = limite de la classe en nombre de particules par m³ pour la plus grande classe particulaire).
- Le volume d'échantillonnage minimal est égal à au moins 2 litres avec une durée d'analyse d'au moins 1 minute.
- Le compteur particulaire sera placé entre la bouche de soufflage et la bouche d'extraction.
- Lorsque le nombre de prélèvement est inférieur à 9 dans une même pièce, un calcul statistique est réalisé pour valider l'appartenance de cette pièce à une classe donnée. Il s'agit du calcul de la Limite Supérieure de Confiance (LSC) : $LSC\ 95\% = M + (SE \times \text{Facteur LSC})$ où M est la moyenne des moyennes des concentrations des points d'échantillon, SE est l'erreur standard de M, et le Facteur LSC est déterminé par la table de Student au niveau de confiance à 95%.
- Ces valeurs LCS95% sont comparées au nombre maximal pour une classe donnée.

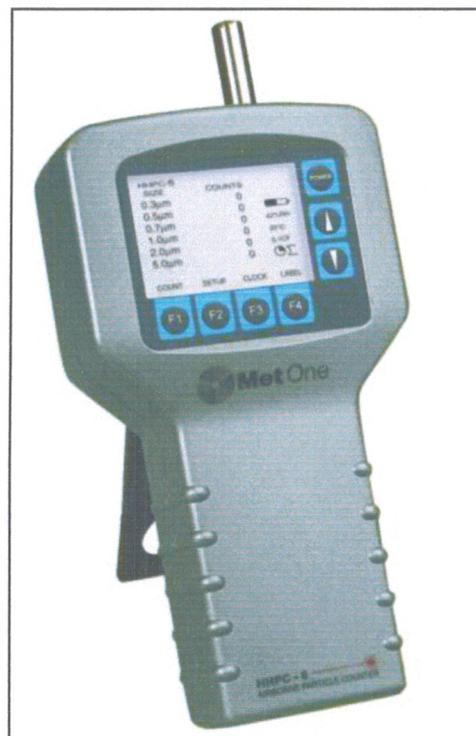


Figure 53. Compteur particulaire

MET ONE HHPC-6 ®

I.4. Contrôle de l'aérobiocontamination

I.4.1. Matériel

- Le bio-collecteur SAMPL'AIR[®], muni d'une Grille qui est stérilisée après chaque contrôle.
- Des Boites de pétri : Gélose Trypticase Soja conservé à +4°C.
- Un désinfectant : SURFA'SAFE SH[®] (spray)

I.4.2. Mode opératoire

Quand?

Fréquence : Au minimum 1 fois / trimestre ou dans les situations suivantes: le résultat du comptage particulière n'est pas conforme à celui attendu, des travaux ont été effectués.

Etat d'occupation : en activité.

Où ?

Les points critiques de prélèvement ont été définis, au niveau du site. (figure 53)

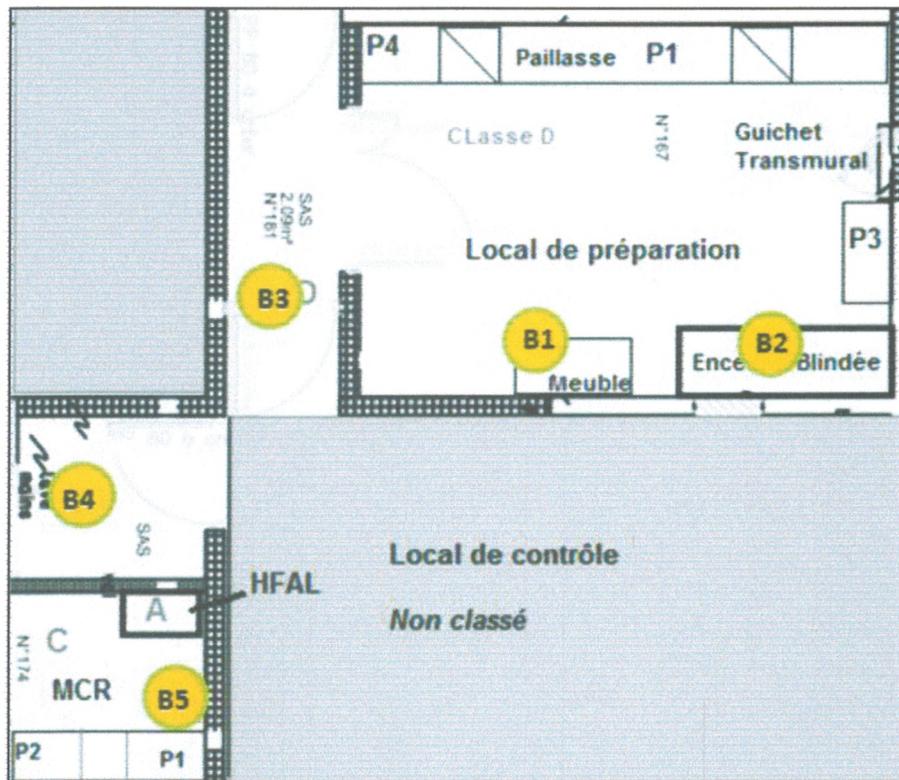


Figure 54. Points de prélèvement du contrôle de l'aérobiocontamination (unité de radiopharmacie- Lariboisière) (Sari Ali, 2013)

Comment ? « Méthode par impaction ».

- Identification des boîtes de pétri : date, heure et lieu.
- Prélèvement : un volume d'air de 1m^3 est aspiré et impacté sur le milieu gélosé, soit 10 minutes de prélèvement.
- Incubation : 30°C pendant 3 jours minimum pour la flore bactérienne aérobie mésophile et 20°C pendant 7 jours pour les levures et moisissures.
- Vérification du nombre d'UFC : numérotation des flores bactérienne et fongique et si besoin toute recherche et caractérisation de micro-organismes pathogènes ou indésirables.
- Détermination de la classe bactériologique de la zone à protéger.

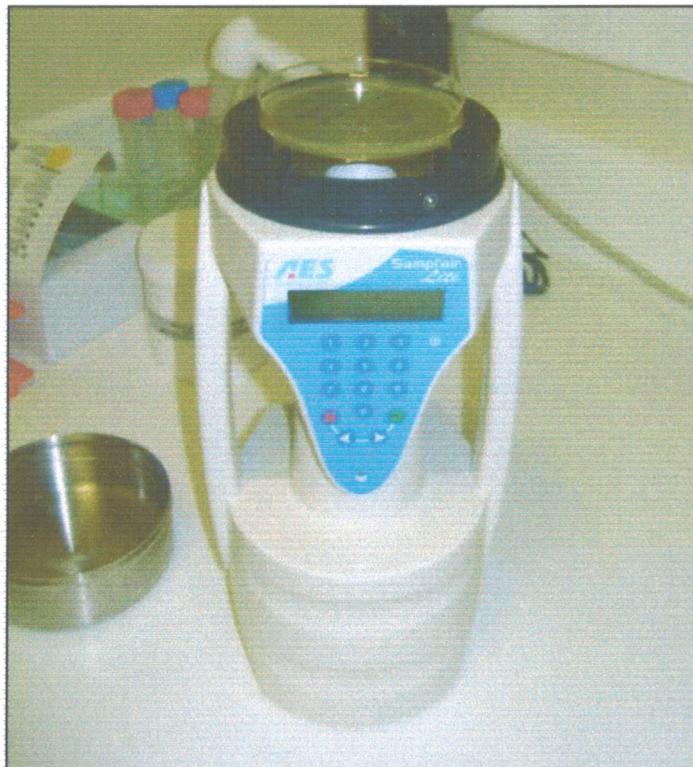


Figure 55. Biocollecteur SAMPL' AIR® (Sari Ali, 2013).

I.5. Contrôle microbiologique des surfaces

I.5.1. Matériel

- Boite de gélose Trypticase Soja de type contact « Bio-Mérieux[®] » (fig55)
- Applicateur de boîtes contact « BIOCONTACT » : force d'appui de 25 g/cm² pendant 10 secondes.

I.5.2. Mode opératoire

Quand ? Mensuel, en activité.

Où ?

15 points de prélèvement ont été définis qui correspondent aux zones critiques : sol, pailleasse, plan de travail et gants de l'enceinte blindée ...

Comment ? *Technique par empreinte sur gélose*

- Se munir de 15 gélases « Count-Tact » et de l'applicateur « Bio-Mérieux ».
- Placer la gélose sur l'applicateur puis ôter le couvercle (en prenant soin de ne pas toucher la gélose) et le poser vers le bas sur une surface propre.
- Prélever au niveau de la surface concernée en appuyant sur l'applicateur jusqu'à l'arrêt de clignotement (sans mouvements).
- Incuber à 30°C pendant 3 jours minimum pour la flore bactérienne aérobie mésophile puis à 20 °C pendant 7 jours pour les levures et moisissures.
- Vérifier le nombre d'UFC : numérotation des flores bactériennes et fongiques et si besoin toute recherche et caractérisation de micro-organismes pathogènes ou indésirables.
- Déterminer la classe bactériologique de la zone à protéger

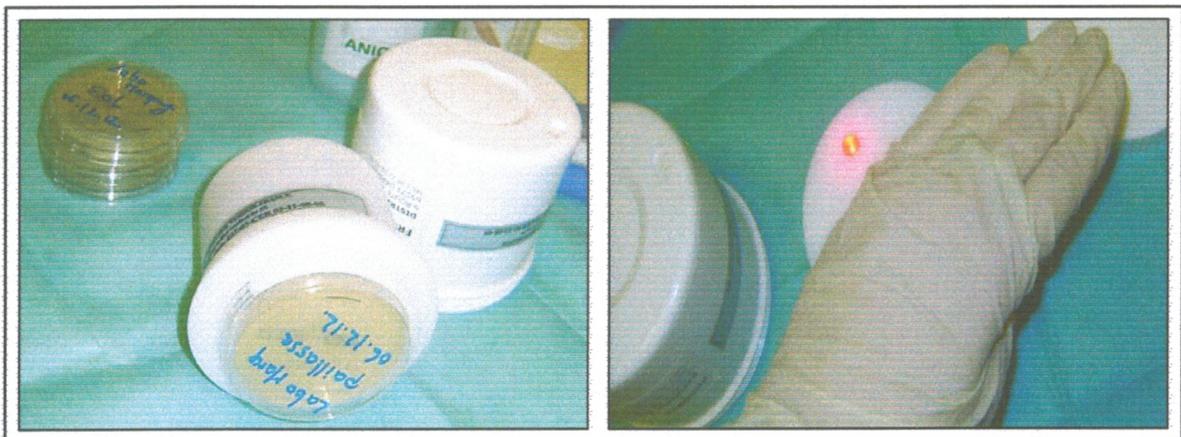


Figure 56. Contrôle microbiologique de surface par méthode d'empreinte sur gélose (Boite contact et applicateur Biomérieux[®]) (Sari Ali, 2013).

2. Service de médecine nucléaire Dr.T.Damerdji (Tlemcen, Algérie)

Seul le contrôle microbiologique de surface a été appliqué au niveau de l'enceinte blindée du service de médecine nucléaire de Tlemcen (figure 56). Deux méthodes ont été utilisées, soit la méthode par empreinte sur gélose avant bionettoyage puis la méthode d'écouvillonnage après le bionettoyage. Ce dernier a été mis au point selon un protocole défini (annexe IV) .Quatre points de prélèvements ont été réalisés: gant droit, plateau, plan de travail A et plan de travail B.

II.1.Contrôle microbiologique de surface

II.1.1. Matériel

- Boite de gélose Trypticase Soja de type contact « Bio-Mérieux ».
- un poids de 500 g.
- 4 écouvillons.
- pour l'identification des germes : géloses CHROMagar, Sabouraud, gélose au sang.

II.1.2. Mode opératoire

- Méthode par empreinte sur gélose :

Nous avons suivi les mêmes instructions du contrôle microbiologique pratiqué à Lariboisière. Ne disposant pas d'appliqueur, nous avons appliqué pour chaque prélèvement une force d'appui de 500 g pendant 10 secondes.

- Méthode par écouvillonnage :

- 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
- Remettre l'écouvillon dans un volume défini de sérum physiologique puis ensemer sur boîte de Pétri.
- Nettoyer la surface afin d'éliminer tout résidu nutritif.
- Le délai d'acheminement jusqu'au service de bactériologie étant de 24 heures maximum.

QUATRIEME PARTIE : MATERIELS ET METHODES

- Incuber à 30°C pendant 3 jours minimum pour la flore bactérienne aérobie mésophile puis à 20 °C pendant 7 jours pour les levures et moisissures.



Figure 57. Réalisation du contrôle microbiologique de surface dans l'enceinte blindée du service de médecine nucléaire de Tlemcen

Chapitre III : RESULTATS

I. Mise en place du contrôle de qualité des médicaments radiopharmaceutiques

1. Unité de radiopharmacie de Lariboisière :

Les résultats des contrôles de routine réalisés dans l'unité de radiopharmacie de Lariboisière, sont colligés dans les tableaux (15-20).

Les produits contrôlés sont :

- Eluat du générateur ^{99m}Tc.
- OSTEOCIS®
- CERETEC®
- LYOMAA®
- MYOVIEW®
- NANOCOLL® / NANOCIS®

La différence des mesures entre les deux systèmes de détection : radiochromatographe et activimètre, n'est pas significative sur un échantillon de 12 plaques avec une légère surestimation des mesures par l'activimètre (p = 0,0922) (Tableau 14)

Tableau 14. Comparaison des résultats de contrôle de la PRC par deux systèmes de comptage, Activimètre Vs Radiochromatographe du site CHU Lariboisière.

N°	Date	Préparation	PRC %	
			Radiochromatographe	Activimètre
1	18/02/2012	ELUAT	97,79	99,94
2	27/02/2013	NANOCOLL®	96,63	96,65
3	02/03/2013	LYOMAA®	99,32	98,96
4	08/03/2013	OSTEOCIS®	98,76	99,56
5	11/03/2013	CERETEC®	87,69	84,36
6	11/03/2013	MYOVIEW®	91,72	94,95
7	12/03/2013	OCTREOSCAN®	97,54	98,79
8	12/03/2013	ELUAT	98,29	99,95
9	13/03/2013	ELUAT	98,3	97,97
10	13/03/2013	NANOCOLL®	96,03	97,71
11	13/03/2013	MYOVIEW®	92,1	93,62
12	13/03/2013	OSTEOCIS®	98,03	99,39

Tableau 15. Résultats des contrôles de qualité des éluats. (CHU LARIBOISIÈRE)

N°	Date	Heure	Lot chaud	Elution	Dose		Volume (ml)	Aspect	PRC $\geq 95\%$	pH	Résultats
					MBq	mCi					
1	13/03/2013	12:10	7320/G2	Elution 1	18279,62	494,0	5,00	Limpide	98,48	4,50	Conforme
2	11/03/2013	11:09	DAIA01	Elution 1	16630,00	449,5	5,00	Limpide	99,57	5,00	Conforme
3	06/03/2013	11:37	7314/G2	Elution 1	18766,43	507,2	5,00	Limpide	98,64	5,00	Conforme
4	04/03/2013	11:58	DAHFO1/G1	Elution 1	4260,72	115,2	5,00	Limpide	98,79	5,00	Conforme
5	27/02/2013	11:14	7308	Elution 1	19329,29	522,4	5,00	Limpide	96,91	5,00	Conforme
6	25/02/2013	11:03	DAGC36/G1	Elution 1	16823,21	454,7	5,00	Limpide	97,79	5,00	Conforme
7	20/02/2013	10:29	7302 / G2	Elution 1	17755,98	479,9	5,00	Limpide	98,84	5,00	Conforme
8	18/02/2013	11:53	DAFG44/G1	Elution 1	15099,93	408,1	5,00	Limpide	99,53	5,50	Conforme
9	13/02/2013	11:22	7296/G2	Elution 1	19004,29	513,6	5,00	Limpide	99,13	4,50	Conforme
10	11/02/2013	10:18	DAEN17/G1	Elution 1	15631,13	422,5	5,00	Limpide	99,41	5,00	Conforme
11	06/02/2013	11:50	7290/G2	Elution 1	18856,05	509,6	5,00	Limpide	98,89	4,50	Conforme
12	04/02/2013	11:31	DADU07/G1	Elution 1	3692,04	99,78	5,00	Limpide	99,59	5,00	Conforme
13	30/01/2013	11:17	7284/G2	Elution 1	19603,29	529,8	5,00	Limpide	99,35	5,00	Conforme
14	28/01/2013	10:32	DACV10/G1	Elution 1	12820,40	346,5	5,00	Limpide	99,27	5,00	Conforme
15	23/01/2013	11:31	7278/G2	Elution 1	17042,27	460,6	5,00	Limpide	99,25	5,00	Conforme
16	21/01/2013	09:58	DACB23/G1	Elution 1	12687,38	342,9	5,00	Limpide	98,19	5,00	Conforme
17	16/01/2013	11:50	7272 / G2	Elution 1	17800,01	481,1	5,00	Limpide	96,19	5,00	Conforme
18	14/01/2013	11:17	DABF14/G1	Elution 1	16513,33	446,3	5,00	Limpide	97,06	4,50	Conforme

Tableau 16. Résultats des contrôles de qualité du LYOMAA®. (CHU LARIBOISIÈRE)

N°	Date	Heure	Produits	Lot trousse	Dose		Aspect	PRC $\geq 95\%$	pH	Résultats
					MBq	mCi				
19	01/03/2013	14:49	Elution 5+ Lyomaa	317956	1264,92	34,19	Suspension blanchâtre	99,32	5	conforme

Tableau 17. Résultats des contrôles de qualité de l'OSTEOCIS®. (CHU LARIBOISIÈRE)

N°	Date	Heure	Produits	Lot trousse	Dose		Aspect	PRC ≥95%	pH	Résultats
					MBq	(mCi)				
46	13/03/2013	16:00	Elution 1+OSTEOCIS	C015BA	9517,62	257,2	Limpide	98,03	5,00	conforme
47	08/03/2013	12:13	Elution 4+OSTEOCIS	C015BA	6020,00	162,7	Limpide	98,76	5,00	conforme
48	08/02/2013	11:36	Elution 4+OSTEOCIS	C015BA	10480,28	283,3	Limpide	99,11	5,00	conforme
49	28/01/2013	10:33	Elution 1+OSTEOCIS	C014BA	7111,57	192,2	Limpide	98,97	5,00	conforme
50	18/01/2013	11:05	Elution 4+OSTEOCIS	C013CA/2	10109,84	273,2	Limpide	99,31	5,00	conforme

Tableau 18. Résultats des contrôles de qualité du CERETEC®. (CHU LARIBOISIÈRE)

N°	Date	Heure	Produits	Lot trousse	Dose		Aspect	PRC ≥ 80%	pH	Résultats
					MBq	mCi				
50	11/03/2013	12:54	Elution 2+CERETEC	1388 / 3	1073,00	29,00	Limpide	87,69	8,00	Conforme
51	08/03/2013	09:41	Elution 3+CERETEC	1388 / 3	1060,00	28,65	Limpide	88,26	7,00	Conforme
52	21/02/2013	11:58	Elution 4+CERETEC	1388 / 3	1159,83	31,35	Limpide	82,36	5,50	Conforme
53	18/02/2013	11:46	Elution 2+CERETEC	1388 / 3	1080,63	29,21	Limpide	86,43	6,00	Conforme
54	13/02/2013	11:16	Elution 1+CERETEC	1388 / 2	1073,32	29,01	Limpide	80,66	7,00	Conforme
55	11/02/2013	11:20	Elution 2+CERETEC	1388 / 2	1099,42	29,71	Limpide	84,77	6,00	Conforme
56	07/02/2013	11:11	Elution 3+CERETEC	1388 / 2	950,7	25,69	Limpide	88,20	7,00	Conforme
57	05/02/2013	12:05	Elution 4+CERETEC	1388 / 2	1135,16	30,68	Limpide	88,41	7,00	Conforme
58	04/02/2013	11:32	Elution 2+CERETEC	1388 / 2	1141,31	30,85	Limpide	84,08	8,00	Conforme
59	31/01/2013	12:15	Elution 4+CERETEC	1388/2	1086,23	29,36	Limpide	83,88	7,00	Conforme
60	28/01/2013	11:57	Elution 2+CERETEC	1388/2	1088,35	29,41	Limpide	88,21	7,00	Conforme
61	24/01/2013	11:55	Elution 4+CERETEC	1388/2	912,4	24,66	Limpide	86,00	6,00	Conforme
62	23/01/2013	12:55	Elution 5+CERETEC	1388/2	1072,82	29,00	Limpide	90,42	6,00	Conforme

Tableau 19. Résultats des contrôles de qualité du NANOCOLL et NANOCIS ®. (CHU LARIBOISIÈRE)

N°	Date	Heure	Produits	Lot trousse	Doses		Aspect	PRC — ≥95%	pH 6,9-7,9	Résultats
					MBq	mCi				
19	13/03/2013	12:11	Elution 2+NANOCOLL	F00212021	477,1	12,89	Suspension colloïdales Limpide	96,05	6,50	Conforme
22	27/02/2013	11:49	Elution 2+NANOCOLL	F00212021	563,1	15,22	Suspension colloïdales Limpide	96,63	5,50	Conforme
21	20/02/2013	11:45	Elution 2+NANOCOLL	F00212021	460,6	12,45	Suspension colloïdales Limpide	97,12	6,00	Conforme
22	11/02/2013	11:19	Elution 2+NANOCOLL	F00212008	527,8	14,26	Suspension colloïdales Limpide	96,10	5,50	Conforme
23	06/02/2013	12:14	Elution 1+NANOCOLL	F00212008	320,8	8,67	Suspension colloïdales Limpide	99,32	5,50	Conforme
24	04/02/2013	11:29	Elution 2+NANOCOLL	F00212008	548,2	14,82	Suspension colloïdales Limpide	96,67	6,50	Conforme
25	23/01/2013	11:23	Elution 2+NANOCOLL	F00212008	453,3	12,25	Suspension colloïdales Limpide	99,81	6,00	Conforme
26	16/01/2013	11:55	Elution 2+NANOCOLL	F00212005	439,0	11,87	Suspension colloïdales Limpide	97,83	5,50	Conforme
27	15/01/2013	11:19	Elution 4+NANOCIS	DABF14/G1	552,7	14,94	Brunâtre trouble	95,01	5,00	Conforme
28	14/01/2013	11:14	Elution 2+NANOCIS	DABF14/G1	989,1	26,73	Brunâtre trouble	98,24	5,00	Conforme

Tableau 20. Résultats des contrôles de qualité du MYOVIEW®. (CHU LARIBOISIÈRE)

N°	Date	Heure	Produits	Lot trousse	MBq	Dose mCi	Aspect	PRC ≥90%	pH	Résultats
30	13/03/2013	15:47	Elution 1+MYOVIEW	1784/2	4336,31	117,2	Limpide	92,10	7,50	Conforme
31	12/03/2013	11:53	Elution 1+MYOVIEW	1784/2	8398,50	227,0	Limpide	97,80	7,50	Conforme
32	11/03/2013	11:19	Elution 1+MYOVIEW	1784/2	6000,00	162,2	Limpide	91,72	7,50	Conforme
33	04/03/2013	11:25	Elution 1+MYOVIEW	1784	4503,60	121,7	Limpide	94,68	7,50	Conforme
34	27/02/2013	11:11	Elution 1+MYOVIEW	1784	4778,58	129,2	Limpide	91,72	7,50	Conforme
35	26/02/2013	11:15	Elution 3+MYOVIEW	1784	2607,96	70,49	Limpide	99,46	7,50	Conforme
36	25/02/2013	11:04	Elution 1+MYOVIEW	1784	5046,23	136,4	Limpide	92,35	8,00	Conforme
37	21/02/2013	11:54	Elution 3+MYOVIEW	1784	6519,33	176,2	Limpide	95,03	7,50	Conforme
38	20/02/2013	10:23	Elution 1+MYOVIEW	1778/121212/2	7004,49	189,3	Limpide	93,11	7,50	Conforme
39	18/02/2013	11:50	Elution 1+MYOVIEW	1778/121212/2	6194,75	167,4	Limpide	95,15	7,50	Conforme
40	14/02/2013	10:35	Elution 5+MYOVIEW	1778/121212/2	5011,53	135,5	Limpide	98,84	7,50	Conforme
41	07/02/2013	11:13	Elution 2+MYOVIEW	1778/121212/2	12621,43	341,1	Limpide	96,12	7,50	Conforme
42	06/02/2013	11:47	Elution 1+MYOVIEW	1778/121212/2	10013,83	270,6	Limpide	93,46	7,50	Conforme
43	30/01/2013	11:18	Elution 2+MYOVIEW	1778/121212/1	11185,92	302,3	Limpide	93,95	7,50	Conforme
44	23/01/2013	11:21	Elution 1+MYOVIEW	1778/121212/1	10197,81	275,6	Limpide	91,84	7,50	Conforme
45	16/01/2013	11:57	Elution 1+MYOVIEW	1778/121212/1	5414,67	146,3	Limpide	94,11	7,50	Conforme

2. Service de Médecine Nucléaire de Tlemcen :

Les résultats obtenus des différents paramètres de chaque produit radiopharmaceutique contrôlé sont rapportés dans les tableaux 22 à 30 :

- Eluat du générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$
- OSTEOCIS ®
- CERETEC ®
- PULMOCIS ®
- MYOVIEW ®
- PENTACIS®
- RENOCIS ®
- MON-MIBI ®

Les acquisitions de la détection radioactive des plaques chromatographiques au moyen de la gamma caméra sont collecté dans les figures 58, 59.

Les images scintigraphiques correspondantes aux préparations réalisées dans cette période, sont présentées dans les figures 60, 61, 63 .

La différence entre les mesures de l'activimètre et de la gamma caméra est non significative ($p = 0.1$) (tableau 21).

QUATRIEME PARTIE : RESULTATS

Tableau 21. Comparaison des résultats de contrôle de la PRC : Activimètre Vs Gamma Caméra (CHU TLEMCEM)

N°	Date de contrôle	Préparation	PRC : Gamma- Caméra (%)	Activimètre (%)
1	03/06/2013	ELUAT	98,39	97,96
2		PENTACIS®	89,14	86,67
3		PENTACIS®	88,17	75,68
4		PENTACIS®	68,82	55,32
5		ELUAT	99,70	100
6		RENOCIS®	99,12	98,43
7		OSTEOCIS®	98,63	100
8	04/06/2013	OSTEOCIS®	98,9	100
9		ELUAT	96,30	97,80
10		MON-MIBI®	95,25	93,69
11	05/06/2013	ELUAT	96,20	97,22
12		OSTEOCIS®	98,40	100
13	06/06/2013	OSTEOCIS®	96,91	95,49
14		OSTEOCIS®	97,80	97,17
15	09/06/2013	ELUAT	98,90	98,036
16		ELUAT	99,20	98,15
17	10/06/2013	ELUAT	99,7	99,85
18		PENTACIS®	98,70	98,94
19		PENTACIS®	86,68	81,12
20		RENOCIS®	98,74	97,35
21		RENOCIS®	99,80	100
22	12/06/2013	ELUAT	99,5	100
23		OSTEOCIS®	97,5	95
24	15/06/2013	ELUAT	99,9	99,98
25		MON-MIBI®	94,52	97,56
26	16/06/2013	ELUAT	99,8	100
27		ELUAT	99,6	100
28		CERETEC®	83,9	80,7
29	17/06/2013	ELUAT	98,9	100
30		PENTACIS®	98,69	96,97
31		RENOCIS®	99,2	100
32		PENTACIS®	80,3	85,71
33		RENOCIS®	99,7	100
34	08/07/2013	ELUAT	99,8	98,63
35		PENTACIS®	99,4	95,65
36		PENTACIS®	83,9	82,35
37		RENOCIS®	99,2	100
38	22/07/2013	ELUAT	99,6	99,06
39		PENTACIS®	95,1	95,67

QUATRIEME PARTIE : RESULTATS

Tableau 22. Résultats des contrôles de qualité des éluats. (CHU TLEMCCEN)

Générateur (20 GBq)	Date du contrôle	heure du contrôle	Elution	Aspect	Activité MBq	Volume (ml)	pH [4-8]	PRC ≥ 95%		Résultats
								Activimètre	Gamma- caméra	
Elumatic III Reçu le 28/05/2013	03/06/2013	8 :10	Elution 11	Limpide	x	5 ml	5,6	97,96	98,39	Conforme
		12 :45	Elution 12	Limpide	x	5 ml	5,3	100	99,70	Conforme
Mon-Tek/ Monrol Reçu le 04/06/2013	04/06/2013	11 :00	Elution 02	Limpide	x	10 ml	5,3	97,80	96,30	Conforme
		05/06/2013	08 :30	Elution 03	Limpide	x	10 ml	5	97,22	96,20
N° de série : A411305043-132 Production : 29.05.2013 Calibration : jeudi 06.06.2013 Expiration : 19.06.2013	09/06/2013	7 :55	Elution 09	Limpide	112 mci	5 ml	5,3	98,03	98,90	Conforme
		12 :25	Elution 10	Limpide	75 mci	5 ml	6,2	98,15	99,20	Conforme
Elumatic III Reçu le 11/06/2013 N° de série : DARA20 Calibration : Mercredi 12/06/2013 Expiration : 28/06/2013	10/06/2013	8 :00	Elution 11	Limpide	77 mci	5 ml	5,6	99,85	99,70	Conforme
		12/06/2013	8 :00	Elution 03	Limpide	x	10 ml	5	100	99,50
Elumatic III Reçu le 11/06/2013 N° de série : DARA20 Calibration : Mercredi 12/06/2013 Expiration : 28/06/2013	15/06/2013 « Samedi »	9 :00	Elution 08	Limpide	x	5 ml	7,4	99,98	99,90	Conforme
		16/06/2013	8 :00	Elution 09	Limpide	181 mCi	5 ml	7,8	100	99,80
Elumatic III Reçu le 26/06/2013 DASD24 N° de série : 26.06.2013 Expiration : 12.07.2013	17/06/2013	12 :30	Elution 10	Limpide	53 mCi	5 ml	6,2	100	99,60	Conforme
		17/06/2013	8 :10	Elution 11	Limpide	53 mCi	5 ml	7,4	100	98,90
Elumatic III Reçu le 26/06/2013 DASD24 N° de série : 26.06.2013 Expiration : 12.07.2013	08/07/2013	8 :30	Elution 11	Limpide	130 mCi	5 ml	6,8	98,63	99,80	Conforme
		22/07/2013	8 :15	Elution 12	Limpide	54 mCi	5 ml	7	99,06	99,60
Elumatic III Reçu le :	24/07/2013	8 :00	Elution 05	Limpide	x	5 ml	x	x	99,1	Conforme

QUATRIEME PARTIE : RESULTATS

Tableau 23. Résultats des contrôles de qualité de préparations au HMDP (OSTEOCIS®)

OSTEOCIS- ^{99m} Tc (12 préparations)	Préparation	Date de contrôle	Heure du contrôle	Aspect	Activité		pH [5-7]	PRC ≥ 95%		Résultats
					740 – 11100 (MBq)	20- 300 (mCi)		Activi- mètre	Gamma- caméra	
Lot : C017AA	HMDP frais + Elution 12	03/06/2013	12 :45	Limpide	4070 MBq	110 mCi	5,3	100	98,63	Conforme
	HMDP frais + Elution 1	04/06/2013		Limpide	3774 MBq	102 mCi	5,3	100	98,90	Conforme
Lot : C017AA	HMDP frais + Elution 3	05/06/2013	8 :00	Limpide	7770 MBq	210 mCi	5,6	100	98,40	Conforme
	HMDP frais + Elution 5	06/06/2013		Limpide	7548 MBq	204 mCi	5	95,49	96,91	Conforme
Lot : C017AA	HMDP frais + Elution 5			Limpide	7363 MBq	199 mCi	5	97,17	97,80	Conforme
	HMDP frais + Elution 3	12/06/2013	8 :20	Limpide	8732 MBq	236 mCi	6,2	95	97,5	Conforme
Lot : C017AA	HMDP frais + Elution 3	10/07/2013	9 :00	Limpide	10619 MBq	287 mCi	6,5	x	99,7	Conforme
	HMDP frais + Elution 3		9 :00	Limpide	9842 MBq	266 mCi	6	x	99,5	Conforme
Lot : C017AA	HMDP frais + Elution 3	17/07/2013	10 :00	Limpide	10508 MBq	284 mCi	6	x	99,6	Conforme
	HMDP frais + Elution 3		10 :00	Limpide	9916 MBq	268 mCi	6	x	99,6	Conforme
Lot : C017AA	HMDP frais + Elution 5		8 :00	Limpide	6290 MBq	170 mCi	x	x	99	Conforme
Lot : C017AA Préparé le : 18/07/2013 Expire-le : Fév2014	HMDP congelé + Elution 5	24/08/2013	10 :00	Limpide	481 MBq	13 mCi	5	x	95,2	Conforme

QUATRIEME PARTIE : RESULTATS

Tableau 24. Résultats des contrôles de qualité de préparations au DMSA (RENOCIS®) :

RENOCIS- ^{99m} Tc (8 préparations)	Préparation	Date et heure de contrôle	Heure du contrôle	Aspect	Activité [100m Ci]	pH [2,3- 5,3]	PRC ≥ 95%		Résultats
							Activimètre	Gamma- caméra	
Lot : C017AA	DMSA frais + Elution	03/06/2013	12 :45	Limpide	1776 MBq 48 mCi	x	98,43	99,12	Conforme
Lot : C004DA									
Préparé le : 03/06/2013 Expire-le : 03/08/2013	DMSA Congelé + Elution	10/06/2013	10 :00	Limpide	111MBq 3 mCi	5, 3	97,35	98,74	Conforme
Lot : C004DA	DMSA frais + Elution		13 :00	Limpide	2553MBq 69 mCi	5	100	99,80	Conforme
Lot : C004DA									
Préparé le : 03/06/2013 Expire-le : 03/08/2013	DMSA Congelé P1 + Elution	17/06/2013	10:00	Limpide	481MBq 3 mCi	5	x	99,6	Conforme
Lot : C004DA	DMSA Congelé P2 + Elution		10:00	Limpide	481MBq 3 mCi	5	100	99,2	Conforme
Lot : C004DA	DMSA frais+ Elution		13:00	Limpide	2886 MBq 78 mCi	6,5	100	99,7	Non conforme
Lot : C004DA	DMSA frais + Elution	08/07/2013	9 :00	Limpide	2072 MBq 56 mCi	7	100	99,2	Non conforme
			13 :00	Limpide		7	x	99,3	Non conforme

QUATRIEME PARTIE : RESULTATS

Tableau 25. Résultats des contrôles de qualité de préparations au DTPA (PENTACIS®) :

PENTACIS- ^{99m} Tc (05 préparations)	Préparation	Date de contrôle	heure de contrôle	Aspect	Activité MBq	Activité [0,1- 54 mCi]	pH [4 -7,5]	PRC ≥ 95%		Résultats
								Activimétre	Gamma-caméra	
Lot : C002CA	DTPA frais + Elution 11		08 :00	Limpide			5	86,67	89,14	Non conforme
	DTPA (après 3h) + Elution11	03/06/2013	11:00	Limpide	2590 MBq	70 mCi	5	75,68	88,17	Non conforme
	DTPA (après 5h) + Elution11		12:45	Limpide			5	55,32	68,82	Non conforme
Lot : C004DA	DTPA frais + Elution11	10/06/2013	8 : 00	Limpide	2405 MBq	65 mCi	5	98,94	98,70	Conforme
	DTPA (après 4h) + Elution11		12 :37	Limpide			5,3	81,12	86,68	Non conforme
Lot : C004DA	DTPA frais + Elution11	17/06/2013	09:00	Limpide	2442 MBq	66 mCi	6,5	96,97	98,69	Conforme
	DTPA (3h) + Elution11		12 :00	Limpide			6,2	85,71	80,3	Non conforme
Lot : C003EA	DTPA frais + Elution 11	08/07/2013	9:00	Limpide	2220 MBq	60mCi	7,4	95,65	99,4	Conforme
	DTPA (3h) + Elution11		12 :00	Limpide			6	82,35	83,9	Non conforme
Lot : C003EA	DTPA frais + Elution 12	22/07/2013	9:00	Limpide	3367 MBq	91 mCi	5	95,67	95,1	Conforme

QUATRIEME PARTIE : RESULTATS

Tableau 26. Résultats des contrôles de qualité de préparations au MIBI (MON-MIBI®) :

MON MIBI - ^{99m} Tc	Préparation	Date de contrôle	heure de contrôle	Aspect	Activité [5,4 - 297,29 mCi]	pH [5-6]	PRC ≥ 90%		Résultats
							Activi- mètre	Gamma- caméra	
Lot : N1301002	MIBI frais + Elution 2 du Mardi	04/06/2013	11 :00	Limpide	7104 MBq	6	93,69	95,25	Conforme
	MIBI frais + Elution 8 du Samedi	15/06/2013	8 :00	Limpide	8695 MBq	6,8 -7- 7	97,56	94,52	Conforme ?

Tableau 27. Résultats des contrôles de qualité de préparations au MAA (PULMOCIS®) :

PULMOCIS - ^{99m} Tc	Préparation	Date de contrôle	heure de contrôle	Aspect	Activité [5,4 - 297,29 mCi]	pH [5-6]	PRC ≥ 95%		Résultats
							Activi- mètre	Gamma- caméra	
Lot : C011AA 19.06.2013 13.09.2013	PULMOCIS congelés + Elution	23/07/2013	10 :00	Opalescent Blanchâtre	296 MBq	5	73,68	84	Non conforme
	PULMOCIS congelés + Elution	24/07/2013	11 :00	Opalescent Blanchâtre	296MBq	7	x	76,9	Non conforme
	PULMOCIS frais+ Elution		11 :00	Opalescent Blanchâtre	8695 MBq	5,5	x	98,7	Conforme

QUATRIEME PARTIE : RESULTATS

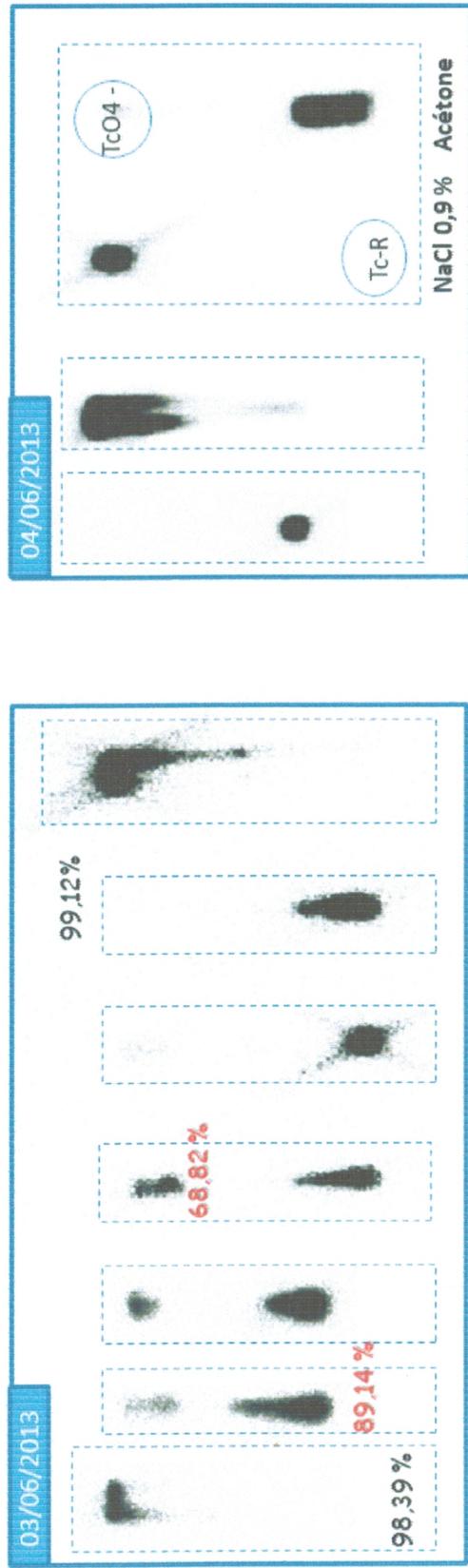
Tableau 28. Résultats des contrôles de qualité de préparations au HMPAO (CERETEC®) :

CERETEC - ^{99m} Tc	Préparation	Date de contrôle	Heure de contrôle	Aspect	Activité [13,5 - 27 mCi]	pH [9-9,8]	PRC ≥ 80%		Résultats
							Activi- mètre	Gamma- caméra	
Lot : 1416 Exp : déc 2013	CERTEC + Elution fraîche	16/06/2013	13 :00	limpide	1480 MBq 40 mCi	6,5	80,7	83,9	Conforme ?

Tableau 29. Résultats des contrôles de qualité de préparations au Tetrofosmine (MYOVIEW®) :

MYOVIEW - ^{99m} Tc	Préparation	Date de contrôle	Heure de contrôle	Aspect	Activité [40,54 mCi/ml, 4 à 8 ml]	pH [7,5-9]	PRC ≥ 90%		Résultats
							Activi- mètre	Gamma- caméra	
x	MYOVIEW + Elution	24/07/2013	10 :00	limpide	7400 MBq 200 mCi	8	x	92,2	Conforme

QUATRIEME PARTIE : RESULTATS



Elution 1 ; DTPA [t=0] , [t= 1h] , [t= 4h] ; Ostéocis ; DMSA ; Elution 2

Ostéocis ; Elution 2 ;

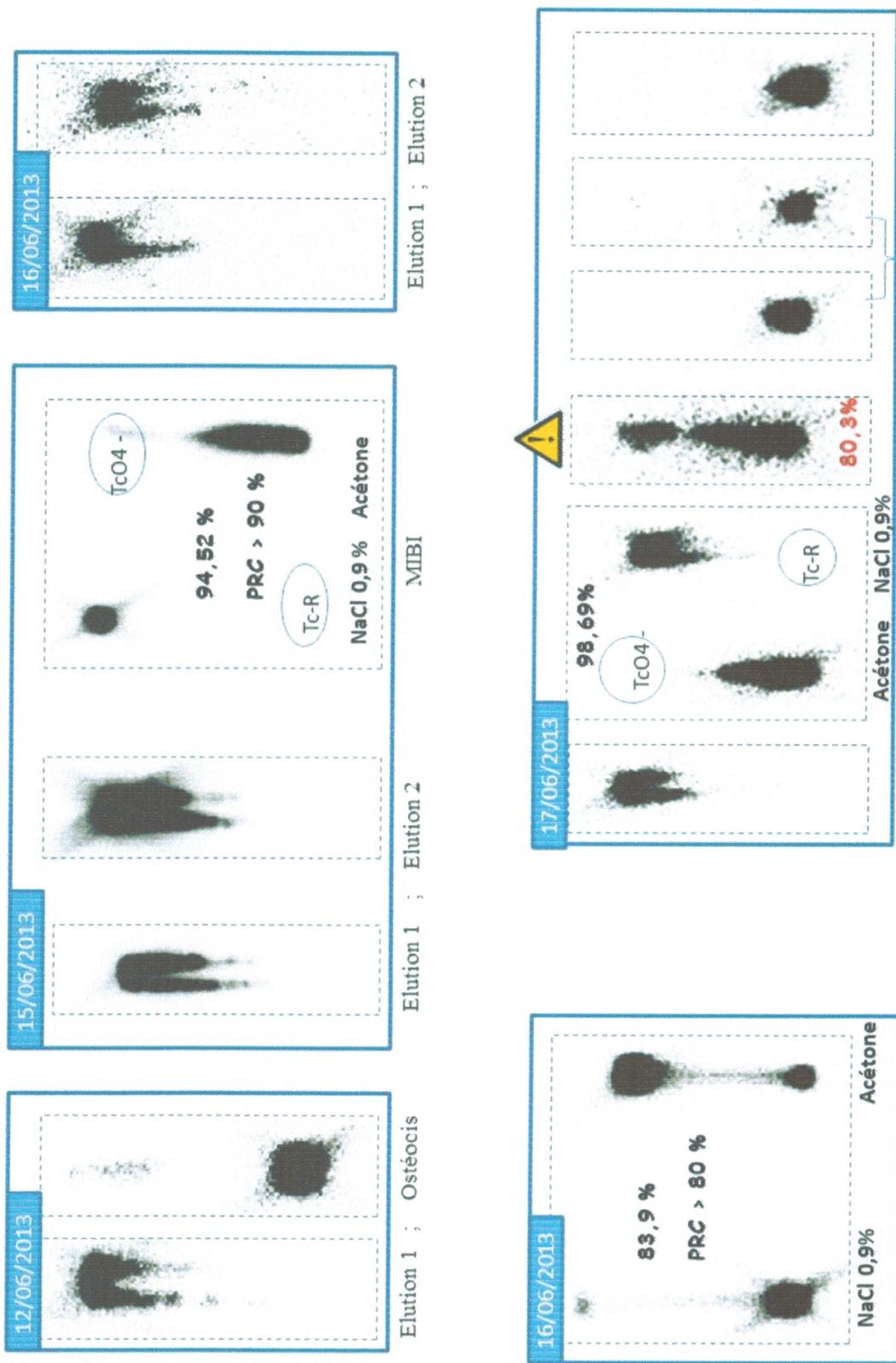
MIBI



Ostéocis ; Elution 1 Ostéocis P1 ; Ostéocis P2 Elution 1 ; Elution 2 Elution 1 DTPA [t=0], [t=4h] ; DMSA [Congelé , Frais]

Figure 58. Contrôle de la pureté radiochimique (PRC) au moyen de la gamma caméra Nucline™ au sein du service de médecine nucléaire de Tiemcen. (Sari Ali, 2013)

QUATRIEME PARTIE : RESULTATS



Cérétec
 Elution 1 : DTPA [t=0] , [t=4h] ; DMSA Congelé (P1,P2) , Frais
 Figure 59. Contrôle de la pureté radiochimique (PRC) au moyen de la gamma caméra *Nuciline*[™] au sein du service de médecine nucléaire de Tlemcen (2). (Sari Ali, 2013)

QUATRIEME PARTIE : RESULTATS



Figure 60. Acquisitions d'images scintigraphiques présentant des anomalies dues à une altération de marquage des préparations radiopharmaceutiques (PULMOCIS® et RENOCIS®).

QUATRIEME PARTIE : RESULTATS

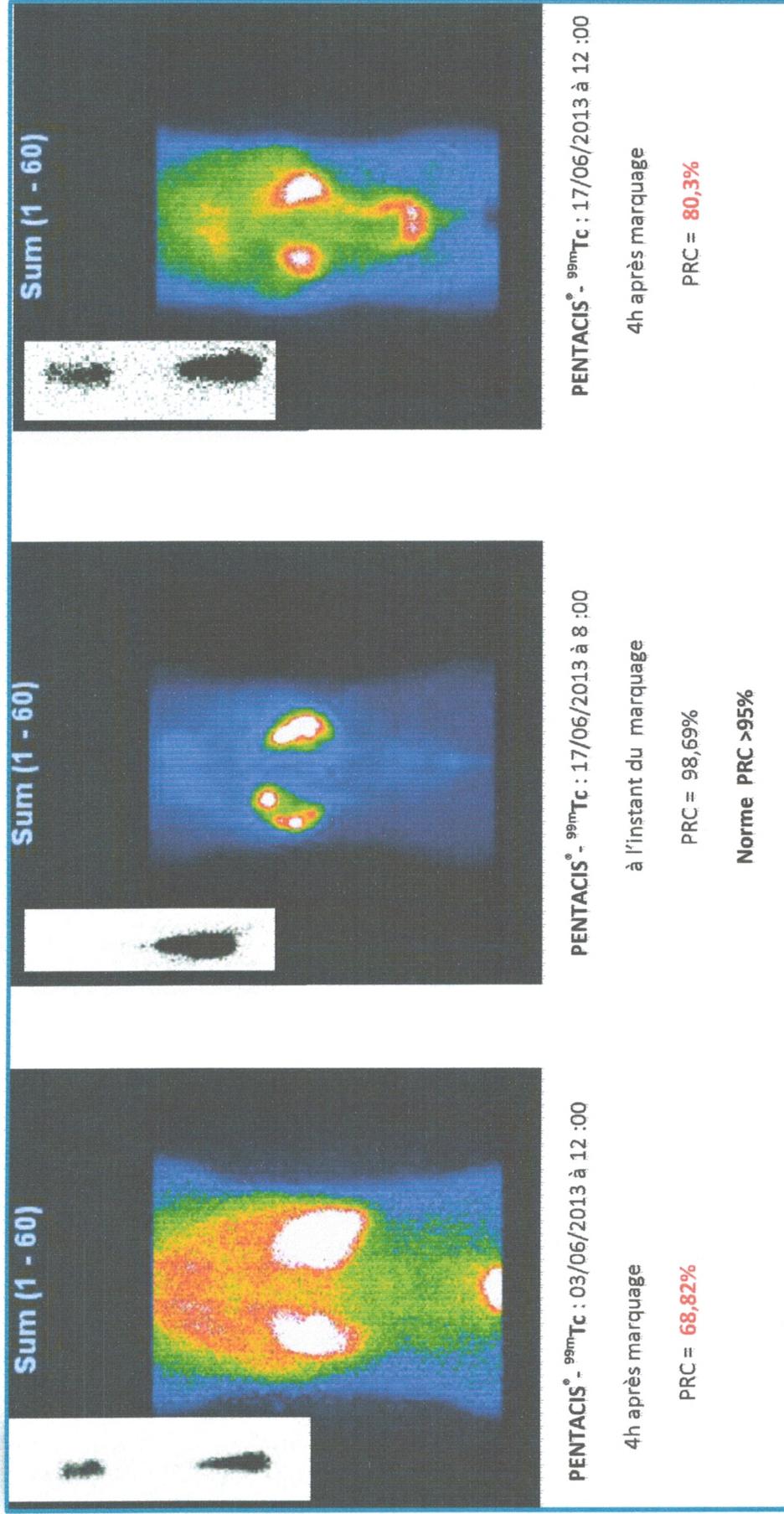


Figure 6.1. Images scintigraphiques rénales au PENTACIS[®] - ^{99m}Tc à différents temps de marquage de la préparation et comparaison avec la pureté radiochimique contrôlée.

QUATRIEME PARTIE : RESULTATS

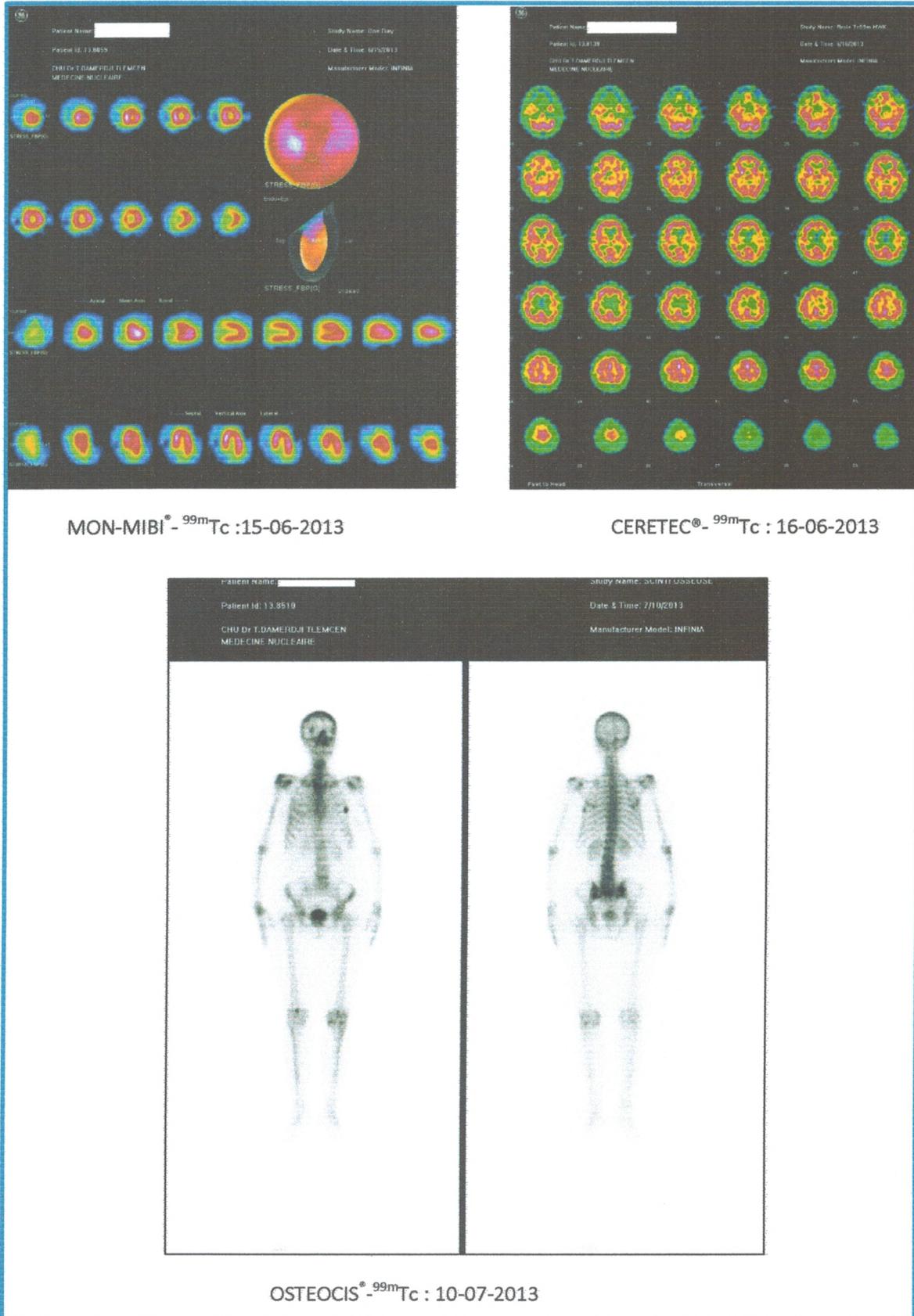


Figure 62. Acquisitions d'images scintigraphiques ne présentant pas d'anomalie particulière

II. Mise en place du contrôle de qualité des locaux et équipements

1. Unité de radiopharmacie, CHU Lariboisière

Les résultats de contrôles des locaux et équipements ont été collectés dans les tableaux 30, 31, 32.

Tableau 30. Contrôle microbiologique de surface au sein de l'unité de radiopharmacie- Lariboisière.

Locaux et équipements	SAS d'entrée Classe D (ISO8)	Local de préparation Classe D (ISO8)	Enceinte blindée Classe C (ISO 7)	SAS marquage Classe D (ISO8)	Local de marquage Classe C (ISO7)
Volume d'échantillonnage	1 m ³	1 m ³	1 m ³	1 m ³	1 m ³
Normes	< 200 UFC/m ³	< 200 UFC/m ³	< 100 UFC/m ³	< 200 UFC/m ³	< 100 UFC/m ³
16/12/2012	Non fait	15 UFC 1 filament	Non fait	Non fait	15 UFC 1 filament
<i>Conformité</i>	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Non conforme
13/02/2013	34 UFC 4 filaments	45 UFC 1 filament	<1	37 UFC	27 UFC 2 filaments
<i>Conformité</i>	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Non conforme
15/03/2013	27 UFC	63 UFC	<1	40 UFC	10 UFC
<i>Conformité</i>	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Non conforme

QUATRIEME PARTIE : RESULTATS

Tableau 31. Contrôle de l'aérobiocontamination au sein de l'unité de radiopharmacie Lariboisière.

Locaux et équipements	SAS d'entrée Classe D		Local de préparation Classe D				Enceinte blindée Classe C			SAS marquage Classe D		Local de marquage cellulaire Classe C			
	Sol	Paillasse	Guichet Trans-mural	Poignée de porte	Sol	Matériel	Intérieur vitre	Fond	Plan de travail	Gants	Sol	Meuble	Vitre plombée	Paillasse	Sol
Normes	≤ 50 UFC/gélose		≤ 50 UFC/gélose				≤ 25 UFC/gélose				≤ 50 UFC/gélose		≤ 25 UFC/gélose		
16/12/2012	24	2	1 UFC + Ifilmaent	15	25	1	<1	3	4	6	8	3	<1	1	3
<i>Conformité</i>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
13/02/2013	100	12	3	1	12	<1	<1	2	<1	9	7	1	3	1	5
<i>Conformité</i>	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
15/03/2013	24	3	3	31	25	17	2	2	<1	2	15	1	<1	2	12
<i>Conformité</i>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

QUATRIEME PARTIE : RESULTATS

Tableau 32. Contrôle particulier au sein de l'unité de radiopharmacie, Lariboisière.

Locaux et équipements	SAS d'entrée Classe D (ISO8)	Local de préparation Classe D (ISO8)	Enceinte blindée Classe C (ISO 7)	SAS marquage Classe D (ISO8)	Local de marquage Classe C (ISO7)
Nombre de points	1 point	4 points	1 point	1 point	3 points
Volume d'échantillonnage	2,83 l/mn	2,83 l/mn	28,3 l/mn	2,83 l/mn	28,3 l/mn
Etat d'occupation	Repos	Repos	Repos	Repos	Activité
Normes (Particules/m³)	3 520 000 29 000	3 520 000 29 000	352 000 2 900	3 520 000 29 000	352 000 2 900 3 520 000 29 000
16/12/2012	355 667 <i>ISO8</i>	5 666 <i>ISO8</i>	11 117 <i>ISO8</i>	197 667 <i>ISO 7</i>	585 926 <i>ISO 8</i>
<i>Conformité</i>	Conforme	Conforme	Non fait	Conforme	Non conforme
13/02/2013	473 667 <i>ISO8</i>	11 500 <i>ISO8</i>	11 732 <i>ISO 7</i>	153 667 <i>ISO 7</i>	1 218 061 <i>ISO 8</i>
<i>Conformité</i>	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Non conforme
15/03/2013	731 333 <i>ISO8</i>	9 667 <i>ISO 8</i>	2 350 <i>ISO 7</i>	630 000 <i>ISO 7</i>	295 385 <i>ISO 8</i>
<i>Conformité</i>	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Non conforme

QUATRIEME PARTIE : RESULTATS

2. Service de médecine nucléaire Dr.T.Damerdji (Tlemcen, Algérie) :

Les résultats obtenus sont présentés sous forme de tableaux 33-34, et figure 63:

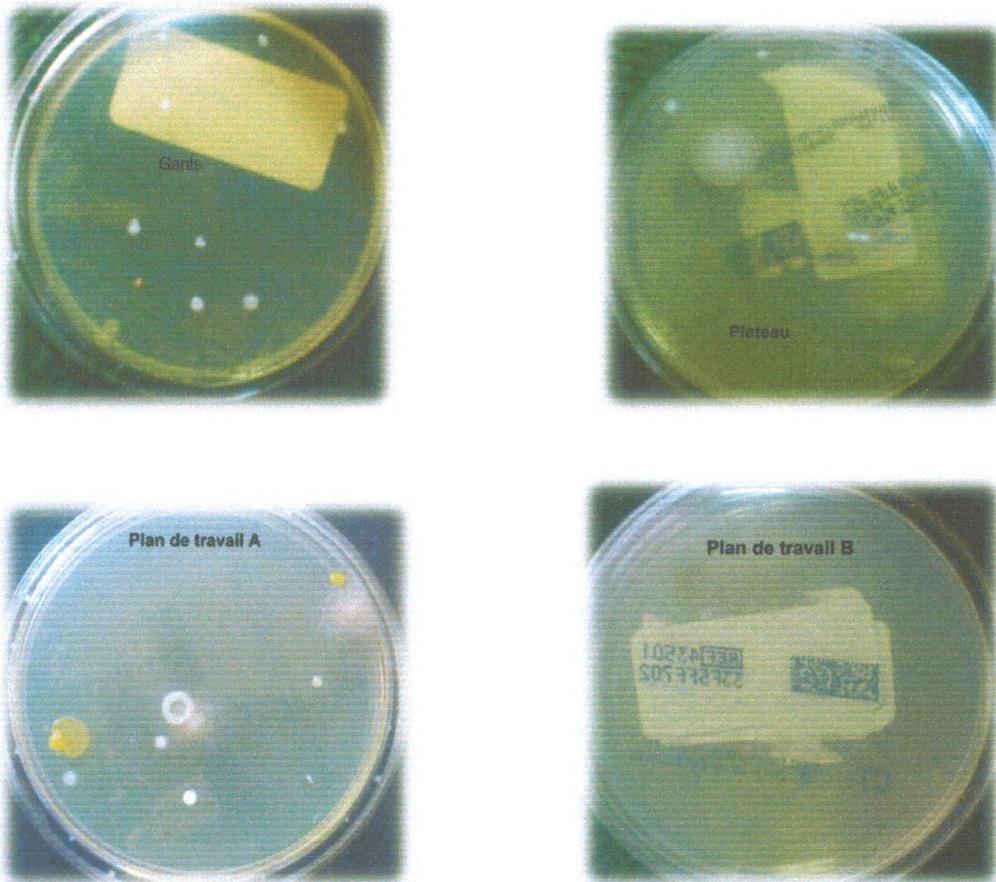
Tableau 33. Dénombrement des colonies (UFC/ 25cm²) lors des prélèvements réalisés dans l'enceinte blindée (12/ 05 / 2013)

Enceinte blindée moyenne énergie (service de médecine nucléaire Tlemcen)				
<i>Recommandation SoFRa</i>	Gant Droit (5 doigts)	Plateau	Plan de travail A	Plan de travail B
Classe C (ISO8)	/	≤ 25UFC/boite	≤ 25UFC/boite	≤ 25UFC/boite
Absence de moisissures et germes pathogène				
Avant bionettoyage				
UFC/ 25 cm²	9	8	12	< 1
Moisissures	Absence	1	2	Absence
Après bionettoyage				
UFC/ 25 cm²	< 1	< 1	< 1	< 1
Moisissures	Absence	Absence	Absence	Absence

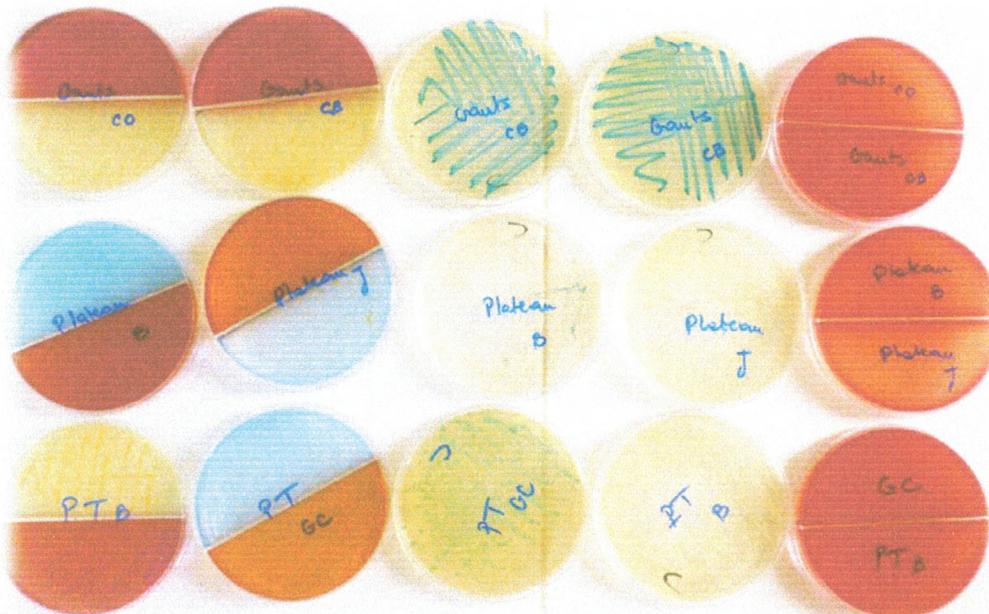
Tableau 34. Identification des germes retrouvés lors des prélèvements réalisés dans l'enceinte blindée avant bionettoyage (CHU Tlemcen)

Enceinte blindée moyenne énergie (service de médecine nucléaire Tlemcen)				
<i>Résultats le 12/ 05 / 2013</i>	Gant Droit (5 doigts)	Plateau	Plan de travail A	Plan de travail B
UFC/25 cm²	<i>Entérocoques</i>	<i>Staph.aureus</i>	<i>Staph aureus</i> <i>E.coli</i>	/
Moisissures	/	Non pathogène	Non pathogène	/

QUATRIEME PARTIE : RESULTATS



Dénombrement des germes. Boite de gélose contact Bio-mérieux®



Identification des germes. Laboratoire d'analyse Dr.Benhamidat 12/05/2013

Figure 63. Résultats des contrôle microbiologique de surface (Enceinte blindée- Chu TLEMEN)

Chapitre III : DISCUSSION

L'administration d'un produit radiopharmaceutique est conditionnée par des exigences en termes de qualité. Il s'agit essentiellement de contrôles physico-chimiques de type : détermination de l'activité, stabilité chimique, pureté et intégrité d'une formulation. Ce sont généralement des contrôles libérateurs permettant de valider la conformité des préparations.

La modification de la biodistribution peut être due à divers facteurs, qui sont classés en 5 catégories (Vallabhajosula, Kileen, & R.Osborne, 2010): altération des préparations, erreurs dans les procédures d'administration ; états physiopathologique du patient ; antécédents chirurgicaux, radiothérapies ou dialyses; interactions médicamenteuses. Cependant, l'altération des préparations représente la principale cause, ce qui a suscité l'intérêt de notre étude

Les procédures de contrôle qualité des médicaments radiopharmaceutiques (MRP) pratiquées en routine dans l'unité de radiopharmacie de Lariboisière, s'est révélée facile à reproduire au sein du service de Médecine Nucléaire de Tlemcen. En effet, la plupart de ces contrôles (aspect, volume, pH, mesure de l'activité) ne nécessitent pas de grand appareillage. Seule une difficulté d'ordre technique a conduit au développement d'une méthode alternative¹ pour le contrôle de la pureté radiochimique (PRC). Ce dernier contrôle fait appel à la technique chromatographique sur couche mince (CCM), qui permet d'identifier le taux d'impuretés radiochimiques responsable d'artéfacts. La lecture et la quantification de la radioactivité sur les plaques de CCM ne peuvent se faire qu'avec un appareillage validé.

Cette technique CCM peut présenter des erreurs lors de son exécution. Une erreur technique s'est produite une fois à Tlemcen. Elle peut être due 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)

Les résultats obtenus lors des contrôles des éluats de ^{99m}Tc dans les deux sites, se sont révélés toujours conformes aux recommandations des RCP du générateur. Tous les paramètres étudiés répondent aux normes. L'obtention récurrente de résultats optimaux à Lariboisière ont

¹ Méthode encore utilisée en France, lors d'une panne du radiochromatographe.

permis au radiopharmacien de fixer une périodicité et de limiter les contrôles aux premières éluions.

Les résultats des contrôles de la PRC démontrent une conformité des préparations radiopharmaceutiques, dans les deux sites. Aucune anomalie n'a été détectée au niveau des images scintigraphiques réalisées par des préparations de types : **OSTEOCIS[®] - ^{99m}Tc**, **CERETEC[®] - ^{99m}Tc**, **LYOMAA[®] - ^{99m}Tc**, **MYOVIEW[®] - ^{99m}Tc**, **NANOCOLL[®] - ^{99m}Tc**, **NANOCIS[®] - ^{99m}Tc**, **MON-MIBI[®] - ^{99m}Tc**.

Le choix du générateur dépend de la répartition hebdomadaire et quotidienne des besoins du service en ^{99m}Tc. L'activité totale nécessaire pour une semaine de travail donne une première orientation (Barbier Y, 2009).

Deux cas de figures se présentent à nous : un seul générateur de haute activité de 20 GBq utilisé dans le service de médecine nucléaire de Tlemcen couvre largement les besoins de la semaine. Contrairement, Lariboisière opte pour deux générateurs de moindre activité (4 - 6 à 8 GBq), de façon à ce que la somme des activités des deux générateurs donne des valeurs constantes au cours de la semaine.

Bien que les recommandations orientent le choix vers des générateurs d'activité minimale pour des raisons de radioprotection (Galy G, 2012) , leur disponibilité et leur production non-locale justifient l'organisation retenue à Tlemcen.

L'activité maximale du ^{99m}Tc est obtenue au bout de 23 h (t_M) d'éluion mais il est préférable d'éluier deux fois par jour à 2 heures d'intervalle pour un gain de 19% d'activité de ^{99m}Tc en une semaine (Galy G, 2012). De plus l'activité spécifique est d'autant plus grande que le temps d'intervalle est court (Galy G, 2012); (Barbier Y, 2009).

Par ailleurs, lorsque la précédente éluion dépasse les 48 heures (cas des week-ends et des jours fériés), la production importante du technétium 99 de longue période entre en compétition lors du marquage, sans gêner pour autant la détection du ^{99m}Tc (Le Foulgoq, 1998). De plus le rendement d'éluion est nettement inférieur à un (Galy G, 2012). Ce dernier se révèle un bon indicateur de qualité du générateur.

L'analyse des résultats montre qu'aucune anomalie n'a été détectée au niveau de l'aspect et du pH des solutions, à l'exception de quelques cas (2/7) rencontrés lors du contrôle du **RENOCIS[®] - ^{99m}Tc** au niveau du service de Médecine Nucléaire de Tlemcen. Il s'agit de

solutions présentant un pH alcalin qui a provoqué la formation de complexes autre que la forme trivalente DMSA III définie par le kit RENOCIS® à pH 2,5 (RCP). L'origine de cette alcalinité peut être due à une altération du marquage, une anomalie de conservation ou une contamination microbiologique. Cette altération s'est traduite par une hyperfixation extra-rénale (osseuse) observée à l'imagerie scintigraphique, ce qui semble être en relation avec la formation de complexes DMSA V.

Les conditions de préparation tels que le pH et l'agent réducteur influencent le radiomarquage du DMSA, notamment par la formation de complexes, et par conséquent sa biodistribution. Actuellement cinq types de complexes ont été mis en évidence (I. Benkovsky', 2010) Ceux formés en milieu acide ont une affinité rénale (Garin.E.H, 2007) alors que ceux formés en milieu alcalin sont destinés à l'exploration du carcinome médullaire primaire des glandes thyroïdiennes et différents types de métastases (Balci.T.A., 2006)

Nous avons constaté qu'un ajout excessif de pertechnétate ^{99m}Tc de sodium était pratiqué lors du marquage du CERETEC® et du PENTACIS®, dans le but de réaliser plus de doses patients. Ceci peut influencer sur la qualité du marquage. A l'inverse, des quantités insuffisantes d'éluat ont été utilisés pour marquer le RENOCIS®, notamment pour les préparations réalisées à partir de trousse fractionnées.

Selon la littérature, l'ajout excessif de pertechnétate ^{99m}Tc de sodium peut conduire à des quantités inacceptables de résidus de pertechnétate ^{99m}Tc libre n'ayant pas réagi avec l'agent réducteur ; ou à des phénomènes d'oxydation des ions stanneux par les oxydants se trouvant dans l'éluat (Ponto.J.A, 2004). En effet, le technétium sous sa forme oxydée +VII dans l'éluat est d'abord réduit avant la chélation (A.Dumont, 2000). Les trousse contenant une faible quantité d'agent réducteur sont l'examétazine (CERETEC) et le mertiatide (MAG 3).

La plupart des préparations radiopharmaceutiques présentent une stabilité chimique de 8 à 12 heures en moyenne. Cependant, le CERETEC®- ^{99m}Tc est une préparation très instable (30 minutes), d'où l'avantage de la rapidité du développement de la CCM pour la libération du produit.

Quant au PENTACIS®- ^{99m}Tc , sa stabilité est de 4 heures. Dans ce contexte, des contrôles de PRC ont été effectués au sein du service de médecine nucléaire de Tlemcen juste après le marquage puis à la fin des administrations ; des anomalies significatives de marquage ont été révélées après une période de 3 à 4 heures de conservation. Ceci est probablement du soit à

l'instabilité de ces préparations, soit au long entreposage à plus de 20 °C au lieu d'une T° entre 2 et 8°C exigée dans les RCP. L'altération de marquage s'est traduite par une incidence sur les images scintigraphiques réalisées à la fin de la matinée.

Le **fractionnement** du contenu des flacons de certaines trousse de MRP (**RENOCIS**[®], **PULMOCIS**[®] et **OSTEOCIS**[®]) est pratiqué à Tlemcen afin d'optimiser leur utilisation sur un plan économique et dans l'organisation des examens. C'est une préparation, qui consiste en une dissolution du lyophilisat du flacon avec du NaCl 0,9 % suivie d'une répartition de la solution dans des seringues qui sont ensuite congelées. Le délai de péremption a été défini à 2 mois, 3 mois et 6 mois, respectivement pour chaque préparation.

Cette pratique ne traduit pas d'anomalie particulière au niveau des images scintigraphiques pour les préparations réalisées à partir de trousse d'**OSTEOCIS**[®] et de **RENOCIS**[®] fractionnées. A l'inverse, la préparation de **PULMOCIS**[®] à partir d'une trousse fractionnée présente une différence de PRC remarquable par rapport à une préparation réalisée à partir d'une trousse de **PULMOCIS**[®] non fractionnée. Ceci se traduit par un bruit de fond important lors des images scintigraphiques.

Bien que le fractionnement permette de répondre aux demandes ponctuelles des cliniciens sans engendrer de surcoût, sa mise en place nécessite une étude de la stabilité de ces préparations au cours du temps. Cette méthode de fractionnement est de moins en moins utilisée en France (Malzac.D, Coureti, Suquet.J, & Rossi.M., 1997) Une réorganisation du planning avec un regroupement des examens identiques sur une même journée est désormais plutôt pratiquée.

La connaissance de la forme chimique du produit facilite le choix de la phase stationnaire ainsi que de la phase mobile, en particulier si le produit marqué présente des propriétés lipophiles ou hydrophiles. Les phases stationnaires utilisées dans notre étude sont l'ITLC-SG pour les composés non polaires et l'ITLC-SA pour les composés polaires.

La commercialisation des bandelettes ITLC-SG Pall a été arrêtée en 2009 pour être reprise qu'en 2013 par le laboratoire Varian. Les phases stationnaires ITLC sont intéressantes par rapport aux autres supports chromatographiques (papiers Whatman 1, whatman 31ET...) de par leur propriété de temps de migration nettement plus courts (F.Rinaldi, 2013).

En ce qui concerne le sestamibi (**MON-MIBI**[®]), la phase stationnaire proposée par les RCP (oxyde d'aluminium), donne les meilleurs PRC. Cette plaque est livrée dans le kit **STAMICIS**[®].

Concernant le système de comptage de la radioactivité, le radiochromatographe est l'outil parfaitement adapté à la lecture de ces plaques, présentant une très haute résolution spatiale (5 mm pour le ^{99m}Tc pour le Mini Gita, Raytest[®]) et une grande sensibilité (1,5 à 5 % pour le ^{99m}Tc) ; sans parler des logiciels fournis qui permettent le traitement des données ainsi que le stockage informatique des résultats.

A défaut, d'autres systèmes de comptage de la radioactivité peuvent être utilisés, soit les compteurs puits gamma des laboratoires RIA ou l'activimètre de la cellule blindée de préparation ou encore le cristal d'une gamma caméra (C. Colombet, 1999). Ce dernier système s'avère être une bonne alternative, mais nécessite une immobilisation de la caméra pendant un temps relativement long (15 min.), ce qui peut poser des problèmes d'organisation.

Une analyse statistique nous a permis de comparer la sensibilité de trois systèmes de comptage : le radiochromatographe Mini-Gita Raytest[®], l'activimètre MEDI-404[®] et la gamma caméra MEDISO[®]. Les résultats obtenus ne présentent pas de différences significatives. Cependant, l'activimètre reste l'appareil de moindre sensibilité, surestimant les mesures surtout dans le cas où le bruit de fond est important. Il est à noter que le seuil de lecture du radiochromatographe de 10 Bq est 100 fois inférieur à celui de l'activimètre qui est de 1000 Bq.

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. Toutefois, la maîtrise de la bio-contamination se révèle compliquée du fait des exigences nécessaires pour assurer le confinement de la radioactivité et la radioprotection de l'environnement (locaux en

QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION

dépression) qui sont parfois difficilement compatibles avec les recommandations préconisées par les BPP. (C.Duez, 2009) ; (D.Bruel, 2011).

Différents contrôles sont effectués en routine au sein de l'unité de radiopharmacie de Lariboisière : contrôles microbiologiques de surface sur gélose contact (mensuels) ; contrôles d'aérobiocontamination par prélèvement d'air et impaction sur géloses (trimestriels) ; comptages particulaires (trimestriels) ; contrôles des pressions (quotidiens).

Tous les locaux et équipements se sont révélés être conformes à la réglementation en vigueur, mise à part la qualité particulière du local de marquages cellulaires radioisotopiques pour lequel des actions correctives ont été mises en place. Notamment, les filtres absolus du système de traitement d'air ont été remplacés, ce qui a amélioré la qualité de l'air.

L'enceinte blindée de moyenne énergie doit assurer au minimum un environnement de classe C selon les recommandations de la SoFRa. Lors de la réalisation du contrôle microbiologique, avant-bionettoyage, au sein de l'enceinte se trouvant dans le laboratoire chaud du service de médecine nucléaire de Tlemcen, le dénombrement des germes a été conforme aux recommandations des BPP. Par ailleurs, la présence de germes pathogènes responsables d'infections nosocomiales tels que *le Staph.aureus*, *les entérocoques* et *E.coli* ainsi que les éléments filamenteux, a suscité notre intérêt à réviser les procédures de bionettoyage. Un nouveau protocole a été élaboré en s'appuyant sur l'étude réalisée sur les procédures d'hygiène en enceinte blindée par le service pharmaceutique de Lyon (E. Levigoureux, 2012). Notre protocole a ensuite été validé par des contrôles microbiologiques.

La réalisation des contrôles microbiologiques en radiopharmacie nécessite une collaboration étroite avec l'équipe du service de bactériologie pour assurer le traitement des géloses prélevées.

CONCLUSION

CONCLUSION

Au terme de cette étude concernant le contrôle de qualité en radiopharmacie, nous avons tenté d'appliquer les contrôles de routine (aspect, volume, pH, activité, PRC) sur les préparations radiopharmaceutiques technétées à visée diagnostique ainsi que sur l'enceinte blindée (contrôle microbiologique de surface) au sein du service de Médecine Nucléaire de Tlemcen. Tenant compte des bonnes pratiques de préparation, de la pharmacopée et des recommandations en vigueur, nous avons pris comme référence la démarche qualité de l'unité de radiopharmacie de Lariboisière.

Ces contrôles nous ont permis de vérifier les préparations radiopharmaceutiques et de démontrer l'influence significative de leur qualité sur l'interprétation des images scintigraphiques. Le PENTACIS[®]-^{99m}Tc en est l'exemple le plus marquant, illustrant ainsi l'importance de la bonne conservation de ces préparations après marquage.

Concernant l'enceinte blindée, la mise en place d'une procédure d'hygiène rigoureuse, a permis d'améliorer la qualité microbiologique de surface. Toutefois, la surveillance particulière et microbiologique de l'air des locaux ainsi que celle des équipements est indispensable au maintien de la qualité requise. Le radiopharmacien doit donc avoir conscience de son rôle déterminant dans la mise en œuvre des contrôles de qualité.

En Algérie, la Médecine Nucléaire a connu un développement remarquable au cours de ces dernières années. De même, plusieurs centres de Médecine Nucléaire ont été créés. Cinq services sont implantés dans des structures hospitalières et quatre unités privées sont dénombrées. Cependant, aucun centre ne dispose de pharmacien ou de préparateur possédant une double compétence pharmaceutique et radioisotopique. L'insuffisance juridique dans ce domaine au niveau national, nous invite à projeter dans l'avenir immédiat la formation de radiopharmacien nécessaire pour sécuriser le circuit des MRP et garantir leur bon usage au sein du service de Médecine Nucléaire.

Pour assurer la continuité de ce travail, ce système de contrôle doit être pérennisé afin d'identifier régulièrement les points critiques et rectifier les dérives éventuelles. Ainsi, nous avons établi un certain nombre de recommandations:

- Renforcer la traçabilité du circuit des MRP (archivage et étiquetage) depuis leur acquisition jusqu'à leur élimination.
- Veiller au mode de conservation des préparations radiopharmaceutiques conformément au RCP.
- Limiter l'utilisation des préparations fractionnées.

CONCLUSION

- Respecter les doses d'activité à ajouter lors des préparations radiopharmaceutiques conformément au RCP.
- Valider les préparations radiopharmaceutiques avant chaque administration par la réalisation des contrôles de qualité.
- Mise en conformité des locaux et équipements dans la mesure du possible (système de dépression, renouvellement horaire...)
- Surveillance continue de la contamination des locaux et équipements.
- Veiller à l'application rigoureuse des procédures d'hygiène.
- Changement quotidien du champ stérile dans l'enceinte blindée.
- Respecter les mesures de radioprotection.

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

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Les différents types de générateur	20
Tableau 2. Durée d'archivage pour chaque type de documents en radiopharmacie (SFPC, 2000).....	33
Tableau 3. Enumération des matières radioactives utilisées en médecine nucléaire (AIEA, 2005).....	37
Tableau 4. Les limites d'expositions radioactives des colis radioactifs excepté et de type A (CNRS, 2007).....	38
Tableau 5. Les différents types de contrôle de qualité réalisés en radiopharmacie	40
Tableau 6. Classification des déchets radioactifs français en fonction de leur mode de gestion (ANDRA, 2013)	53
Tableau 7. Classification des locaux et équipements en zone d'atmosphère contrôlée en radiopharmacie.	64
Tableau 8. Performance à atteindre dans les zones à risque des établissements de santé selon la norme NF S 90 351.	70
Tableau 9. Classification de la propreté particulière de l'air selon la norme ISO 14 644-1 et les BPP - chapitre 6 - préparation des médicaments stériles.	71
Tableau 10. Recommandations pour le contrôle de l'aérobiocontamination des locaux et équipements (SoFRa)	73
Tableau 11. Recommandations pour la surveillance microbiologique des zones d'atmosphère contrôlée en activité	73
Tableau 12. Recommandations pour la surveillance microbiologique des surfaces des locaux et équipements en radiopharmacie. (SoFRa)	75
Tableau 13. Périodicité du contrôle de qualité des médicaments radiopharmaceutiques utilisés en radiopharmacie – CHU Lariboisière.....	81
Tableau 14. Comparaison des résultats de contrôle de la PRC par deux systèmes de comptage, Activimètre Vs Radiochromatographe (Radiopharmacie - CHU Lariboisière).....	104
Tableau 15. Résultats des contrôles de qualité des éluats de ^{99m} Tc(Radiopharmacie - CHU Lariboisière)	105
Tableau 16. Résultats des contrôles de qualité du LYOMAA [®] . (Radiopharmacie - CHU Lariboisière).	105
Tableau 17. Résultats des contrôles de qualité de l'OSTEOCIS [®] . (Radiopharmacie - CHU Lariboisière).	106
Tableau 18. Résultats des contrôles de qualité du CERETEC [®] . (Radiopharmacie - CHU Lariboisière).	106

Tableau 19. Résultats des contrôles de qualité du NANOCOLL® et NANOCIS®. (Radiopharmacie - CHU Lariboisière)	107
Tableau 20. Résultats des contrôles de qualité du MYOVIEW®. (Radiopharmacie - CHU Lariboisière)	108
Tableau 21. Comparaison des résultats de contrôle de la PRC : Activimètre Vs Gamma Caméra (CHU TLEMEN)	110
Tableau 22. Résultats des contrôles de qualité des éluats de ^{99m} Tc (CHU TLEMEN)	111
Tableau 23. Résultats des contrôles de qualité de préparations au HMDP (OSTEOCIS®)	112
Tableau 24. Résultats des contrôles de qualité de préparations au DMSA (RENOCIS®)	113
Tableau 25. Résultats des contrôles de qualité de préparations au DTPA (PENTACIS®) ...	114
Tableau 26. Résultats des contrôles de qualité de préparations au MIBI (MON-MIBI®) ...	115
Tableau 27. Résultats des contrôles de qualité de préparations au MAA (PULMOCIS®) ...	115
Tableau 28. Résultats des contrôles de qualité de préparations au HMPAO (CERETEC®) ..	116
Tableau 29. Résultats des contrôles de qualité de préparations au Tetrofosmine (MYOVIEW®) :	116
Tableau 30. Contrôle microbiologique de surface au sein de l'unité de radiopharmacie-CHU Lariboisière.....	122
Tableau 31. Contrôle de l'aérobiocontamination au sein de l'unité de radiopharmacie- CHU Lariboisière.....	123
Tableau 32. Contrôle particulière au sein de l'unité de radiopharmacie –CHU Lariboisière.	124
Tableau 33. Dénombrement des colonies (UFC/ 25cm ²) lors des prélèvements réalisés dans l'enceinte blindée (12/ 05 / 2013)(CHU Tlemcen)	125
Tableau 34. Identification des germes retrouvés lors des prélèvements réalisés dans l'enceinte blindée avant bionettoyage (CHU Tlemcen).....	125

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Différents types de rayonnements radioactifs (gamma, alpha, bêta et rayons X).	8
Figure 2 : Parcours des rayonnements ionisants à travers la matière.	8
Figure 3 : Cas d'une filiation pour laquelle la période de l'élément père est plus longue que celle de l'élément fils générateur « vache laitière » (a) ; et cas d'une filiation pour laquelle la période de l'élément père est beaucoup plus longue que celle de l'élément fils (b).	13
Figure 4 : Médicament radiopharmaceutique (cas d'un marquage d'une molécule vectrice)...	18
Figure 5 : .Classification des produits radiopharmaceutiques.....	19
Figure 6 : Trousses, molécules froides.	20
Figure 7 : Générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Elumatic III Cis Bio).....	21
Figure 8 : Schéma du générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ (IAEA, 2008).	21
Figure 9 : Cinétique de l'activité de ^{99}Mo et de l'activité du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dans la colonne du générateur (Galy G, 2012).	22
Figure 10 : Schéma de désintégration du molybdène-99.	22
Figure 11 : Evolution de l'activité spécifique dans la colonne et dans l'éluat (Galy G, 2012).	22
Figure 12 : Précurseur (Yttrium-90).....	23
Figure 13 : Différentes formes galéniques des MRP (Bruel & Rizzo-Padoin, 2012).	24
Figure 14 : Critère de choix du MRP (Sari Ali, 2013).	25
Figure 15 : Les MRP à usage diagnostique (émetteur γ) (Zimmermann, 2006).	26
Figure 16 : Les MRP à usage thérapeutiques (émetteur β^-) (Zimmermann, 2006).	27
Figure 17 : Schéma du circuit des MRP au sein du service de Médecine Nucléaire (Galy G, 2012).	28
Figure 18 : Etiquette d'une préparation radiopharmaceutique OSTEOCIS®- $^{99\text{m}}\text{Tc}$	32
Figure 19 : Schéma d'un colis radioactif (Gabriel MEYER, ASN, 2013).	35
Figure 20 : Les différents types de colis radioactif (Gabriel MEYER, ASN, 2013).	35
Figure 21 : Etiquettes de la catégorie I-BLANCHE, II-JAUNE, III-JAUNE respectivement (AIEA, 2005).	36
Figure 22 : Marquage d'un colis radioactif (Gabriel MEYER, ASN, 2013).	37
Figure 23 : Contrôle du volume de l'éluat du $^{99\text{m}}\text{Tc}$	42
Figure 24 : Contrôle du caractère organoleptique	42
Figure 25 : Contrôle par filtration sur membrane.	42

Figure 26 : Identification du spectre du ^{99m}Tc	43
Figure 27 : Contrôle de la pureté chimique.....	46
Figure 28 : Contrôle des déchets radioactifs solides au CHU Avicenne (AP-HP) ; Paris, France.....	57
Figure 29 : Contrôle des déchets radioactifs solide de période très courte au sein d'une radiopharmacie.....	58
Figure 30 : Tri des déchets solides au sein d'une radiopharmacie (Galy G, 2012).....	58
Figure 31 : Locaux de radiopharmacie du service de Médecine Nucléaire, Lariboisière (Paris, France). (Sari Ali, MARS 2013).	62
Figure 32 : Enceinte blindée de moyenne énergie (^{99m}Tc).....	63
Figure 33 : Hotte à flux d'air laminaire « HFAL ».....	63
Figure 34 : Doses équivalentes, doses efficaces et débits d'équivalent de dose permettant d'établir le zonage radiologique.....	65
Figure 35 : Taille des particules en suspension dans l'air.....	66
Figure 36 : Concentration particulaire au cours du temps lors du retour au repos.....	72
Figure 37 : Dosimètre d'ambiance.....	74
Figure 38 : Contaminamètre LB122®(BERTHOLD) (Sari Ali, 2013).	75
Figure 39 : Processus de la démarche qualité du circuit des MRP au sein de l'unité de radiopharmacie Lariboisière. (Sari Ali, 2013).	80
Figure 40 : Etapes de CCM au sein de la radiopharmacie du CHU Lariboisière (Sari Ali, 2013).....	85
Figure 41 : Mode opératoire du contrôle de la pureté radiochimique par méthode CCM.	86
Figure 42 : Différent moyen de détection de radioactivité des plaques chromatographique. ..	86
Figure 43 . Matériel nécessaire à la réalisation du contrôle de la pureté radiochimique (CHU Lariboisière) (Sari Ali, 2013).	87
Figure 44 : Révélation de la PRC sur ITLC CERETEC®.	90
Figure 45 : Révélation de la PRC sur ITLC-SG (MON-MIBI®)	90
Figure 46 : Comptage de la radioactivité des ITLC ® à l'activimètre MEDI-404. (Service de Médecine Nucléaire CHU Tlemcen) (Sari Ali, 2013).....	91
Figure 47 : Comptage de la radioactivité des ITLC® par γ -Caméra <i>Nucline</i> Tm SPIRITIT, CHU Tlemcen (Sari Ali, 2013).....	92
Figure 48 : Etape de qualifications des locaux de radiopharmacie (Sari Ali, 2013).....	93
Figure 49 : Zonage radiologique (dose efficace) dans le service de Médecine Nucléaire, CHU Lariboisière.....	95

Figure 50 : Classification des locaux et équipements de radiopharmacie, CHU Lariboisière (Sari Ali, 2013).....	96
Figure 51 : Pression différentielle des locaux et équipements de radiopharmacie, CHU Lariboisière (Sari Ali, 2013).	96
Figure 52 : Taux de renouvellement de l'air fixé pour les locaux et équipements de radiopharmacie, CHU Lariboisière (Sari Ali, 2013).	96
Figure 53 : Points de prélèvement du comptage particulaire. CHU Lariboisière) (Sari Ali, 2013).....	97
Figure 54 : Compteur particulaire	98
Figure 55 : Points de prélèvement du contrôle de l'aérobiocontamination, CHU Lariboisière (Sari Ali, 2013).....	99
Figure 56 : Biocollecteur SAMPL'AIR® (Sari Ali, 2013).	100
Figure 57 : Contrôle microbiologique de surface par méthode d'empreinte sur gélose (Boîte contact et applicateur Biomérieux®) (Sari Ali, 2013).	101
Figure 58 : Réalisation du contrôle microbiologique de surface dans l'enceinte blindée du service de Médecine Nucléaire de Tlemcen.....	103
Figure 59 : Contrôle de la pureté radiochimique (PRC) au moyen de la γ -caméra <i>Nucline</i> [™] au sein du service de Médecine Nucléaire de Tlemcen (1).(Sari Ali, 2013).	117
Figure 60 : Contrôle de la pureté radiochimique (PRC) au moyen de la γ -caméra <i>Nucline</i> [™] au sein du service de Médecine Nucléaire de Tlemcen (2). (Sari Ali, 2013)	118
Figure 61 : Acquisitions d'images scintigraphiques présentant des anomalies dues à une altération de marquage des préparations radiopharmaceutiques (PULMOCIS® et RENOCIS®).	119
Figure 62 : Images scintigraphiques rénales au PENTACIS®- ^{99m} Tc à différents temps de marquage de la préparation et comparaison avec la pureté radiochimique contrôlée.....	120
Figure 63 : Acquisitions d'images scintigraphiques ne présentant pas d'anomalie particulière.	121
Figure 64 : Résultats des contrôles microbiologiques de surface, enceinte blindée du CHU Tlemcen).....	126

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES TEXTES OFFICIELS

Europe :

Directive 89/343/CEE du Conseil du 3 mai 1989 élargissant le champ d'application des directives 65/65/CEE et 75/319/CEE et prévoyant des dispositions complémentaires pour les médicaments radiopharmaceutiques (JOCE n° L 142 du 25/05/1989).

France :

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).

Loi n°92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament (JO RF du 11/12/1992).

Décret n°2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique (JORF du 30/12/2000)

Arrêté du 15 mai 2006 relatif aux conditions de délimitation et de signalisation des zones surveillées et contrôlées et des zones spécialement réglementées ou interdites

Arrêté du 29 mai 2009 relatif aux transports de marchandises dangereuses par voies terrestres dit « arrêté TMD ».

Algérie :

Décret n° 86-132 du 27 mai 1986 fixant les règles de protection des travailleurs contre les risques de rayonnements ionisants ainsi que celles relatives au contrôle de la détention et de l'utilisation des substances radioactives et des appareils émettant des rayonnements ionisants

Décret exécutif n° 03-452 du 7 Chaoual 1424 correspondant au 1er décembre 2003 fixant les conditions particulières relatives au transport routier de matières dangereuses.(JORA du 07/12/2003)

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. (JORA du 15/04/2005)

Décret présidentiel n° 05-119 du 2 Rabie El Aouel 1426 correspondant au 11 avril 2005 relatif à la gestion des déchets radioactifs.(JORA du 15/04/2005)

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.(JORA du 03/08/2008).

Maroc:

Loi n° 17-04 du code national du médicament et de pharmacie, parue au journal officiel du 22 novembre 2006.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- AIEA.**(2005). Normes de sûreté de l'Agence Internationale de l'Energie Atomique .n° TS-R-1. Règlement de transport des matières radioactives.
- Alloul-Marmor, L.** (2011). Salles propres et maîtrise de leur environnement Etats des lieu et normalisation. Salles propres et environnements maîtrisés apparentés(n°868), 24-28.
- ANDRA.** (2013). Consulté le Juillet 2013, 12, sur Agence National pour la gestion des Déchets RAdioactifs , la maîtrise des déchets radioactifs : <https://www.andra.fr/pages/fr/menu1/les-dechets-radioactifs/comment-sont-classes-les-dechets-radioactifs-r-9.html>
- ANSM.** (2013). Consulté le 08 29, 2013, sur www.ansm.sante.fr
- ASN.** (2012). Elimination des effluents et des déchets contaminés par des radionucléides produits dans les installations autorisées au titre du Code de la santé publique. Guide de l'ASN n°18, Autorité de Sureté Nucléaire.
- Aupéé O, Rizzo-Padoin N, Le Garlantezec P, Bohand X, Foehrenbach H, & Laroche P** (2009). Aspect pratique de radioprotection en radiopharmacie. *Archive des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*(70), pp. 385-394.
- BABA AHMED A** (2008) Apport de la scintigraphie osseuse planaire dans les cancers du sein (à propos de 514 cas). Thèse de Sciences p 225 .
- BalciT.A.** (2006).Incidental DTPA and DMSA uptake during renal scanning in unknown bone metastases.*Annals of NuclearMedicine*, 365-369.
- Barbier Y, M.-L.B.-C.** (2009).Les radiopharmaceutiques. Guide pratique du contrôle de qualité en Radiopharmacie. France: EDP sciences.
- Benkovsky' I, Stanik R.** (2010). 99mTc-DMSA complex preparation : the effect of pH and tin (II) chloride amount on reaction. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*.
- Bertrou A., Chapuis C., & Hajjar J.** (2000).Contrôle microbiologique de l'environnement hospitalier. *Hygiène*, VIII(n°3), 139-179.
- BPF.** (2011). Bonnes Pratiques de Fabrication des substances actives. ANSM,Agence national de sécurité du médicament et des produits de santé.

BIBLIOGRAPHIE

- BPP.** (2007). Bonnes Pratiques de Préparation. Afssaps, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.
- Bruel D, &Rizzo-Padoin N** (2012, Mai 02). La radiopharmacie. Formation destinée aux Pharmaciens Inspecteurs de Santé Publique. Paris, France.
- Bruel D, C. S.-L.-G.** (2011). Guide de surveillance de l'environnement des unités de préparation des médicaments radiopharmaceutiques de la Société française de radiopharmacie. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*, 46(1), 45-52.
- Chaussard Michaël, Rizzo-Padoin N, Hosten Benoit, Faure Pierre, Schermann J-M.**(2013) Mise au point de la radiosynthèse d'un nouveau radiotracer pour le diagnostic et le suivi thérapeutique du mélanome par imagerie TEP, le 18F-MEL050. 72p
- Colombet C, C. C.** (1999). INSTRUMENTATION ET RADIOPHARMACIE. *Revue de l'ACOMEN*, 5(2).
- Cooper M, Dustan K, Rotureau L.** (2006). The effect on radiochemical purity of modifications to the method of preparation and dilution of 99mTc-sestamibi.
- Cubaynes, M.-H., &Noury, D.** (2011). Le circuit du médicament à l'hôpital. Inspection générale des affaires sociales.
- De BecoViginie, Chomet M, Depoisson M, &BoutronC.** (2012). Choix du contaminamètre pour le contrôle final des déchets radioactifs. (Poster).
- Dickey E.** (1953). Separation of radium E,D and F by paper chromatography. *Chem Ed*, 30.
- Duez C, N. P.-K.** (2009). Mise en œuvre de procédures d'hygiène et de contrôles physiques et microbiologiques d'environnement au sein d'une unité de radiopharmacie. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 67, 419-426.
- Dumont A, Rizzo-Padoin N, J.-R.-M.** (2000). Exercice de la radiopharmacie: spécificités et particularités. *Journal de Pharmacie Clinique.*, 19(2).
- Galy G, F. M.** (2012). Radiopharmacie et médicaments radiopharmaceutiques. (T. & Lavoisier, Éd.) France.
- Garin.E.H, O. A.** (2007). Novel biomarkers for the diagnosis of urinary tract infection. A systematic Review. *Pediatric Nephrology*, 22, pp. 11-121.
- Gopal, B.** (2004). *Fundamentals of Nuclear Pharmacy* (éd. fifth). (Springer, Éd.)

BIBLIOGRAPHIE

Jim Ballinger(2012). Radiochemical purity testing. Information ressources, 15p. UK Radiopharmacy-Group.

Le Foulgocq, J.-M.E. (1998, Septembre).Contrôle de la qualité des produits radiopharmaceutiques. Journal de Pharmacie Clinique, 17(3).

Levigoureux E, A. H. (2012). Manipulation de médicaments radiopharmaceutiques en enceinte blindée: mise en oeuvre et validation de nouvelles procédures d'hygiène. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien, 47, 106-115.

Malzac.D, Coureti, Suquet.J, &Rossi.M. (1997). Intérêt du fractionnement de quatre trousse de radiopharmaceutiques à marquer par le technétium-99m. Médecine nucléaire, 21(2), 90-97.

Nations unies. (2011) .Recommandation relative au transport des marchandises dangereuses règlement type ; dix-septième édition révisée. New York et Genève.

Norme NF EN ISO 14644-3.Salles propres et environnements maîtrisés apparentés. Partie 3 : Méthodes d'essai. AFNOR, Mars 2006

Norme NF EN ISO 14644-2. Salles propres et environnements maîtrisés apparentés. Partie 2 : Exigences pour la surveillance et les contrôles périodiques en vue de démontrer le maintien de la conformité avec l'ISO 14644-1

Norme NF EN ISO 14644-1. Salles propres et environnements maîtrisés apparentés. Partie 1 : classification de la propreté de l'air. AFNOR, juillet 1999.

Norme NF S 90-351 : établissement s de santé, salles propres et environnements maîtrisés apparentés – exigence relative pour la maîtrise de la contamination aéroportée. AFNOR, Juin 2003.

Payoux.P, &Prigent.A. (2009). Radiopharmaceutiques et règlementations. Médecine Nucléaire(33), 122-127.

Pharmacopée européenne (2011) 7e édition.

Ponto.J.A. (2004). Preparation and dispensing problems associated with Technetium Tc-99m radiopharmaceuticals (Vol. 11, lesson 1). Albuquerque, New Mexico, University of Iowa Hospitals and Clinics, and College of Pharmacy: University of New Mexico Health Sciences Center.

Robbins, P. (1983). Chromatography of technetium-99m radiopharmaceuticals.Apractical guide, The Society of Nuclear Medicine, New York .

BIBLIOGRAPHIE

Rinaldi F, D. N.-P. (2013, mai). Contrôle qualité des médicaments radiopharmaceutiques par chromatographie : ITLC-SG, le retour. (E. M. SAS, Éd.) Médecine Nucléaire, 37(5), 171.

SNMMI, society of nuclear medicine(2013, Juillet12).<http://www.snm.org/index.cfm?PageID=1107>.

SFPC (2000) Société Française de Pharmacie Clinique, Référentiel de radiopharmacie.

US FDA, F. a. (2013, Juillet 12).Chapitre , food and drug administration department of health and human services.

Vallabhajosula, S., Kileen, R. P., &R.Osborne, J. (2010).Altered Biodistribution of Radiopharmaceuticals:Role of Radiochemical/Pharmaceutical.Purity, Physiological, and Pharmacologic Factors. (E. Masson, Éd.) Nuclear Medicine(20), 220-241.

Vivian S. Loveless, P. B. (2009). Quality Control of Compounded Radiopharmaceuticals (Vol. 15 (XV), LESSON 3). (M. P. Jeffrey P. Norenberg, Éd.) University of New Mexico Health Sciences Center, Pharmacy Continuing Education: UNM College of Pharmacy.

Zimmermann, R. (2006). La médecine nucléaire. La radioactivité au service du diagnostique et de la thérapie. France: EDP science.

Zolle, I. (Éd.). (2007). Technetium-99m Pharmaceuticals.Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine.Berlin: Springer.

ANNEXES

ANNEXE I. Caractéristiques des Trousses étudiées (selon les RCP)

Type de vecteur radiopharmaceutique				Activité ajoutée		pH		Trousse (avant marquage)		Préparation (après marquage)	
fournisseur	Nom déposé	SIGLE	DCI	Quantité	MBq	mCi		conservation	stabilité	conservation	stabilité
	OSTEOCIS®	HMDP	Oxidronate de sodium	2,0 mg/fl	740 - 11 100	20- 300	[5-7]	2- 8 C°	12 mois	<25°C à l'abri de la lumière	8 h
	RENOCIS®	DMSA	Acide dimércaptosuccinique	1,0 mg/fl	3700	100	[2,3-5,3]	2- 8 C°	12 mois	15- 25°C	8 h
	PENTACIS®	DTPA	Pentétate de calcium trisodique	9,10 mg /fl	3,7-2000	0,1- 54	[4 -7,5]	2- 8 C°	12 mois	2- 8 C°	4h
	ANGHOCIS®	PYP	Pyrophosphate d'étain	20,12mg/fl	Marquage in vivo		[5-7]	2- 8 C°	12 mois	2- 8 C°	6h
	NANOCIS®	x	Sulfure de Rhénium colloïdal	0,24 mg/ fl	370-5550	9,45 -150	[4-7]	2- 8 C°	6 mois	< 25°C	4 h
	PULMOCIS®	MAA	Macroagrégats d'Albumine Humaine Plasmatique	2,0 mg / fl	92,5 -3700	2,5 - 100	[5-7]	2- 8 C°	12 mois	2- 8 C°	8 h
COVIDIEN	LYOMAA®	MAA	Macroagrégats d'Albumine Humaine Plasmatique	2,0 mg / fl	370 - 3700	9,45-100	[5-7]	2- 8 C°	18 mois	2- 8 C°	12 h
	NANOCOLL®	x	Albumine Humaine sous forme de colloïdes	0,5mg /fl	200-5500	5 -148,64	[6,9-7,9]	2- 8 C° A l'abri de lumière, ne pas congeler	12 mois	< 25°C	6 h
	CERETEC®	HMPA O	Examétazine	0,5 mg	500-1000	13,5 - 27	[9-9,8]	2°C et 25°C.	52 semaines	15°C et 25°C Ne pas congeler, ni réfrigération	30 minutes
	MYOVIEU®	x	Tetrofosmine	230 µg/fl	1500 MBq/ml , 4 à 8 ml	40,54 mCi/ml, 4 à 8 ml	[7,5 - 9]	2- 8 C°	35 semaines	2- 8 C°	12h
	MON-MIBI®	MIBI	SestaMIBI	1,0 mg/fl	200 -11000	5,4 - 297,29	[5-6]	2- 8 C°	24 mois	< 25°C	10 h non dilué, 6 h dilué à l'aide de NaCl 0,9 %
	MON-MIBG®	MIBG	Iobenguane [131I]	0,15mg , 74 MBq/ml	Trousse prête à l'emploi		[5-6,5]	2- 8 C°	60 h	< 25°C	8 h

ANNEXE II. Activité de doses à injecter au patients de 70 Kg. (DRL)

EXPLORATION OU TRAITEMENT	PRODUIT	DOSE		
		MBq	mCi	
CŒUR	Scintigraphie myocardique	Thalium[®]	effort : 105-140	2.83-3.78
			repos 37	1
		Myoview[®]	effort 300	8.1
			repos 700	18.91
	FEVG	Angiocis[®]	925	25
MIBI	Stamicis[®] /MON-MIBI[®]	400 – 900	10,81- 24.32	
MIBG	Adreview[®]	200	5.4	
OS	Scintigraphie osseuse	Oscteocis[®]	555-740	15-20
ENDOCRINO	octreoscan	Octreoscan[®]	110-220	2.97- 5,94
REIN	Scintigraphie renale	Renocis[®]	120	3.24
CEREBRALE	de perfusion	Neurolit^{®e}	740	20
		Ceretec / Cerestab	350-500	9.45-13.51
	datscan	Datscan[®]	111-185	3,0 - 5,0
THYROIDE	Scintigraphie thyroïdienne	Pertechnétate de sodium (^{99m}Tc)	20-80	0,54 - 2.16
		Iodure de sodium (¹³¹I)	7,4	0,2
POUMON	Scintigraphie pulmonaire de perfusion	Lyomaa[®] ou Pulmocis[®]	110	2.97
GANGLIONS SENTINELLES	recherche de GS	Nanocoli[®] ou Nanonis[®]	4 x 15	4 x 0,4
LEUCO	marquage de leucocytes	Ceretec[®]	200-500	5,4 -13,51
REIN	Statique	Renocis[®]	30-120	0,81-3.24
	dynamique	Pentacis[®]	37-370	1,0 -10
SYNOVIORTHESES	Genou	Yttrium[®]	148	4
	MCP/MTP	Erbium[®]	37	1
	IP		18,5	0,5
	Hanche/épaule	Rhénium[®]	111	3
	Cheville/Coude/Poignet		74	2

ANNEXE III . Contrôle de la pureté radiochimique – Méthode d' Analyse Chromatographique sur Couche Mince – Lariboisière (RCP, P.I et P.E)

MRP	Phase stationnaire	Références	Phase mobile	Dépôt	Séchage du dépôt	Front (cm)	Tps de migration	Rf :		Normes		
								RH-Tc (Tc-colloidal)	TcO4- Tc-marqué			
éluat de générateur	ITLCSG	P.I	NaCl 0,9 %	≤ 5µl	Non	7	3 mn	0	1	x	95%	
OSTEOCIS®	ITLCSG		MEC	≤ 5µl		9	5 mn	0	1	0		
	ITLCSG	P.E	NaCl 0,9 % ou Acétate de Sodium	≤ 5µl	Non	9	5 mn	0	1	1	1	95%
RENOCIS®	ITLCSA	RCP, P.E	MEC	≤ 5µl	Non	9	5 mn	0	1	0	0	95%
PENTACIS®	ITLCSG		MEC		Oui	9	10 mn	0	1	0	0	
	ITLCSG	RCP, P.E	NaCl 0,9%	5 -10 µl		9	10 mn	0	1	1	1	95%
NANOCIS®	ITLCSG	RCP	MEC	≤ 5µl	Oui	9	5 mn	0	1	0	0	95%
NANOCOLL®	ITLCSG	RCP	Méthanol / eau (85:15)	10-20 µl	NON	9	10 mn	0	0,8-1	0	0	95%
PULMOCIS® LYOMAA®	ITLCSG	*	Acétone	≤ 5µl	Non	9	10 mn	0	1	0	0	95%
	ITLCSA	RCP et P.E	MEC		Oui	9	15 mn	0	0,8-1	0,8-1	0	80%
CERETEC®	ITLCSA		NaCl 0.9%	≤ 5µl		9	15 mn	0	0,8-1	0	0	
MYOVIEW®	ITLCSA	RCP	Acétone / dichloromethane (65:35)	10 µl	RCP:Non P.I: Oui	14	20 mn	0	1	0,5	0	90%
	ITLCSG	**	Acétone	≤ 5µl	Non	9	10 mn	0	1	1	1	90%
MON-MIBI®	ITLCSG		NaCl 0.9%	≤ 5µl	Non	9	10 mn	0	1	0	0	90%
	ITLCSG			1 gt solvant								
STAMICIS® d'Aluminium	Oxyde			(1) + 1 gt échant	(1) Non	5	10mn	0	0	1	1	94%
	Aluminium	RCP	Ethanol 768 g/L	(2)	(2) Oui	5	10mn	0	0	1	1	94%
OCTREOSCAN®	ITLCSG	RCP	Sodium citrate	≤ 5µl	Non	9	5 mn	0	0	1	1	98%

* (Jim Balinger ,2012) ; ** (Cooper M, 2006)

**ANNEXE IV. Protocole de bionettoyage de l'enceinte blindée
(CHU de Tlemcen)**

- 1- Port de gants avant de procéder au bionettoyage.
- 2- Nettoyage quotidien des surfaces de l'enceinte blindée à l'aide de détergent-désinfectant avant et après les manipulations
- 3- Appliquer la mousse détergente – désinfectante de type SURFA'SAFE ® directement sur la surface ou de préférence sur un non-tissé.
- 4- Répartir la mousse sur la surface à traiter notamment sur les gants de l'enceinte.
- 5- Laisser sécher(Ne pas rincer).
- 6- Temps de contact étant de 5 à 15 minutes.
- 7- Après chaque bionettoyage appliquer un nouveau champ stérile sur le plan de travail.
- 8- Nettoyage humide hebdomadaire approfondi de l'enceinte à l'aide d'une chiffonnette imprégnée de l'eau de javel.
- 9- Travailler toujours du plus propre vers le plus sale, de haut en bas.
- 10- Changement hebdomadaire des gants de l'enceinte blindée.

SURFA'SAFE : Détergent -désinfectant (1.4 mg/g Chlorure de didécylidiméthylammonium, 0.96 mg/g Chlorhydrate de polyhexaméthylène biguanide)

Actif sur	Normes	Temps de contact
Bactéries	EN 1040, EN 13727, EN 1276 EN 14561	5 minutes
Mycobactéries	Mycobacterium tuberculosis (B.K.)	15 minutes
Levures/ Moisissures	EN 1275 (Candida albicans) EN 14562 (Aspergillus niger, Aspergillus fumigatus) EN 13624	15 minutes
Virus	HIV-1, BVDV (virus modèle HCV), PRV (virus modèle HBV), Rotavirus, Herpes virus	5 minutes
	Influenza virus H ₃ N ₂ (souche aviaire)	1 minute
	Feline Calicivirus (virus modèle Norovirus)	15 minutes

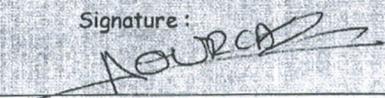
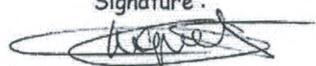
EAU DE JAVEL :NaClO(2,6 % de chlore actif) Désinfectant : bactéricide, fongicide, sporicide, virucide.

ANNEXE V. Model type d'une ordonnance de MRP pour scintigraphies cardiaques. (Unité de radiopharmacie CHU Lariboisière) (G. EL-DEEB, 2012)

Patient		Rendez-vous	
Nom : Né(e) le :		Le ____/____/____	
Prénom : Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F		à ____ h ____	
Taille : cm Poids (indispensable) : kg			
Examen demandé	Validation médicale de la demande d'examen et prescription par le médecin nucléaire	Analyse pharmaceutique	
<input type="checkbox"/> Myocardique <i>*Epreuve de stimulation : effort et/ou pharmacologique au dipyridamole (Persantine®) : - 0,56 mg/kg - 50 mg maximum (Cf abaque)</i>	<input type="checkbox"/> Médicament Radiopharmaceutique <input type="checkbox"/> Tetrofosmin (Myoview®) ou Sestamibi (Cardiolite®) marqué au [^{99m} Tc]	- Demande écrite jointe et cohérente avec programmation <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non - Prescription MRP faite <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non - Poids renseigné <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non - Commande ou stock OK (si prescription faite) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non - Autre(s) commentaire(s) : Validation pharmaceutique <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
	<input type="checkbox"/> Chlorure de Thallium [²⁰¹ Tl]		Voie Posologie <input type="checkbox"/> Epreuve de stimulation* IV 300 MBq <input type="checkbox"/> +/- Repos IV 700 MBq (activité cumulée max: 1200 MBq) <input type="checkbox"/> Repos seul IV 8 MBq/kg (250-750 MBq) <input type="checkbox"/> Epreuve de stimulation* IV 105-140 MBq selon abaque <input type="checkbox"/> +/- Réinjection au repos IV 37 MBq <input type="checkbox"/> Repos seul IV 105-140 MBq selon abaque
	<input type="checkbox"/> Mesure de la fraction d'éjection		<input type="checkbox"/> Pyrophosphate stanneux (Angiocis®) IV 0,65 µg /mL de sg (Cf abaque) <input type="checkbox"/> puis pertechnétate de sodium [^{99m} Tc] IV 925 MBq
	<input type="checkbox"/> à la MIBG- ¹²³ I		<input type="checkbox"/> Iobenguane (MIBG) - [¹²³ I] (Adreview®) IV lente 200 MBq <i>1h après le blocage de la thyroïde (2 gélules de perchlorate de potassium 200 mg)</i>
<input type="checkbox"/> Dr M. DUET, MCU-PH <input type="checkbox"/> Dr M. ABULIZI, PHA Recommandations pour la réalisation de l'examen :	<input type="checkbox"/> Dr A. BENADA, PH <input type="checkbox"/> Interne : Date : ____/____/____ Signature :	<input type="checkbox"/> Dr G. EL-DEEB, PH <input type="checkbox"/> Autre : <input type="checkbox"/> pharmacien <input type="checkbox"/> interne Date : ____/____/____ Signature :	
Validation médicale par le médecin nucléaire réalisateur de l'examen			
<input type="checkbox"/> Dr M. DUET, MCU-PH <input type="checkbox"/> Dr M. ABULIZI, PHA Commentaires :		<input type="checkbox"/> Dr A. BENADA, PH <input type="checkbox"/> Interne : Date : ____/____/____ Signature :	
Administration(s)			
Coller étiquette(s) Pharma 2000 ou compléter			
Médicament administré :	Médicament administré :		
Par : Site inj. :	Par : Site inj. :		
Activité : MBq le : à :	Activité : MBq le : à :		
CTDI : PDL :	CTDI : PDL :		

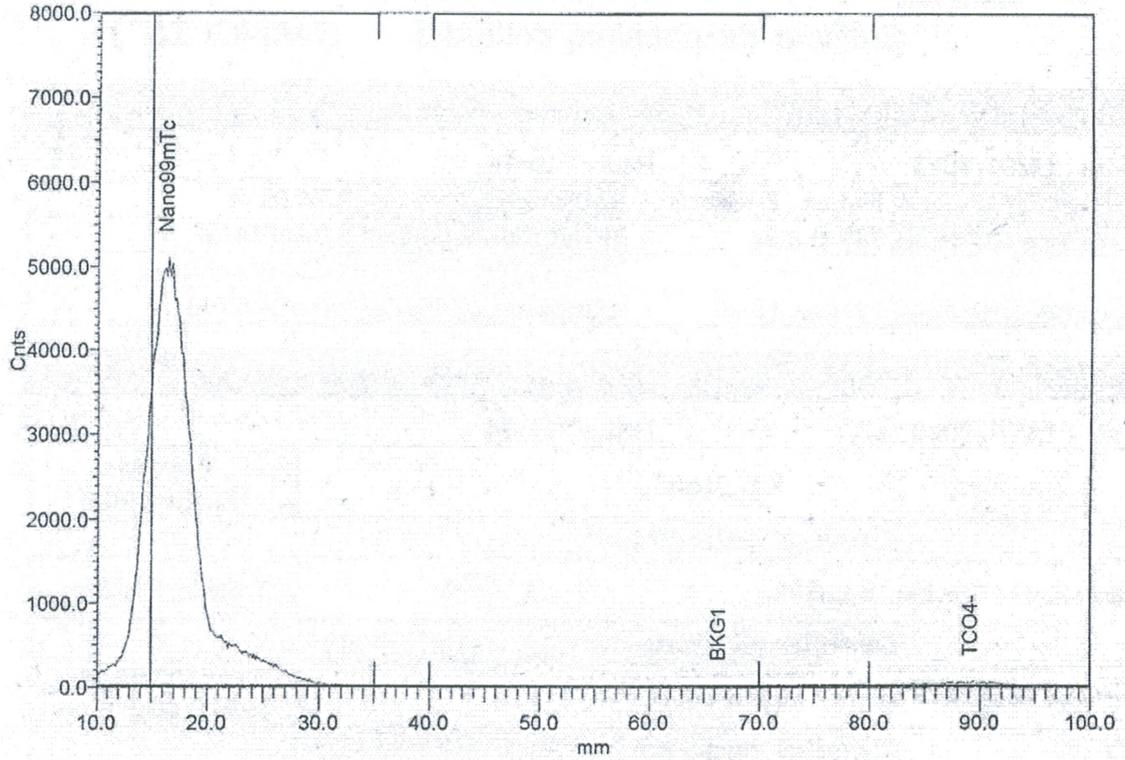
ANNEXE VI. FICHE DE PREPARATION ET DE CONTRÔLE

(Unité de radiopharmacie CHU Lariboisière) (G. EL-DEEB, 2012)

	Groupe hospitalier Lariboisière- Fernand Widal Radiopharmacie	FICHE DE CONTROLE ET DE PREPARATION Générateur ⁹⁹Mo/^{99m}Tc (G2)			
Elution n° : 23939		Opérateur: Mollet			
Date : 06/03/2013		Heure : 08:27			
Elution n° Radionucléide	Fournisseur	Lot	Péréptions Générateur Elution	Activité mesurée	Quantité
Elution 1 TC 99 M	GE HEALTH CARE	7314/G2	08:27 +6 h	18766.43 MBq	1 flacon 5 ml
Contrôles n° : 4256		Opérateur: Externe phcie			
Date : 06/03/2013		Heure : 11:37			
Résultats					Normes (Ph Eur, RCP)
Contrôles galéniques					
Caractères : Limpide, Incolore					Limpide, incolore
Contrôles physiques					
Activité mesurée = 18766.43 MBq à 08:27				16.5 à 20.1 GBq (élution merc. à 8h)	
Identification					
<input type="checkbox"/> <u>Spectre</u> : Energie maximale du photon γ principal : KeV				Non fait	
<input type="checkbox"/> <u>Période physique</u> : T1= h A1= MBq				140 KeV \pm 10% (126 à 154 keV)	
T2= h A2= MBq Tp=h				6.02h \pm 5% (5.72- 6.32)	
Pureté radionucléidique = 100% Non fait					< 0,1% en ⁹⁹ Mo
Contrôles chimiques					
pH = 5					4,5< pH< 7,0
Pureté radiochimique = 98.64 %					\geq 95%
Commentaires :					
Acceptation :		<input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme		Signature : 	
Libération		Radiopharmacien : Riguet			
<input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme					
Signature : 					

ANNEXE VII. CPNTRÔLE DE PRC AU RADIOCHROMATOGRAPHE
(Unité de radiopharmacie CHU Lariboisière) (G. EL-DEEB, 2012)

UF RADIOPHARMACIE - CHU Lariboisière
 fichier: 23681 méthode: NANOCIS date: 14/01/2013 durée: 10:58:15
 temps écoulé: 120 s constante de lissage: 0.0 mm HV: 980 V LL: 0 keV UL: 200 keV
 origine: 14.9 mm front solvant: 99.9 mm



No	Nom	Pos Max. mm	Pos mm-mm	Max Cnts	rf_max	%s %	%sBKG %
1	Nano99mTc	16.4	0.0-35.0	5116.17	0.02	97.17	98.24
	BKG1		40.0-70.0				
2	TCO4-	89.4	80.0-110.0	76.09	0.88	2.83	1.76
	Total					102.62	100.57
	Sum					100.00	100.00
	Rem					1.50	0.57

Commentaire:
 Contrôle de la pureté radiochimique du NANOCIS-99mTc
 Support : ITLC-SG 1X10 cm
 Phase mobile : méthyléthylcétone
 Dépot : 1 goutte
 pH : 5
 n° préparation :

ANNEXE VIII. ORGANIGRAMME

Organisation internationales gouvernementales :

AIEA : Agence Internationale de l'Energie Atomique :

→ Elaboration de Standards de radioprotection

EURATOM : Communauté Européenne de l'Energie Atomique

→ Elaboration de norme et la surveillance de leur application.

Les principaux organismes nationaux : France

ASN : Autorité de Sureté Nucléaire

IRSN Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire

DRIRE Direction Régionale de l'Industrie, de la Recherche et de l'Environnement

ANDRA : Agence Nationale pour la gestion des Déchets RAdioactifs .

Organisation au sein des établissements de santé :

Le chef d'établissement

Les principaux interlocuteurs au sein de l'établissement

CHSCT : Comité d'Hygiène, de Sécurité et des Conditions de Travail

Médecine du Travail

PCR : Personne Compétente en Radioprotection

→ Ses principaux interlocuteurs sont l'ASN dans le cadre des inspections et l'IRSN pour la détention des sources et la gestion de la dosimétrie.

Nom - Prénoms : SARI ALI Khadidja

Titre : Contrôle de Qualité en Radiopharmacie (*Quality Control in Nuclear Pharmacy*)

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. Dans 80% des cas, ces médicaments sont préparés à partir de molécules vectrices (trousses) marquées par un radionucléide (précurseur) ; et doivent satisfaire aux exigences de qualité pharmaceutique.

L'objectif de cette étude est de proposer une démarche qualité dans le service de Médecine Nucléaire de Tlemcen, visant à améliorer la qualité d'imageries scintigraphiques, et à assurer les conditions d'asepsie des préparations radiopharmaceutiques.

Pour atteindre nos objectifs nous avons procédé à : la mise au point d'une méthode de contrôle de qualité de la pureté radiochimique des préparations radiopharmaceutiques téchnétiées à visée diagnostique et à la validation d'une nouvelle procédure de bionettoyage par la réalisation des contrôles microbiologique de surfaces de l'enceinte blindée. Tout en se référant aux bonnes pratiques de l'unité de radiopharmacie du centre hospitalier de Lariboisière.

En effet, cette démarche qualité a non seulement permis de détecter les non conformités des préparations radiopharmaceutiques, mais aussi de réduire la contamination microbiologique des surfaces de l'environnement où sont préparés ces médicaments.

Mots clés : médicaments radiopharmaceutiques, contrôle de qualité, pureté radiochimique, aseptie.

Summary

Radiopharmaceuticals are drugs which, when ready for use, contains one or more radionuclides for diagnostic or therapeutic medical purposes. In 80% of cases, these drugs are prepared from carrier molecules (kits) labeled with a radionuclide content in the precursor solution, and must meet the requirements of pharmaceutical quality.

The objective of this study is to provide a quality approach in the nuclear medicine department of Tlemcen, to improve the quality of scintigraphic imaging, and ensure aseptic conditions of radiopharmaceuticals.

To achieve our goals we have proceeded to: the development of a method of quality control of the radiochemical purity of radiopharmaceuticals for diagnostic with technetium and validation of a new procedure biocleaning by conducting microbiological controls surfaces of the shielded enclosure. While referring to the practices of the unit of radiopharmacy in Lariboisière hospital.

In fact, this quality has not only detect non-compliance of radiopharmaceuticals, but also reduce the microbiological contamination of environmental surfaces where these drugs are prepared.

Key words: Radiopharmaceuticals, quality control, radiochemical purity, aseptic.

ملخص

إن المواد الصيدلانية المشعة هي الأدوية التي عندما تصبح جاهزة للاستخدام، تحتوي على واحد أو أكثر من النويدات المشعة لأغراض طبية تشخيصية أو علاجية. في 80% من الحالات يتم إعداد هذه الأدوية من الجزيئات الحاملة (مجموعات) المؤشرة بالمواد المشعة المتضمنة في المحلول الأولي ويجب أن تستوفي متطلبات الجودة الدوائية. إن الهدف من هذه الدراسة هو توفير نهج نوعي في قسم الطب النووي بتلمسان بغية تحسين نوعية التصوير الومضاني وضمان شروط التعقيم بتحضيرات المواد الصيدلانية المشعة. من أجل بلوغ أهدافنا قمنا بالمباشرة في: تطوير وسيلة لمراقبة جودة نقاء الكيمياء الإشعاعية بتحضيرات المواد الصيدلانية المشعة بالتكنيشيوم لتشخيص و المصادقة على إجراء جديد للتنظيف الحيوي عن طريق إجراء الرقابة الميكروبيولوجية لأسطح العلبة المصفحة. مع الإشارة إلى العمل في وحدة صيدلة المشعات بمشفى لاريبوازيير. في الواقع إجراء النوعية هذا لم يكشف فقط عن عدم تطابق تحضيرات المواد الصيدلانية المشعة ولكن عن تقليل التلوث الميكروبيولوجي أيضا للأسطح البيئية حيث يتم إعداد هذه الأدوية.

كلمات البحث: الأدوية المشعة - مراقبة جودة - نقاء الكيمياء الإشعاعية - التعقيم.