

ANNÉE 2015

N° 029

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Mr Messary Sami

Présentée et soutenue publiquement le 18 mai 2015

Circuit et contrôle qualité des médicaments
radiopharmaceutiques

JURY

Président: GRIMANDI Gaël

**Membres du jury: MOUGIN-DEGRAEF Marie, FOUCAUD Emmanuel,
BARNATHAN Gilles, NAZIH Françoise**

« In the middle of every difficulty lies opportunity »

Albert Einstein

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS	5
INTRODUCTION.....	6
I. LA RADIOACTIVITE.....	7
A. Un peu d’histoire	7
B. Différentes désintégrations radioactives	9
1. La radioactivité α	10
2. Les radioactivités β	10
3. La « radioactivité γ »	11
C. Les lois de la radioactivité	12
1. Historiquement	12
2. La loi de décroissance radioactive	14
3. La période radioactive	15
4. La notion d’activité	16
5. La filiation radioactive.....	17
D. L’intérêt médical	18
1. Le choix du radionucléide et de la molécule vectrice	18
2. Médicaments radiopharmaceutiques et diagnostic.....	23
3. En thérapeutique.....	29
E. Les risques biologiques	30
1. Voies d’exposition et effets sur la santé	30
2. Le risque mesuré et évalué.....	33
II. RADIOPHARMACEUTIQUES: CIRCUIT ET CONTROLE QUALITE	38
A. De la production aux contrôles qualité	38
1. Généralités	38
2. Règlementations	42
3. La production et le transport des radionucléides.....	43
4. La réception	48
5. La préparation	50
6. Le contrôle qualité des préparations radiopharmaceutiques.....	53

B.	Les autres composantes du circuit.....	74
1.	L'utilisation médicale.....	74
2.	L'élimination.....	76
3.	Un point sur la radioprotection et les locaux.....	78
III.	DISCUSSION SUR LA PRATIQUE.....	92
A.	Le radiopharmacien.....	92
1.	Législation.....	92
2.	Missions.....	94
B.	Exécution des contrôles qualité.....	97
1.	Source de biais des contrôles.....	97
2.	Intégration des contrôles qualité au sein du service.....	98
	Conclusions.....	101
	Références bibliographiques.....	102
	Table des figures.....	104
	Liste des tableaux.....	105
	Annexes.....	107

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AQ: Assurance Qualité

ARS: Agence Régionale de Santé

BPP: Bonnes Pratiques de Préparation

BPPH: Bonnes Pratiques de Préparation Hospitalière

CCM: Chromatographie sur Couche Mince

CQ: Contrôle Qualité

DESC: Diplôme d'Etude Spécialisé Complémentaire

Mo: Molybdène

MRP: Médicament Radiopharmaceutique

PCR: Personne Compétente en Radioprotection

PUI: Pharmacie à Usage Intérieur

RCP: Résumé des Caractéristiques du Produit

Tc: Technétium

TEMP: Tomographie d'Emission Monophotonique

TEP: Tomoscintigraphie par Emission de Positons

Tl: Thallium

INTRODUCTION

La radioactivité correspond à des rayonnements issus de noyaux atomiques instables.

Ceux-ci sont utilisés en médecine dans la spécialité appelée médecine nucléaire où on les exploite dans des buts diagnostiques ou thérapeutiques et dans des pathologies spécifiques selon leur nature physique.

Bien que médicalement intéressant, ces rayonnements représentent concomitamment un risque biologique selon leurs énergies, le type et le temps d'exposition.

Ces aspects seront présentés en début de manuscrit et permettront de poursuivre sur le circuit et le contrôle qualité des médicaments radiopharmaceutiques.

A ce niveau, nous verrons donc l'ensemble du circuit du radiopharmaceutique, de sa production à son élimination en évoquant chaque étape et les multiples réglementations associées.

Au stade de la préparation, nous nous pencherons de manière plus détaillée sur le contrôle qualité en décrivant la pratique à travers deux exemples.

Par la suite seront évoqués la radioprotection et les locaux de médecine nucléaire, éléments déterminants du fait de leurs impacts tout au long du circuit des radiopharmaceutiques.

Enfin, les rôles du radiopharmacien, intervenant primordial au sein de la radiopharmacie et notamment pour le contrôle qualité, seront décrits, tant sur le plan réglementaire que pratique, et permettront d'introduire le dernier élément de ce travail: l'exécution des contrôles qualité.

I. LA RADIOACTIVITE

A. Un peu d'histoire

En novembre 1895, le physicien allemand Röntgen découvre un nouveau type de rayonnement issu secondairement de rayons cathodiques. Il dénomme ces rayonnements, rayons X.

Quelques mois plus tard, avec objectif de reproduire l'expérience initiale de Röntgen, Henri Becquerel, un physicien français, envisage de soumettre un sel d'uranium à la lumière naturelle.

Le sel d'uranium devant produire des rayons X est révélé par une plaque photographique, après une excitation lumineuse.

Cependant, suite à une météo nuageuse, il doit se résoudre à reporter sa tentative et range le sel dans un tiroir sombre contenant des plaques photographiques.

Après plusieurs jours, il sort celles-ci et déduit, en examinant leur intégrité, que le sel a émis des rayons de forte intensité... (1) (2)

Grace à son sens de l'observation, une culture scientifique, mais aussi un contexte favorable, Becquerel vient de découvrir la radioactivité.

« Parmi les expériences qui précèdent, quelques-unes avaient été préparées le mercredi 26 et le jeudi 27 février et, comme ces jours-là le soleil ne s'est montré que d'une manière intermittente, j'avais conservé les expériences toutes préparées et rentré les châssis à l'obscurité dans le tiroir d'un meuble, en laissant en place les lamelles du sel d'uranium. Le soleil ne s'étant pas montré de nouveau les jours suivants, j'ai développé les plaques photographiques le 1er mars, en m'attendant à trouver des images très faibles. Les silhouettes apparurent, au contraire, avec une grande intensité »

(Texte du 2 mars 1896 de l'académie des sciences)

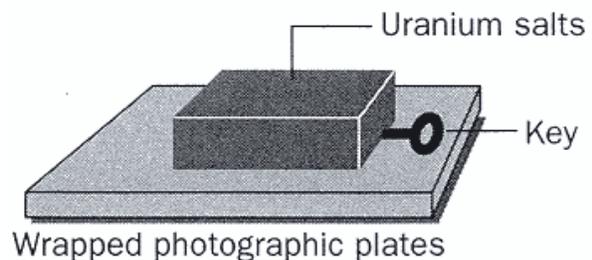


Figure 1: Représentation schématique de la disposition dans le tiroir

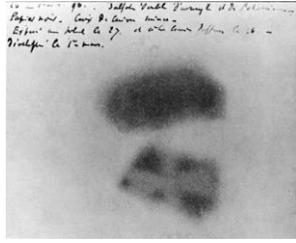


Figure 2: Plaque photographique issue de l'exposition au sel d'uranium révélant la présence de rayonnements et la réduction de ceux-ci par le métal (croix de Malte)

L'année qui suit, une jeune étudiante polonaise soutient sa thèse à Paris sur les rayons uraniques découverts par Becquerel.

Il s'agit de Marie Curie qui, avec son mari Pierre, passe sa vie à l'étude de ce qui sera dénommé radioactivité.

Par la suite, de nombreux autres chercheurs poursuivront leurs explorations: c'est le cas d'Irène Curie, la fille des époux Curie, et de son mari Frédéric Joliot-Curie qui travaillent sur la radioactivité artificielle et les applications médicales des rayonnements ou encore d'Hahn et Strassmann qui, eux, étudient la fission de l'uranium dans les années 30.

Bien que la radioactivité soit aujourd'hui présente dans les programmes scolaires ou la littérature grand public, nous allons effectuer quelques rappels en commençant par dissocier les rayonnements ionisants selon leur nature.

B. Différentes désintégrations radioactives

Tout d'abord, définissons la radioactivité:

*Il s'agit de la désintégration spontanée de noyaux atomiques, un phénomène physique avant tout naturel ayant lieu chez un certain nombre de noyaux instables (Radionucléides).

En fonction de leur nombre de protons et de neutrons, les noyaux radioactifs, instables, vont générer des radioactivités différentes.

Sur la figure F3 on observe:

- un tracé initialement rectiligne puis s'écartant de la bissectrice initiale $Z=N$. Il s'agit de la ligne de stabilité des noyaux.

- une zone 1 où l'on trouve des atomes à émissions β^- (riches en neutrons).

-une zone 2 où l'on trouve des atomes à émission β^+ et à capture électronique (excès de protons).

-une zone 3 où l'on trouve des atomes à émissions α , β^- et de la fission spontanée (excès de neutrons et de protons).

Les noyaux de ces zones vont subir des transitions radioactives pour devenir plus stables (3 p. 15).

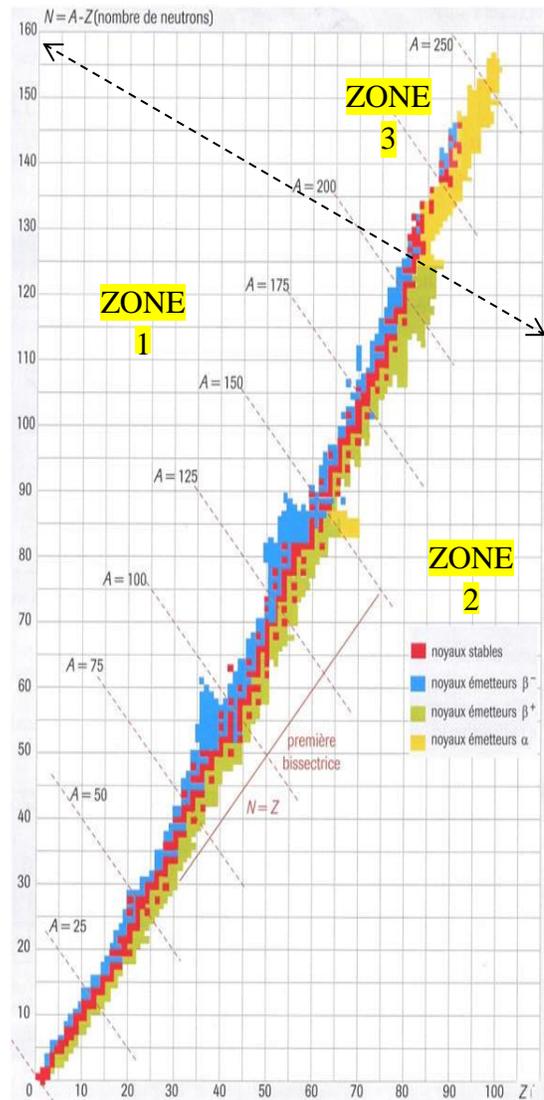


Figure 3: Diagramme N-Z des nucléides stables et radioactifs

On distinguera plusieurs types de radioactivités:

1. La radioactivité α

L'émission α consiste en une émission de noyaux d'hélium (${}^4_2\text{He}$) et donc la perte de deux neutrons et deux protons. C'est celle-ci qui fut découverte par H. Becquerel (4 p. 269).

On la note: ${}^A_Z M \rightarrow {}^{A-4}_{Z-2} M' + {}^4_2\text{He}$

2. Les radioactivités β

La désintégration β correspond de manière simplifiée à une transformation de neutron en proton ou vice versa (5 p. 375). Il s'agit de transformations isobariques; il n'y a pas de changement du nombre total de nucléons (6 p. 64) A ne varie donc pas.

➤ β^+

Le plus «+» indique l'émission d'un positon (accompagné d'un neutrino électronique). Cette émission a lieu pour des noyaux instables qui ont un excès de protons et dans les cas où il y a une différence d'énergie suffisante* entre M et M'. Le positon produit s'annihilera par la suite avec un électron en émettant deux photons γ de 511 keV (5 p. 376).

On écrit la transformation:



Avec ${}^1_1 p \rightarrow {}^1_1 n + {}^0_{+1} e + {}^0_0 \nu$

* $\geq 1,022\text{MeV}$, soit l'équivalent de la masse de deux électrons

➤ β^-

Le moins «-» signifie l'émission d'un électron (et d'un antineutrino) selon:



Et ${}^1_0 n \rightarrow {}^1_1 p + {}^0_{-1} e + {}^0_0 \bar{\nu}$

Ce type de désintégration est caractérisé par l'expulsion d'un électron par un noyau instable riche en neutrons.

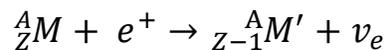
Il est couramment utilisé pour la production de radio-isotopes comme cela sera décrit postérieurement au chapitre « La production et le transport des radionucléides ».

En effet en créant un surplus en neutrons par absorption neutronique sur un noyau, ce même noyau décroît par désintégration β^- (5 p. 375).

➤ La capture électronique:

Elle se définit comme l'interaction d'un électron avec un proton du noyau et est en concurrence avec la désintégration β^+ dans les noyaux instables déficients en neutrons*.

Elle a lieu quand l'énergie disponible pour une désintégration β^+ est insuffisante, c'est à dire quand le bilan des masses entre M et M' n'est pas supérieur à deux fois la masse de l'électron au repos ($\Delta M < 2 m_e$).

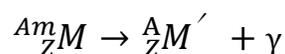


*il n'y a pas à proprement parler de déficience ou d'excès en neutrons ou en protons mais plutôt un déséquilibre du ratio proton/neutron

3. La « radioactivité γ »

Contrairement aux radioactivités étudiées ci-dessus, il n'y a pas d'émission de matière à partir du noyau. Il s'agit d'une désexcitation énergétique sous forme de rayonnement électromagnétique !

Dans le cas d'une désexcitation spontanée, la structure du noyau ne varie pas mais passe d'un état métastable à un état stable; on parle de transition isomérique traduite par:



Dans la majorité des cas, l'émission γ résulte cependant de la désexcitation d'un noyau produit à la suite d'une désintégration radioactive α ou β .

C. Les lois de la radioactivité

Bien que différents dans leurs natures et leurs propriétés, les rayons α , β ou γ sont soumis à des lois communes.

1. Historiquement

La loi de décroissance radioactive est établie en 1902 par Rutherford et Soddy (7).

En effectuant des expériences sur le Thorium les deux chercheurs se rendent compte de la présence de différentes radioactivités produites et de transformations chimiques de celui-ci (figure 4).

En poursuivant leurs recherches sur cet élément, ils décident d'ioniser un gaz à partir de son rayonnement radioactif (figure 5).

Après l'acquisition des données, ils constatent que:

-Le Thorium se transmute en Thorium X

-le Thorium x décroît de moitié en environ 4 jours donnant l'émanation elle-même avec une période d'environ 1 mn et que cette dernière transformation (« transmutation ») est à l'origine de l'ionisation du gaz.

En 1900, ils publient:

« Un lent courant d'air issu d'un aspirateur ou d'un gazomètre, filtré par de l'ouate, fut passé à travers l'installation.. Le courant d'air, par son passage au niveau de l'oxyde de Thorium, emporta les particules radioactives et celles-ci ont été progressivement transmises dans le grand cylindre C. L'aiguille e l'électromètre ne montra aucun signe de mouvement jusqu'à ce que les particules radioactives arrivèrent dans C. En conséquence de l'ionisation du gaz dans le cylindre par les particules radioactives, un courant fut créé entre les électrodes C et D. La valeur du courant était la même que C soit connecté avec le pôle négatif ou positif de la pile. Après quelques minutes, le courant entre C et D atteignit une valeur constante. Le flux d'air fut alors arrêté et la décroissance du courant entre C et D observée à intervalles réguliers. Il fut trouvé que le courant entre C et D persista pour plus de dix minutes. » (8)

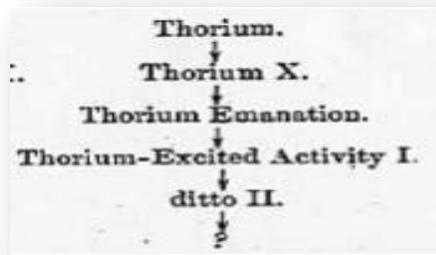
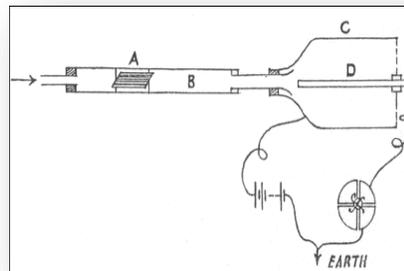


Figure 4: Les "transmutations" du Thorium



- A: Thorium dans un récipient en papier
- B: tube en métal
- C: récipient cylindrique isolé connecté à une pile
- D: électrode isolée

Figure 5: Expérience de Rutherford et Soddy

Ils en déduiront que la radioactivité est la transformation spontanée d'un élément chimique en un autre, que celle-ci est accompagnée d'un rayonnement et que ce phénomène décroît exponentiellement dans le temps.

En outre, ils détermineront que chaque radioélément a des caractéristiques spécifiques (type de rayonnement/période) et enfin, que des « suites radioactives » existent.

On parlera –à posteriori– de familles et de filiation radioactive.

Avec étonnement, mais en s'immergeant dans le contexte historique, il faut se rendre compte de l'importance de leur découverte et de la nécessaire prudence lors de la publication de leurs travaux.

2. La loi de décroissance radioactive

Etant donné un nombre de noyaux radioactifs N , le phénomène physique de décroissance est régi par une équation différentielle:

$$dN = -\lambda \cdot N \cdot dt, \text{ Avec } \lambda \text{ la constante radioactive et } t \text{ le temps.}$$

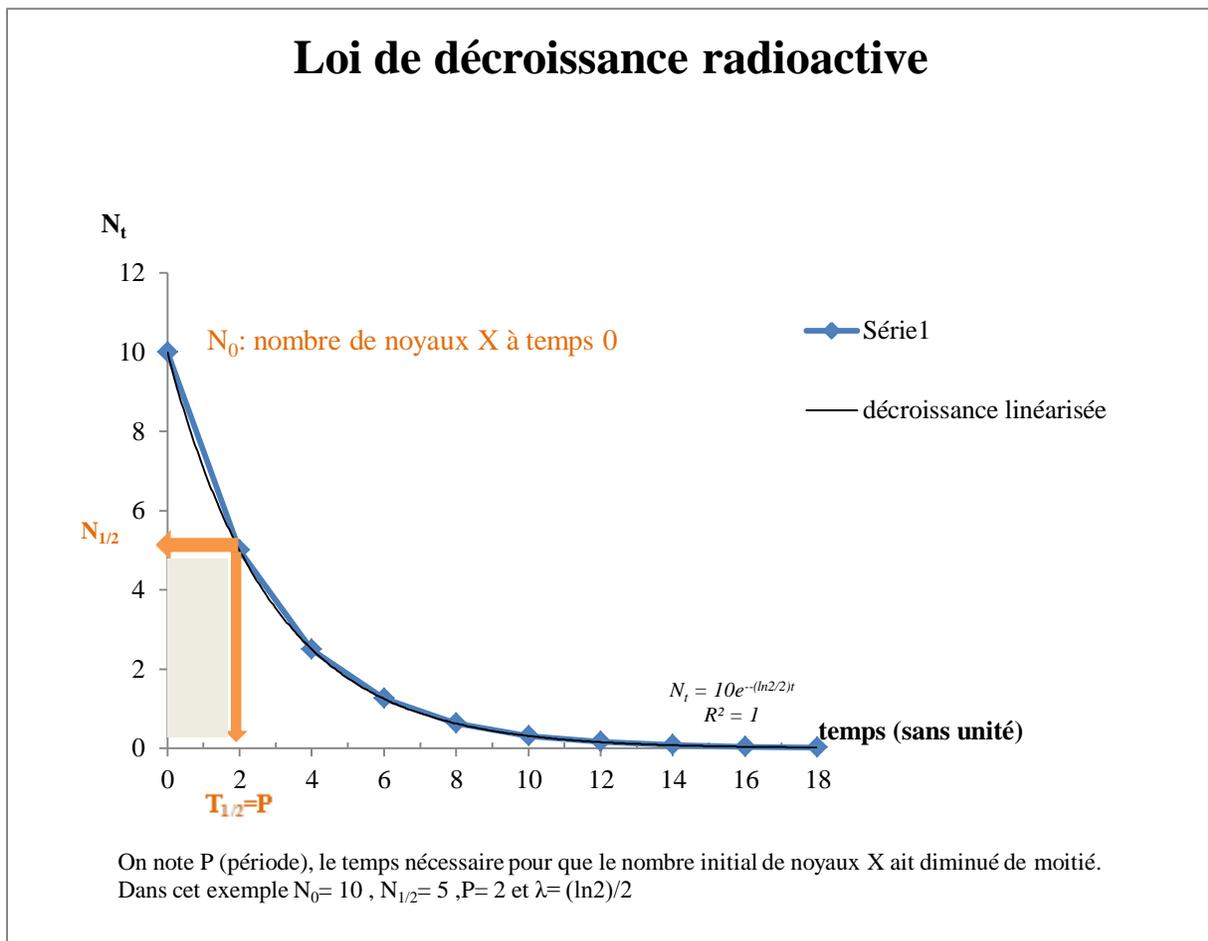
λ représente la probabilité qu'a un atome de se désintégrer par unité de temps.

Plus λ est grand, plus l'atome a de chances de connaître une désintégration.

λ dépend donc uniquement du radionucléide donné, on parle de constante caractéristique invariable. Son unité est le temps⁻², (s^{-2} , h^{-2} , ...) (3 p. 21).

$$\text{On a donc: } N_t/N_0 = e^{-\lambda t}$$

Avec N_0 le nombre d'atomes à temps 0, N_t le nombre d'atomes à temps t , λ la constante radioactive, t le temps.



3. La période radioactive

On définit la période T comme le temps nécessaire pour que le nombre de noyaux d'un radionucléide soit divisé par deux.

On retrouve logiquement $T = \ln 2 / \lambda$ puisque:

$$N_t = \frac{N_0}{2} = N_0 e^{-\lambda t} \text{ d'où } e^{-\lambda t} = \frac{1}{2} \text{ et } -\lambda t = \ln\left(\frac{1}{2}\right) \text{ soit } \lambda t = \ln 2 \text{ et finalement } t = \ln 2 / \lambda$$

Tableau 1: Différentes périodes radioactives

Radionucléide	Période radioactive
Technetium 99m	6 heures
Iode 123	13 heures
Cesium 134	2.2 ans
Cesium 137	30.2 ans
Uranium 238	4,5 milliards d'années

Comme énoncé précédemment, les périodes radioactives (dites physiques) sont spécifiques selon le radionucléide.

Le tableau, ci-dessus, relève ce fait et on y constate de très grands écarts possibles entre les périodes de différents éléments.

4. La notion d'activité

Dans les faits, on ne peut comptabiliser le nombre de noyaux radioactifs présents pour mesurer l'émission d'un radioélément...

On définit l'activité par le nombre moyen* de transformations nucléaires spontanées par unité de temps (9 p. 32).

*la désintégration nucléaire est un phénomène aléatoire ce qui oblige à raisonner statistiquement.

Mathématiquement:

$$A = dN/dt$$

$$D'où: A t = \lambda * N_t = (\ln 2/T) * N_t$$

Avec A l'activité en Becquerel** (Bq) correspondant à une quantité de radionucléides dans laquelle le nombre moyen de transitions nucléaires spontanées par seconde est égal à 1, soit une désintégration par seconde (dps) (3 p. 22).

**Historiquement on utilisait le Curie Ci = $3,7 * 10^{10}$ dps ou 1 mCi = 37 MBq...

Il correspondait au nombre approximatif de désintégrations par seconde dans un gramme de Radium²²⁶

5. La filiation radioactive

Certains radioéléments dit « pères » se transforment en un noyau fils également radioactif donnant lui-même un noyau fils possiblement (ou non) radioactif.

Cela jusqu'à l'obtention d'un noyau stable.

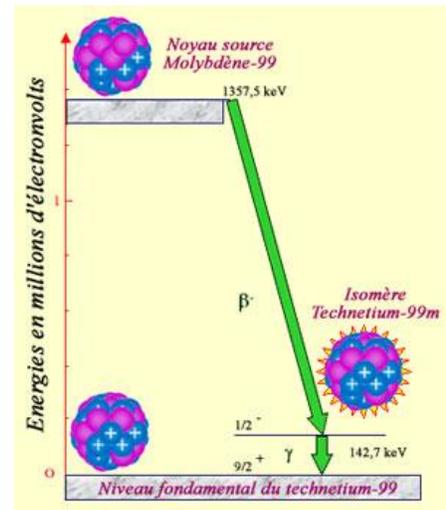


Figure 6: La filiation entre Molybdène et Technétium

En tirant à profit cette transformation de Molybdène en Technétium, on utilise un générateur Mo/Tc qui fournira le Tc de manière prolongée (la demi-vie du Mo99 étant de 66h !)

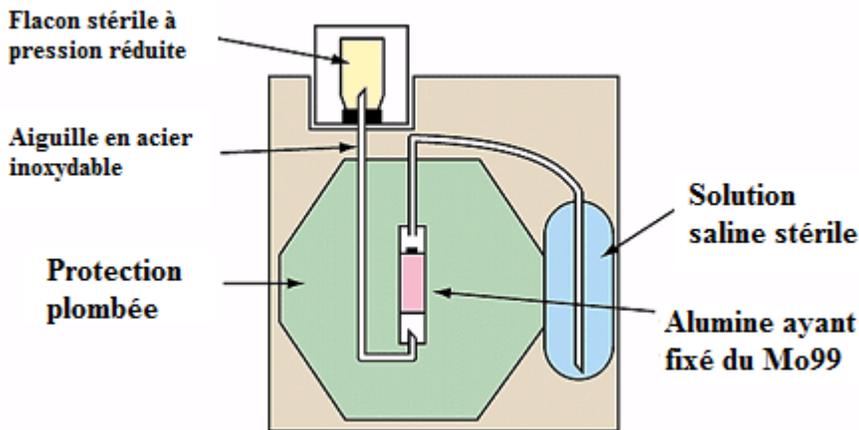


Figure 7: Schéma d'un générateur de Technétium

Techniquement, le Mo est fixé à une colonne d'alumine, il décroît spontanément en donnant du Tc99m qui, lui, n'a pas d'affinité avec l'alumine et qui pourra donc être récupéré lors d'une élution par entraînement avec un éluant (NaCl).

On parle de filiation radioactive et on attribue le nom de « famille radioactive » aux radionucléides qui, en filiation, donnent des transitions nucléaires successives (3 p. 23) comme le montre la figure 6.

C'était aussi le cas du Thorium « des expériences de Soddy et Rutherford ».

D. L'intérêt médical

Dès 1913, Proescher publie une première étude sur le Radium injecté à but thérapeutique.
Puis en 1934, la production artificielle des radionucléides est découverte par Frédéric Curie.
Elle ouvre le champ des possibles...

→ voir en annexe 1: « Le Technétium, élément historique »

En 1951, après des années de recherche et d'expérimentation, l'Iode 131 devient le premier MRP approuvé par la Food and Drug administration ! (10)

Bien que le radionucléide puisse être utilisé seul, le médicament radiopharmaceutique est le plus souvent composé d'une molécule vectrice couplée à un radionucléide.

1. Le choix du radionucléide et de la molécule vectrice

Les MRP ont des propriétés physiques et biologiques propres qui détermineront leurs utilisations en médecine.

Le choix du radionucléide en radiopharmacie se fait en premier lieu d'après ses caractéristiques physiques: nature du rayonnement, énergie, période..., qui détermineront son champ d'utilisation.

-La nature du rayonnement:

Puisque les rayonnements excitent ou ionisent les atomes rencontrés en fonction de la quantité d'énergie qu'ils cèdent (9 p. 125) et que les dégâts biologiques vont de pair avec cette énergie transférée, on utilisera les radioéléments selon leurs émissions pour une utilisation diagnostique ou thérapeutique.

Les rayonnements α et β^- , cédant leur énergie sur un parcours court de quelques μm à quelques cm dans les tissus (on parle de rayons très ionisants et peu pénétrants*), sont donc inutiles et même dangereux en imagerie.

* techniquement on parle de transfert linéique d'énergie élevé (TEL).

Cela correspond à la quantité de matière cédée par unité de longueur soit: $TLE = \frac{dE}{dx}$ généralement exprimé en $\text{keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$

Effectivement, ils ne peuvent pas atteindre une caméra de détection et provoquent des dommages cellulaires indésirables en diagnostic.

Cette faculté à provoquer des ionisations délétères localisées est, à l'inverse, utilisée en recherche thérapeutique (α) (5 p. 376) et en thérapie (β^-).

Ex: l'Iode 131 est un émetteur β^- (γ) principalement utilisé en thérapeutique et administré par voie orale sans vecteur nécessaire. Il est l'élément historique de choix dans le cancer thyroïdien (démonstration des effets dès 1946 !) mais sert aussi dans l'hyperthyroïdie ou en radioimmunothérapie (traitement des lymphomes = ZEVALIN) (9 pp. 282-287)

Pour le diagnostic, l'imagerie par émission monophotonique (TEMP) utilisera les rayons γ car ils sont très pénétrants et faiblement ionisants, ce qui leur permet d'atteindre la γ -caméra en limitant l'exposition des patients.

Les radionucléides métastables ($^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{81\text{m}}\text{Kr} \dots$) et ceux qui se désintègrent par capture électronique (^{111}In , $^{201}\text{Tl} \dots$) constituent des émetteurs de choix car il y a pas ou peu d'émission particulaire associée.

En outre, on préférera les émetteurs monophotoniques ($^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{123}\text{I} \dots$) pour éviter une dégradation de l'image (9 p. 106).

L'imagerie par émission de positons (TEP) utilisera des radionucléides émetteurs β^+ , du fait des photons γ qu'ils génèrent après annihilation dans la matière.

-L'énergie du rayonnement:

Tous les rayonnements ne peuvent être utilisés, dans le cas du diagnostic, on doit pouvoir les détecter et ils doivent donc être adaptés aux plages de détection des caméras.

Pour les γ -caméras avec des détecteurs NaI (Tl), on choisit des émetteurs de photons γ d'énergie comprise entre 100 à 250 keV.

Les caméras TEP sont, elles, dédiées aux émetteurs β^+ , et donc aux photons γ de 511 keV.

En thérapie, le but est de détruire des tissus malades, bien localisés ou disséminés dans l'organisme.

On utilisera des particules β plus ou moins énergétiques et on tiendra compte de leurs parcours et de l'énergie déposée dans la matière afin d'optimiser leurs capacités destructives.

L'utilisation de particules α est en cours d'évaluation.

-La demi-vie ou période physique:

Elle doit être suffisamment longue pour faciliter l'approvisionnement et obtenir une imagerie fonctionnelle de qualité mais doit aussi être limitée pour éviter une irradiation excessive du patient. En général elle va de quelques heures à quelques jours.

-Autres:

Le coût, les modes de production déterminant la pureté et l'activité spécifique, la disponibilité et l'approvisionnement détermineront aussi le choix du radioélément... (9 p. 106)

Les radionucléides issus de générateurs seront également un atout dans la disponibilité notamment pour les radionucléides de demi-vie courte.

Le plus répandu est le Technétium ^{99m}Tc , obtenu à partir d'un générateur de Molybdène/Technétium. Il présente de nombreux avantages (facilité de production, coût, demie vie de 6h, énergie de 140 keV, possibilité d'associations à de nombreux vecteurs...), ce qui a fait de lui le radioélément le plus utilisé (80 % des examens de médecine nucléaire).

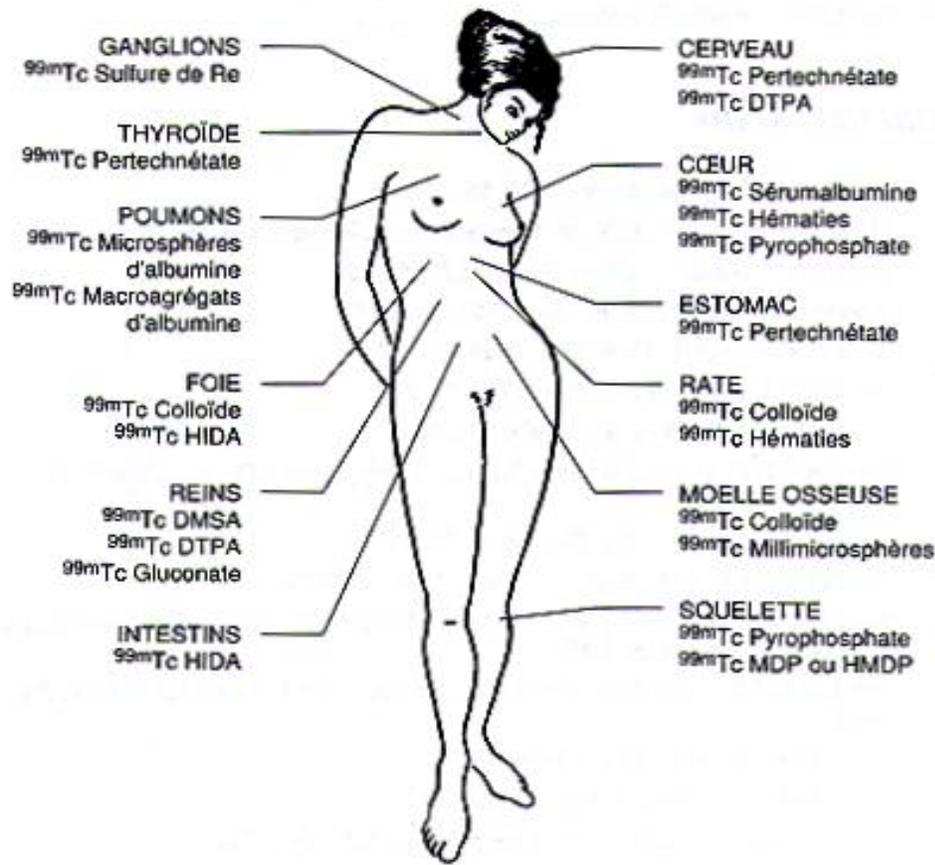


Figure 8: Les principaux médicaments radiopharmaceutiques technétiés utilisés

Choix des molécules vectrices

Les molécules vectrices qui seront couplées au radionucléide se présentent sous différentes natures: molécules organiques, peptides, anticorps, éléments figurés du sang, nanoparticules. Elles ont aussi des critères de sélection dont le principal est leur propriété biologique de reconnaissance ou de tropisme particulier pour une cible (organe, tissu ou fonction...).

Exemples:

- diphosphonates: scintigraphie osseuse
- macro-agrégats d'albumine humaine: scintigraphie de perfusion pulmonaire
- Leucocytes: scintigraphies aux polynucléaires marqués dans les infections.
- Petites Molécules hydrophiles: DTPA, DMSA ou MAG3 dans les scintigraphies rénales
- Anticorps radio-marqués: traitement des lymphomes

On s'intéressera aussi à la période biologique, temps nécessaire à l'organisme pour éliminer 50% de la substance administrée, et à la stabilité chimique après couplage avec le radionucléide appelée stabilité de marquage.

La période effective correspond, elle, au temps nécessaire pour que l'activité dans l'organisme diminue de moitié.

Elle comprend donc la période physique du radioélément et la période biologique du MRP.

Mathématiquement on a:

$$\frac{1}{T_E} = \frac{1}{T_B} + \frac{1}{T_P} \quad , \text{ Avec } T_E \text{ la période effective, } T_B \text{ la période biologique et } T_P \text{ la période physique}$$

Le MRP final doit être le résultat de techniques de marquage faciles à mettre en œuvre, qui respectent les propriétés biologiques de la molécule vectrice, avec des contrôles de qualité adaptables en routine (11) et une période effective satisfaisante.

2. Médicaments radiopharmaceutiques et diagnostic

Le MRP, une fois administré, se concentre dans l'organe cible, c'est la détection des rayonnements émis par cette distribution volumique de l'organe cible qui va donner une image que l'on appelle scintigraphie (12).

Etant donné que cette imagerie s'intéresse à la **FONCTION** des organes, des tissus ou des cellules, c'est-à-dire à leur **METABOLISME**, on parle **d'imagerie métabolique**.

A l'intérieur de ce champ diagnostique, on distingue:

- 1) La scintigraphie classique où la γ -caméra est fixe (figure 9)

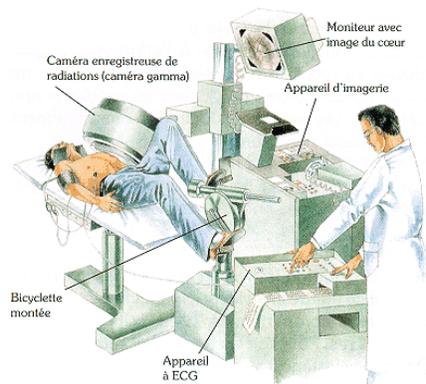


Figure 9: Scintigraphie myocardique à l'effort (l'injection, l'épreuve d'effort et la détection sont ici simultanées)

- 2) La tomographie d'émission mono photonique (TEMP) = la caméra tourne alors autour du patient et on obtient des images de coupes transverses permettant une reconstitution 3D (13 p. 10).

Aux pages suivantes, un tableau indique les principaux MRP utilisés par ces deux techniques, représentant la grande majorité des utilisations médicales.

Radio-isotope	Période et énergie	Applications	DCI
REIN			
Tc99m	6h	Scintigraphie rénale	Acide dimercapotsuccinique – DMSA
Tc99m	6h	Scintigraphie rénale (lors de troubles néphro/urologique)	Bétiatide
ENDOCRINOLOGIE			
I123	13,3h	Explorations de la thyroïde	Iodure de sodium 123I injectable
DIGESTIF			
Tc99m	6h	Lymphoscintigraphie ou scintigraphie gastro-œsophagienne	Sulfure de rhénium colloïdal
ONCOLOGIE			
In111	2,8j	Diagnostic et localisation de certaines tumeurs	Pentétréotide
Ga67	3,26j	Visualisation de tumeur Localisation de tumeurs/lésions inflammatoires	Citrate de Galium [67Ga]
I123	13,3h	Scintigraphie de tumeurs (crête neurale), suivi des neuroblastomes, évaluation avant utilisation d'Iode131 en thérapeutique...	Iobenguane-123I pour diagnostic
POUMONS			
Tc99m	6h	Scintigraphie pulmonaire ou veineuse	Macro-agrégats d'albumine humaine
OS			
Tc99m	6h	Scintigraphie ostéo-articulaire	Oxidronate
Tc99m	6h	Détermination du niveau d'infection/inflammation osseuse	Sulesomab
CEREBRAL			
Tc99m	6h	Scintigraphie cérébrale	Bicisate
Tc99m	6h	Scintigraphie cérébrale	Examétazime
I123	13,3h	Diagnostic différentiel (Parkinson...)	Ioflupane

Radio-isotope	Période et énergie	Applications	DCI
MIXTES			
Tc99m	6h	Imagerie sanguine Angiocardiographie/ventriculographie	Sérum albumine humaine
I125	59,4j	Mesure du volume plasmatique et/ou détermination du taux de renouvellement de l'albumine plasmatique	Sérum albumine humaine
Tc99m	6h	IV: Scintigraphie de la moelle osseuse ou des zones inflammatoires SC: Scintigraphie du système lymphatique	Albumine humaine (nanocolloïdes)
Tc99m	6h	Scintigraphie rénale, cérébrale ou pulmonaire	Pentétate
Tc99m	6h	Scintigraphie thyroïdienne, cérébrale, des glandes salivaires, de la muqueuse gastrique, des canaux lacrymaux	Pertechnétate [^{99m} Tc] de sodium
Tc99m	6h	Réduction chimique des érythrocytes pour un marquage postérieur avec de l'étain technétié	Phytate
Tc99m	6h	Exploration myocardique, diagnostic du cancer du sein, localisation d'adénomes parathyroïdaires	Sestamibi
Tl201	72,9h	Scintigraphie myocardique, des parathyroïdes, des muscles squelettiques	Chlorure de Thallium 201

3) La TEP se présente, elle, sous la forme d'un anneau circulaire et permet d'obtenir des images bi- voire tridimensionnelles, par détection de photons en coïncidence.

Cette méthode utilise des émetteurs β^+ . Le positon parcourt quelques millimètres dans la matière et cède toute son énergie cinétique. A l'arrêt, il s'annihile avec un électron pour former deux photons γ de 511keV, émis simultanément à 180° comme illustré ci-dessous.

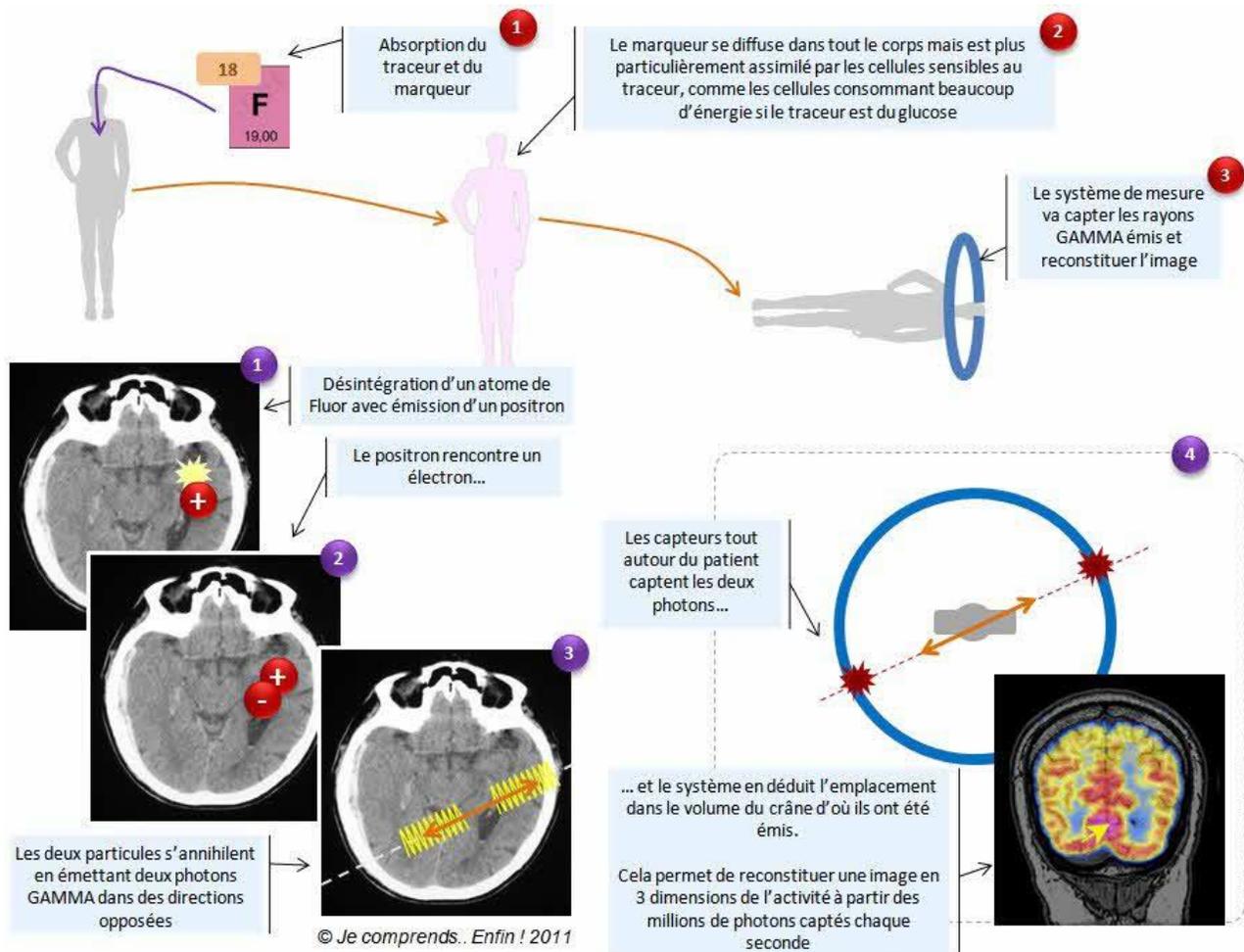


Figure 10: Ce qui se passe en TEP, exemple d'une molécule traceuse marquée au Fluor 18 (marqueur)

Le fluor 18, présenté sur la figure 10 est l'émetteur β^+ le plus utilisé en oncologie et neurologie; il présente une demi-vie de 110 minutes. L'emploi d'autres émetteurs de positons, avec des périodes beaucoup plus courtes (C^{11} , O^{15} , N^{13} ...) demande des moyens techniques plus importants et notamment un cyclotron très proche...

En outre les photons γ sont émis après que le positon produit par le noyau radioactif ait parcouru quelques millimètres ce qui représente un inconvénient.

Cette caractéristique appelée libre parcours moyen, spécifique pour chaque émetteur de positons, se retrouve être faible pour le fluor-18 justement.

Son utilisation assure une plus grande précision de l'image, les γ permettant la construction de l'image étant créés à proximité du lieu de désintégration du radioélément. Pour finir, la présence fréquente d'un atome de fluor (environ 30 %) dans les molécules d'intérêt biologique que l'on souhaite suivre est une autre raison de son utilisation privilégiée en TEP (14 p. 190).

Isotope	Période (minutes)	Energie bêta maximale	Libre parcours moyen
Fluor-18	110	630 keV	2,6 mm
Carbone-11	21	960 keV	4,1 mm
Azote-13	10	1200 keV	5,4 mm
Oxygène-15	2	1730 keV	8,2 mm

Figure 11: Les radioéléments émetteurs de positons utilisés en TEP

Néanmoins, d'autres émetteurs β^+ sont utilisés en clinique comme le Gallium-68 (essais cliniques à l'ICO).

Ses avantages sont nombreux, le premier et le majeur provient du fait qu'il soit obtenu à partir d'un générateur (figure 7) avec des rendements élevés et pendant plusieurs mois.

Cela permet de s'affranchir de la présence d'un cyclotron à proximité, améliore sa fiabilité et réduit son coût.

De plus, il peut être utilisé de manière large que ce soit pour étudier la perfusion ou la fonction myocardique, le flux sanguin, la fonction rénale, la fonction hépatique...

D'autres applications basées sur l'usage de peptides à clairance et ciblage rapide sont testées.

Le ^{68}Ga possède justement une demi-vie faible, ce qui permet de l'utiliser avec ces peptides et de répéter les clichés avec une meilleure qualité d'images (15).

Pour citer un exemple, on peut mentionner les études cliniques pour des usages en diagnostic et thérapeutique (théranostic) dans les tumeurs neuroendocriniennes.

Au final, que ça soit du point de vue économique (générateur), médical (demi-vie courte, usages multiples), le ^{68}Ga présente donc de nombreux avantages et risque de s'imposer de nouveau* en médecine nucléaire dans le futur.

*historiquement le ^{68}Ga fut utilisé dès les années 1960 mais la complexité d'utilisation et le faible rendement des générateurs ainsi que l'avènement d'autres radioéléments entrainèrent l'arrêt de son utilisation.

Et d'autres émetteurs $\beta +$ sont en cours de développement: le ^{64}Cu ayant un double rôle en imagerie/thérapie en cancérologie ou l' ^{124}I en cinétique sanguine des anticorps (immuno-TEP).

3. En thérapeutique

On différencie:

- ❖ La curiethérapie, qui utilise des sources radioactives toujours séparées des tissus et non des sources en contact avec les tissus dites « non scellées » (16).
Celle-ci ne sera pas étudiée.
- ❖ La radiothérapie interne vectorisée:
 - La radiothérapie métabolique utilise un vecteur radiomarqué ou le radioélément lui-même pour traiter les cellules ciblées
 - La radioimmunothérapie qui doit son nom aux vecteurs immunospécifiques utilisés: anticorps ou fragments d'anticorps pouvant reconnaître spécifiquement des cibles antigéniques.
 - La radiothérapie phénotypique pouvant cibler spécifiquement des récepteurs à l'aide de peptides radiomarqués par exemple.

Comme on le voit sur la figure 12 ci-dessous, la majorité des applications sont ici oncologiques.

Isotope	Période (jours)	Energie en keV		Principales indications thérapeutiques
		gamma	bêta	
Iode-131	8	365	606	Cancers thyroïdiens Traitement des neuroblastomes Tumeurs hépatiques
Phosphore 32	14,3		1710	Traitements de la polyglobulie
Samarium 135	1,95	103	634,703 et 807	Traitements de métastases osseuses
Strontium 89	50,7		1492	Traitements de métastases osseuses et cancers de la prostate
Yttrium 90	2,7		2294	Traitement de rhumatismes
Erbium-169	9,40		344 et 352	Traitement de rhumatismes
Rhenium 186	3,78		939 et 1077	Traitement de rhumatismes

Utilisations locales

Figure 12: Radio-isotopes en thérapies métaboliques et applications.

E. Les risques biologiques

1. Voies d'exposition et effets sur la santé

a) Les types d'expositions

- **L'exposition externe** résulte de sources radioactives situées en dehors de à l'organisme, il n'y a donc pas de contact entre la source et le sujet.

Toutes les sources de rayonnements suffisamment pénétrants peuvent provoquer une exposition externe (X, γ , certains β de haute énergie).

L'exposition externe peut-être globale, si elle concerne l'ensemble de l'organisme de façon homogène, ou partielle si uniquement une ou plusieurs parties du corps ou organes sont exposés.

Remarque: L'exposition externe cesse dès que l'on est suffisamment éloigné des sources. Dans le cas contraire, on parle de contamination.

- **La contamination externe** est la conséquence d'un contact entre la peau du sujet et la source de rayonnements ionisants.

Cela engendre une irradiation des couches basales de l'épiderme due essentiellement aux rayonnements β , X et γ , ainsi qu'une irradiation en profondeur due aux rayonnements X, γ et $\beta > 1$ MeV.

- **L'exposition interne**: la source est alors volontairement ou accidentellement introduite dans l'organisme, on parle de contamination interne dans ce deuxième cas.

Le transfert de radioéléments à l'intérieur de l'organisme peut, au final, se faire par ingestion, inhalation ou injection.

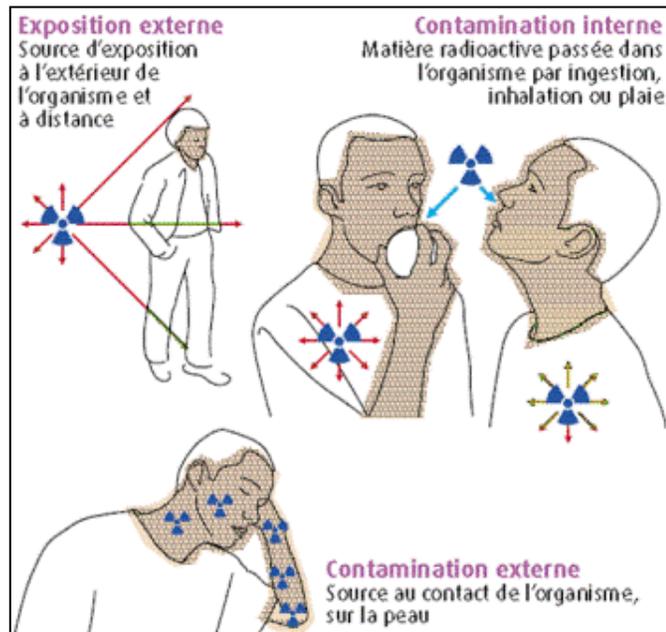


Figure 13: Les types d'expositions radioactives

b) Les effets sur la santé

Physiquement, on a vu que les rayonnements utilisés en médecine nucléaire provoquaient des ionisations et excitations au niveau biologique.

Cela entraîne des répercussions pathologiques répertoriées en deux catégories: les effets déterministes et les effets stochastiques.

Sans revenir en détail sur les caractéristiques des différents effets, on peut en retenir, pour les besoins de la radioprotection, quelques notions.

*Les effets déterministes

Ils sont essentiellement dus aux morts cellulaires et apparaissent uniquement à une dose seuil élevée. Il apparaît alors facile de s'en protéger en se cantonnant au-dessous d'une limite inférieure à ce seuil.

Ce seuil est cependant fonction des individus mais surtout de la nature des tissus atteints et s'abaisse en parallèle de la faible différenciation cellulaire, du nombre de mitoses programmées et de sa vitesse de renouvellement (17 p. 55).

Dans le tableau 2, on retrouve les effets suites à des expositions globales, tandis que dans le tableau 3 on se place dans des situations d'exposition partielles, c'est-à-dire ciblées sur des tissus/organes.

Tableau 2: Les effets d'une exposition radioactive globale

Dose (Gy)	Dose équivalente (mSv)	Effets	
0,3 - 1	1000	Nausées, vomissements	
1 - 3,5	à	3000	Epilation provisoire
			Syndrome hématopoïétique: atteinte des organes assurant le renouvellement des lymphocytes, des globules blancs et des plaquettes --> hémorragies
			Dose létale 50: 50 % au moins des individus meurent d'hémorragies et d'infections
3,5 - 5,5		Stérilité définitive	
5 - 7			
5,5 - 7,5	6000	Syndrome gastro-intestinal: atteinte des cellules de la muqueuse intestinale à fort taux de renouvellement --> infections mort si pas de greffe de moelle osseuse	
7,5 - 10	> 6000	Atteinte des poumons	
> 10 - 15	> 10000	Syndrome neurologique: œdème cérébral et coma - mort en quelques jours	
	20000	Mort en quelques heures	

Tableau 3: Les effets d'une exposition radioactive ciblée

Dose (Gy)	Dose équivalente (mSv)	Organe	Effets

Réponse "tout ou rien"		Embryon	Avant implantation (1er - 8è jour)
0,1	100		Pendant l'organogénèse (9è - 60è jour)
0,1 - 0,2	100 - 200		Stade fœtal (8è à 15è semaine) - Interruption Grossesse envisagée si > 200 mSv
0,3 - 0,5	150	Testicules	Stérilité provisoire
1		Peau	Fragilisation si exposition ultérieure
3		Ovaires	Stérilité provisoire
5	3500 - 6000	Testicules	Stérilité définitive
7	2500 - 6000	Ovaires	Stérilité définitive
5 - 10	5000	Peau	Epidermite exsudative
		Cristallin	Cataracte
15 -20		Peau	Ulcération et nécrose aiguë - épilation définitive

*Les effets stochastiques

Les effets stochastiques sont au contraire considérés sans seuil.

Bien que dans les faits, on ne retrouve des effets que pour des doses moyennes et fortes on ne peut jamais parler de risques nuls.

Ils correspondent aux effets probabilistes de transformation cellulaire et/ou de mutations génétiques radio-induits et, contrairement aux effets déterministes, s'observent tardivement avec une gravité indépendante de la dose.

2. Le risque mesuré et évalué

a) Les unités de mesure

*La dose absorbée en Gray

Cette unité mesure l'énergie absorbée par kilogramme, on parle de dose absorbée.

Elle est exprimée telle que $1\text{Gy} = 1\text{ J/Kg}$

Avec Gy: Gray, J: Joule, Kg: kilogramme.

Note: anciennement (de 1953 à 1975) on utilisait le Rad qui correspondait à un centième de Gray

*La dose équivalente en Sievert

Comme on l'a étudié précédemment, les conséquences biologiques dépendent de la nature du rayonnement.

La notion de dose absorbée est pratique car on peut la mesurer, mais elle ne reflète pas la nocivité réelle des rayonnements.

Pour remédier à cet inconvénient on a créé la notion de dose équivalente exprimée en Sievert et reliée à la dose absorbée par un facteur de pondération tel que:

$$H_t = D \cdot W_r$$

Avec H_t la dose équivalente en Sievert [Sv], D la dose absorbée en Gray, W_r le facteur de pondération

Note: anciennement on utilisait le Rem correspondant à un centième de Sievert.

Tableau 4: Recommandations de la CIPR (commission internationale de protection radiologique) de 2007 en matière de facteurs de pondération en fonction des rayonnements

Type de rayonnement	Facteur de pondération pour les rayonnements,
Photons	1
Électrons et muons	1
Protons et pions chargés	2
Particules alpha, fragments de fission,	20
Neutrons < 10 KeV et > 20MeV	5
Neutrons [10-100 KeV] et [2-20MeV]	10
Neutrons [100KeV - 2MeV]	20

*La dose efficace en Sievert

Cette nouvelle valeur permet de prendre en compte en plus de la nature du rayonnement, la radiosensibilité de chaque tissu ou organe (3 p. 81).

Elle est le résultat de la dose équivalente de chaque organe ou tissu multipliée par un facteur de pondération W_t :

$E = \sum W_t * H_t$ E étant la dose efficace en Sievert, W_t le facteur de pondération, H_t la dose équivalente en Sv

Tableau 5: Recommandations de la CIPR de 2007 en matière de facteurs de pondération pour les tissus

Organe/tissu	Nombre de tissus	w_T	Contribution totale
Poumon, estomac, côlon, moelle osseuse, sein, reste	6	0,12	0,72
Gonades	1	0,08	0,08
Thyroïde, œsophage, vessie, foie	4	0,04	0,16
Surface de l'os, peau, cerveau, glandes salivaires	4	0,01	0,04

1 : la valeur de w_T pour les gonades s'applique à la moyenne des doses aux testicules et aux ovaires.

2 : la dose au côlon est considérée comme la moyenne pondérée par la masse des doses au gros intestin et à l'intestin grêle, comme dans la formulation de la *Publication 60*.

Les tissus restants spécifiés (14 au total, 13 dans chaque sexe) sont les suivants : la glande surrénale, le tissu extrathoracique (ET), la vésicule biliaire, le cœur, les reins, les ganglions lymphatiques, le muscle, la muqueuse buccale, le pancréas, la prostate (♂), l'intestin grêle (SI), la rate, le thymus, l'utérus/le col de l'utérus (♀).

Comme on peut le constater au tableau 5, la dose efficace prend donc en compte l'ensemble de l'irradiation de l'organisme (somme des contributions égale à 1).

Elle permet ainsi de définir des seuils d'exposition interne et externe.

En pratique c'est cette grandeur qui est utilisée en radioprotection, tandis que la dose équivalente est privilégiée dans l'approche médicale (9 pp. 148-153).

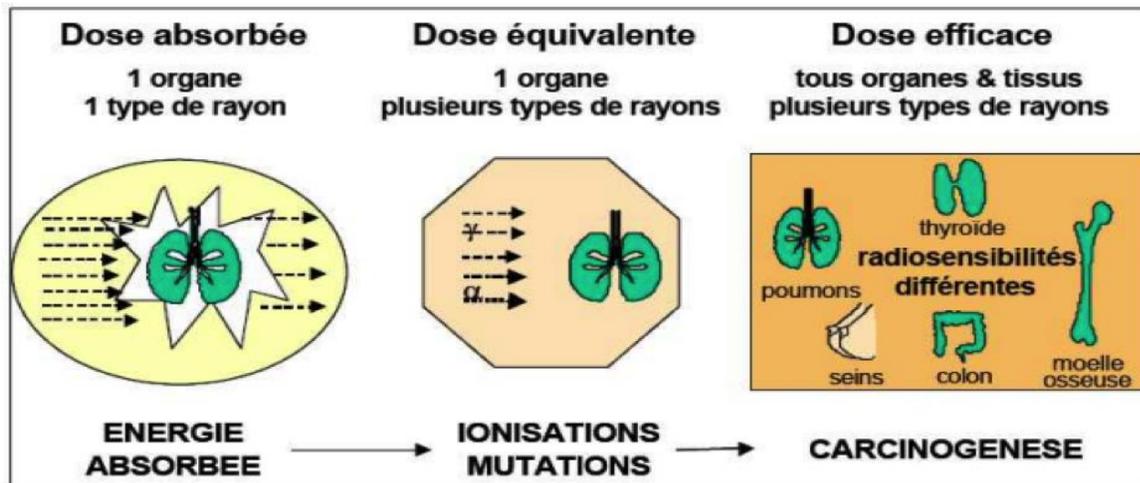


Figure 14: Les doses de médecine nucléaire et leurs « correspondances biologiques »

b) L'évaluation des risques

Dans les services de médecine nucléaire, étant donné les risques que nous avons déterminés dans le sous chapitre, on inventoriara ceux-ci grâce aux outils et grandeurs de mesure à notre disposition.

Ce point est légiféré à L'article R. 4121-1: « L'employeur transcrit et met à jour dans un document unique les résultats de l'évaluation des risques pour la santé et la sécurité des travailleurs (...) »

Dans un premier temps, on réalise une identification et un classement en vue d'élaborer une cartographie des risques.

On identifie les situations liées aux activités (ex: réception d'un colis radioactif et transfert dans l'enceinte blindée) en notant en parallèle les fréquences, durées d'expositions individuelles et en notifiant les contrôles réglementaires.

Une fois l'inventaire des risques dressé, on réalise la mise en place d'actions de prévention. On cherche alors à utiliser tous les moyens de protection (individuels, collectifs, les formations, l'information...) pour tenter de minimiser ou d'échapper au risque.

A ce stade on a donc recensé les risques ainsi que les moyens de protection dont on dispose.

Subséquentement, on classifera les risques en fonction des probabilités d'occurrence et de la gravité des conséquences pour prioriser les actions et proposer des actions de prévention.

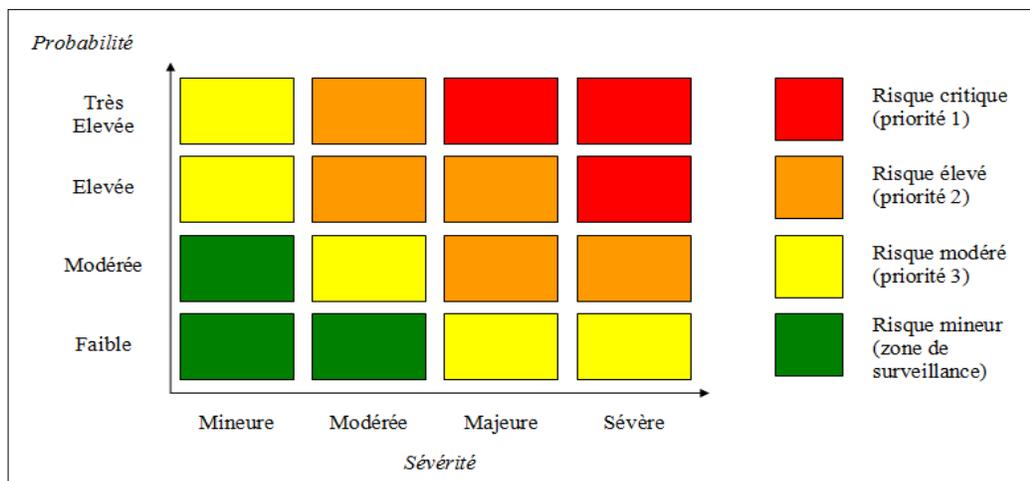


Figure 15: Matrice de criticité

Pour perdurer dans le temps, être accessible à chacun et être opposable, on formalisera dans un document dit document unique, régulièrement actualisé, la mise en œuvre et le suivi des actions de prévention, de radioprotection (18).

II. RADIOPHARMACEUTIQUES: CIRCUIT ET CONTROLE QUALITE

A. De la production aux contrôles qualité

1. Généralités

a) Classification des médicaments radiopharmaceutiques

Tous les MRP ne se présentent pas sous la même forme; avant d'évoquer leur circuit, il est utile de caractériser chaque type.

*Les MRP prêts à l'emploi

Dans 20 à 30 % des cas, le MRP est injecté directement, en spécialité prête à l'emploi, comme le Thallium²⁰¹ ou l'Iode¹³¹.

Celui-ci sera injecté (pour le thallium) ou ingéré directement (gélules d'Iode 131) et aura, de par son métabolisme ou tropisme particulier pour un organe, une distribution biologique permettant un usage médical.

*Les préparations radiopharmaceutiques

Dans 70 à 80 % des cas, le MRP est obtenu par marquage d'une molécule vectrice avec un radioélément.

La molécule vectrice est radio-marquée avec un radionucléide d'intérêt et présente un tropisme pour l'organe que l'on veut visualiser (applications diagnostiques) ou traiter (applications thérapeutiques).

Deux paramètres sont à prendre en considération pour l'utilisation d'un vecteur, d'une part la nature chimique (peptides, anticorps, phosphonates...) et d'autre part la « métabolisation physiologique », celle-ci comprenant notamment la distribution et l'élimination de la molécule.

Pourtant, pour la plupart des vecteurs, il n'y a pas de spécificité du vecteur à un récepteur, ce sont les formes structurales et chimiques de l'ensemble vecteur + radionucléide qui permettent d'obtenir des concentrations du MRP sur les zones recherchées.

On parle d'imagerie métabolique.

Ex: l'examétazine (céretec® ou cérestab®) ou HMPAO (Hexaméthylpropylène amine oxime) a des propriétés biologiques favorables pour l'évaluation scintigraphique du débit cérébral.

La lipophilie de cette molécule radiomarquée au Technétium-99m lui permet de passer la barrière hémato-encéphalique.

Ce complexe n'est pas stable et il se transforme en une forme hydrophile qui augmente sa rétention intracérébrale.

Le vecteur peut aussi être spécifique d'une cible, c'est par exemple le cas des anticorps (Ac) vers une cible antigénique, ou des peptides pour un récepteur spécifique.

On parle alors d'imagerie phénotypique.

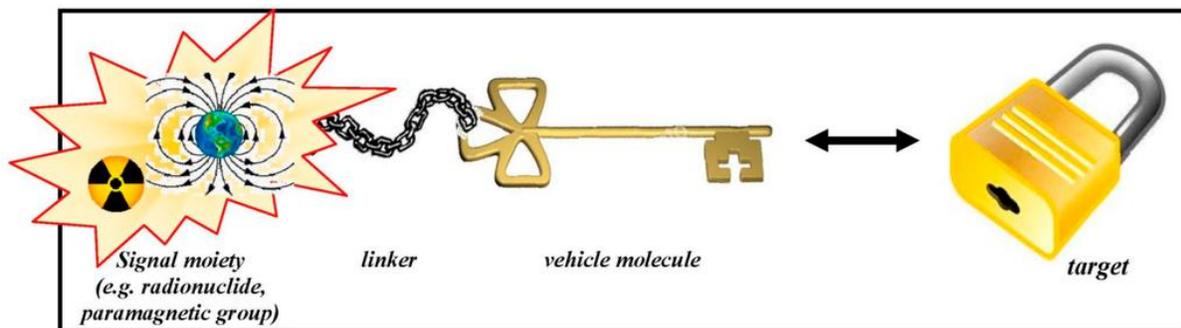


Figure 16: La notion de cible. Après association à un vecteur (si nécessaire), le MRP devient spécifique d'une cible biologique

En plus du vecteur et en fonction de chaque préparation sont livrés d'autres éléments pour permettre le marquage et sa stabilité.

On peut ainsi retrouver un réducteur, un stabilisant, un ligand intermédiaire...

Ces éléments et le vecteur fournis conjointement forment un ensemble appelé trousse:

« Trousse, toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique final »

Article L5121-1 Modifié par la loi n°2013-1203 du 23 décembre 2013 - art. 47 -9°-

Exemple: le ^{99m}Tc -MIBI, utilisé pour l'imagerie scintigraphique du débit myocardique résulte de l'association de Technétium, d'un vecteur = le métoxyisobutyl iso nitrile, d'un réducteur= dichlorhydrate de chlorure stanneux, un ligand intermédiaire= chlorhydrate de L-cystéine, un stabilisant=dihydrate de citrate de sodium et un agent osmotique= le mannitol (19).

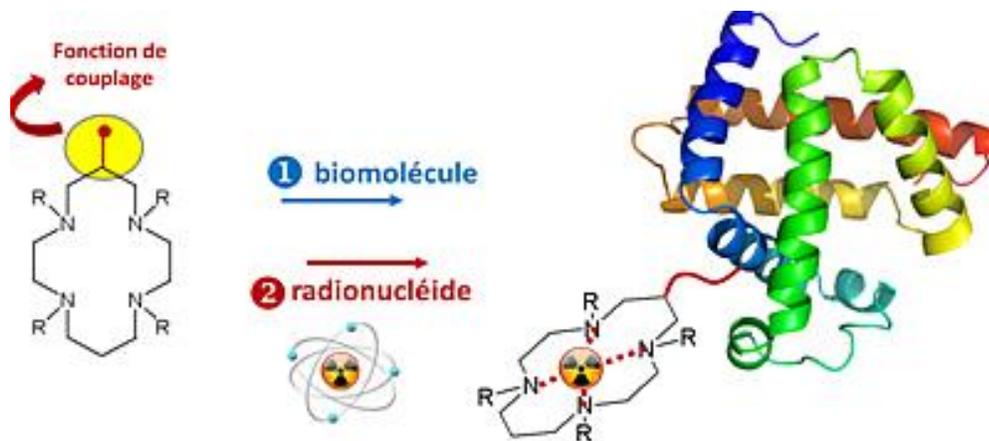


Figure 17: La biomolécule correspond ici au vecteur, l'ensemble formant le MRP

Dans 80 % des examens scintigraphiques, le marquage des molécules vectrices est effectué avec du Technétium 99m qui est obtenu à partir du générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$.

« 8° Générateur, tout système contenant un radionucléide parent déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations mentionnées aux articles L. 5121-9-1 et L. 5121-12, d'une autorisation d'importation parallèle ou d'une autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture de stock d'un médicament, servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique »

Article L5121-1 Modifié par la loi n°2013-1203 du 23 décembre 2013 - art. 47 - 8°-

Cette obtention permet une production de radionucléides de courte période, que l'on peut difficilement obtenir par d'autres moyens et une disponibilité permanente du radionucléide comme énoncé dans le chapitre « Le choix du radionucléide et de la molécule vectrice » en première partie de document.

Dans les autres circonstances le marquage se fait avec un précurseur.

« 10° [précurseur] tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration »

Article L5121-1 Modifié par la loi n°2013-1203 du 23 décembre 2013 - art. 47 -8°-

Ex: I123, In111, Y90...

2. Règlements

Le médicament radiopharmaceutique est défini comme suit par la législation française:

« Tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales ; »

Article L5121-1 Modifié par la loi n°2013-1203 du 23 décembre 2013 - art. 47 -7°-

Sur le plan réglementaire, on doit se référer à plusieurs textes:

- la réglementation spéciale des substances vénéneuses. (Article L1333-16, CSP) pour tous les médicaments radiopharmaceutiques (MRP).

- Une réglementation spécifique, pour une meilleure traçabilité, s'ils contiennent des dérivés stables du sang (albumine). R 5121-181 5121-201 du CSP (11)

-Une législation propre sur la réglementation des radionucléides à usage in vivo.

-les Bonnes pratiques, à chaque étape du circuit du MRP comme souligné dans le CSP.

« La préparation, l'importation et la distribution des médicaments doivent être réalisées en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par arrêtés du ministre chargé de la santé. » Art. L. 5121-5 du CSP

3. La production et le transport des radionucléides

On obtient les radionucléides (artificiels) dans les réacteurs nucléaires ou dans les cyclotrons.



Figure 18: Réacteurs nucléaires et cyclotron, lieux de production des radionucléides artificiels

Dans le premier cas, ils sont produits par la fission de l'uranium de manière directe:

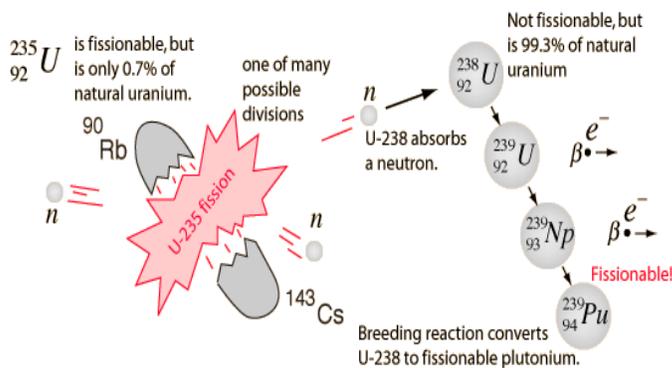


Figure 19: La fission de l'uranium

Comme observable, sur les 19 puis 20, la fission de l'uranium produit quelques radionucléides d'intérêt médical (^{135}I , ^{99}Tc ultérieurement...).

La séparation des autres radionucléides produits ainsi que la purification rendent cependant ces opérations coûteuses (13 p. 50).

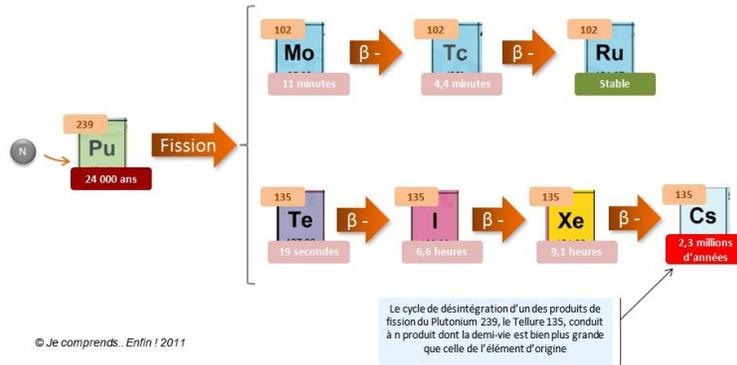


Figure 20: La fission du plutonium 239, produit de celle de l'uranium.

Ou de manière indirecte par irradiation neutronique,

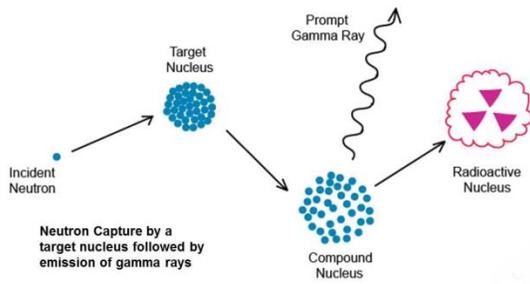


Figure 21: Création d'un noyau radioactif par irradiation neutronique

La fission de l'uranium génère des neutrons (figure 22).

En les projetant sur un noyau cible, celui-ci va donner le noyau radioactif recherché (figure 21).



Avec N, un neutron

L'alternative privilégiée* -mais très couteuse à l'installation et en maintenance- consiste à utiliser un cyclotron et à effectuer un bombardement de particules chargées générant des radionucléides (en reprenant la figure 30: Direct ${}^{99m}\text{Tc}$ production $P + {}^{100}\text{Mo} \rightarrow {}^{99m}\text{Tc} + 2n$) (9 pp. 45-50).

*on évite l'utilisation d'uranium enrichi dangereux et potentiellement utilisable à des fins non médicales

${}^{99}\text{Mo}$ is produced through two different methods:		
Reactors	Fission of ${}^{235}\text{U}$	$n + {}^{235}\text{U} \rightarrow {}^{99}\text{Mo} + xn + \text{other fission products}$
	Neutron activation of ${}^{98}\text{Mo}$	$n + {}^{98}\text{Mo} \rightarrow {}^{99}\text{Mo}$
Accelerators	Photo-fission of ${}^{238}\text{U}$	$\text{Photon} + {}^{238}\text{U} \rightarrow {}^{99}\text{Mo} + xn + \text{other fission products}$
	${}^{100}\text{Mo}$ transmutation	$\text{Photon} + {}^{100}\text{Mo} \rightarrow {}^{99}\text{Mo} + n$
	Direct ${}^{99m}\text{Tc}$ production	$P + {}^{100}\text{Mo} \rightarrow {}^{99m}\text{Tc} + 2n$

Figure 22: Différentes méthodes de production du Technétium

Une fois produits, les radionucléides sont conditionnés puis acheminés vers les services de médecine nucléaire.

Concernant la production des trousseaux, elles sont produites par des sociétés pharmaceutiques qui les fabriquent, les conditionnent et les distribuent, avec ou sans le radionucléide à y adjoindre. Cette production comprend cinq grandes étapes: la fabrication du pharmaceutique, la préparation du complexe ligand-réducteur, la stérilisation, la lyophilisation et le conditionnement (emballage) (20 p. 117).

Sur le plan législatif, quelques exigences sont mentionnées pour les fabricants:

« Les établissements pharmaceutiques fonctionnent conformément aux bonnes pratiques mentionnées aux articles L. 5121-5 et L. 5136-3 qui leur sont applicables. Ils possèdent notamment:

1° Des locaux aménagés, agencés et entretenus en fonction des opérations pharmaceutiques qui y sont effectuées ;

2° Les moyens en personnels et matériels nécessaires à l'exercice de ces activités. » Art. R. 5124-46 du CSP



« Les fabricants de médicaments mentionnés au 1° de l'article L. 4211-1, les fabricants de générateurs, trousseaux ou précurseurs mentionnés au 3° du même article ainsi que les fabricants de produits mentionnés à l'article L. 5136-1 justifient, à tout moment, que tous les produits qu'ils utilisent, fabriquent et livrent sont conformes aux caractéristiques auxquelles ils doivent répondre et qu'il a été procédé aux contrôles nécessaires. [...] »

Art. R. 5124-49 du CSP

Cette justification aux conformités s'effectue justement grâce aux contrôles qualité internes:

« Le fabricant et l'importateur, soit de médicaments mentionnés au 1° de l'article L. 4211-1, soit de générateurs, trousseaux ou précurseurs mentionnés au 3° dudit article, soit de produits mentionnés à l'article L. 5136-1 disposent d'un ou plusieurs départements de contrôle de la qualité. [...] »

Art. R. 5124-53 du CSP

En outre, le législateur encadre les informations nécessaires présentes sur la notice, l'impératif de précautions de préparations et d'emploi par exemple.

« [...] Pour les préparations radiopharmaceutiques, la notice doit, en outre, mentionner les précautions à prendre par l'utilisateur et le patient durant la préparation et l'administration du produit et les précautions spéciales pour l'élimination du conditionnement et de ses contenus non utilisés. (...) »

Art. R. 5121-149 du CSP

Le transport des radionucléides



A ce stade, le radionucléide vient d'être produit et son activité est souvent maximale (loi de décroissance).

On cherchera logiquement à minimiser le temps de transport entre production et livraison sur le lieu d'utilisation.

Parallèlement, étant donné le risque lié à cette forte radioactivité, on a mis en place un système de colisage, d'étiquetage et un indice de transport (débit de dose horaire) permettant d'éviter les erreurs, de signaler, d'évaluer le danger et de prendre les mesures pour y répondre (9 p. 186).

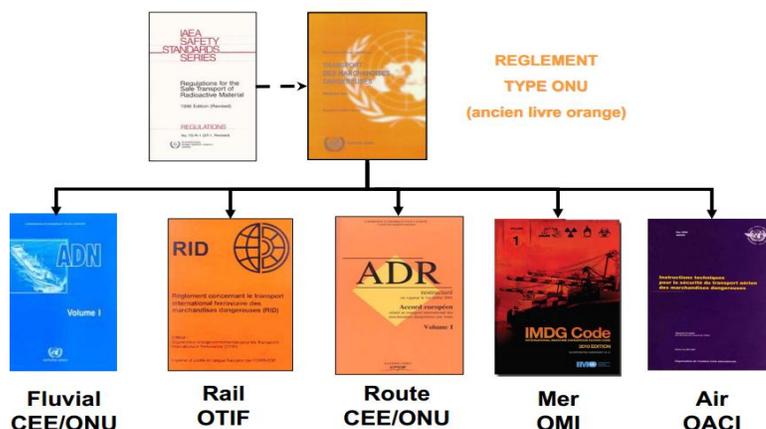
Dans la majorité des cas, ce sera l'ADR (« Accord for dangerous goods by road » soit « Accord pour le transport des marchandises dangereuses par la route ») qui imposera les règles de contrôle (classifications, étiquetage des emballages, documents de bord, contrôle des emballages et des colis...).

Le transport de substances radioactives est plus particulièrement règlementé au niveau de l'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA). Ses standards nommées SSR-6 servent de base à la réglementation française sur le sujet.

Celle-ci diffère selon le type de transport, on retrouve notamment:

-*au niveau routier*: **La Commission économique des nations unies pour l'Europe (CEE)** (ONU à Genève) rédige l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (ADR).

-*au niveau ferroviaire*: **L'Organisation intergouvernementale pour les transports internationaux ferroviaires** (OTIF à Berne) rédige le Règlement concernant le transport international ferroviaire des marchandises dangereuses (RID) (21).



1 Juin 2013

Rencontre interregionale - Médecine nucléaire

7

Figure 23: Les différentes réglementations relatives au transport de sources radioactives

Conjointement on retrouve dans le code de la santé publique:

« Les entreprises et organismes mentionnés à l'article R. 5124-2 prennent toutes les mesures nécessaires pour que le transport et la livraison des médicaments et autres produits pharmaceutiques soient effectués dans des conditions garantissant leur bonne conservation, leur intégrité et leur sécurité. » Art. R. 5124-48 du CSP

4. La réception



Elle se fait par un circuit indépendant, au niveau d'un sas isolé au vu du principe de radioprotection, sécurisé mais accessible en dehors des heures de service pour faciliter la livraison...

Son accès doit être indépendant du reste du service mais inclus dans la zone contrôlée.

Le CSP indique à l'Article R5126-11

« [...] Ces locaux sont d'accès aisé pour faciliter la livraison et la réception des produits ainsi que leur bonne conservation.

La pharmacie dispose d'un local permettant d'assurer l'isolement des médicaments et autres produits lorsque leur livraison a lieu exceptionnellement en dehors de ses heures d'ouverture. [...] »

Dès la réception, on vérifie le débit de dose à l'aide d'un débitmètre portatif, l'absence de contamination des emballages en faisant des frottis et la correspondance de la commande, puis on déconditionne pour placer le radionucléide dans l'enceinte blindée.

Au moment de leur réception, les sources radioactives ou les générateurs ont des activités importantes et leur placement dans l'enceinte blindée fait partie des gestes à fort risque potentiel d'irradiation si la manipulation n'est pas correctement effectuée...

Pour limiter ce risque, on utilise, entre autres, des tabliers plombés et une gestuelle rapide et précise.

→ **voir en annexe 6: « Fiche de rappels de radioprotection »**

La réception des produits radioactifs doit être inventoriée informatiquement dans un registre règlementaire « entrées/sorties ».

Les fiches de réception doivent mentionner au minimum la date et l'heure de réception, la nature et l'activité des radionucléides réceptionnés, le numéro de lot.

A ce stade, plusieurs réglementations se croisent: celles concernant le transport des sources radioactives et leur réception (contrôle à réception), celles concernant les bonnes pratiques de préparation (BPP 2007) et de pharmacie hospitalière (BPPH).

C'est aussi à ce niveau, après le contrôle à réception, que le radionucléide devient possession de la PUI (22).

5. La préparation



Cette étape primordiale transforme le radionucléide en MRP destiné à un patient donné et qui sera dispensé avec une activité précise en fonction de différents critères:

- le poids du patient
- l'âge du patient (enfant ou adulte)
- la concentration du traceur dans la cible
- le type d'examen et les performances du détecteur (γ caméra, caméra TEP...)

Elle comprend l'élution de générateur, l'association à un vecteur, les contrôles de qualité...

De manière adjacente, les règles d'asepsie et de radioprotection doivent être respectées.

Les étapes de préparation se doivent en effet d'être réalisées dans un souci de bonne gestion de la radioactivité, que ce soit dans un but de radioprotection ou pour ne pas nuire aux préparations elles-mêmes (contamination croisée, contamination des détecteurs).

Pendant cette phase, on réalisera des contrôles pour vérifier la qualité du MRP, son adéquation avec la prescription et on enregistrera la préparation informatiquement.

Une fois la préparation finie, on aura un MRP étiqueté, validé, prêt à l'emploi, le plus souvent sous forme injectable et dispensé dans une seringue.

A ce niveau, les bonnes pratiques hospitalières exposent sommairement les impératifs:

« [Le pharmacien NDLR] dispose des moyens nécessaires ; il s'appuie sur un personnel qualifié afin de garantir que le produit, le service rendu, l'activité et la prestation sont conformes aux objectifs et obligations de la pharmacie à usage intérieur et de l'établissement ainsi qu'aux besoins et attentes des patients. [...]

L'organisation du système qualité repose sur l'identification et l'évaluation de tous les moyens nécessaires à l'exécution et à la vérification des tâches afin de fournir des prestations conformes [...]

Ces moyens, mis en place dans le cadre de la politique générale de l'établissement, constitués par le personnel, les équipements et les locaux, sont organisés, maîtrisés, adaptés et évolutifs.

Le pharmacien [...] s'assure, avec une fréquence [...] au moins annuelle, que le système qualité demeure approprié et efficace.

Le système qualité génère des enregistrements relatifs à la qualité [...], preuve que le système qualité prévu est bien mis en œuvre, que les activités ont été effectuées et que les résultats attendus ont été obtenus.

Les informations enregistrées sont des sources de réflexion pour la mise en œuvre éventuelle d'actions préventives ou correctives.

Des contrôles sont effectués, selon des procédures définies, afin de vérifier que les produits et les services fournis par la pharmacie sont conformes aux exigences réglementaires et aux objectifs de l'établissement et de la pharmacie à usage intérieur.

Un enregistrement écrit de cette vérification est consigné et conservé »

Elles sont complétées par les bonnes pratiques de préparation, ainsi:

« La manipulation des MRP est soumise à la fois à la réglementation de la radioprotection du travailleur (risque d'exposition externe, en particulier au niveau des doigts, et de contamination interne par incorporation accidentelle) et à la réglementation pharmaceutique pour le patient (risque septique, exigence de stérilité pour la forme injectable du MRP). »

Elles précisent aussi les préceptes pour chaque étape de la préparation, on y retrouve notamment:

« [...], toutes les opérations sont conduites de façon aseptique.

Des dispositions sont prises et suivies pour éviter toute contamination radioactive croisée.

La préparation est effectuée conformément aux recommandations existantes du fabricant et selon les procédures écrites et validées par le radiopharmacien.

Toute indication d'activité indique la date et l'heure exacte de la mesure.

Les mentions portées sur l'étiquetage de la préparation et de l'unité de dispensation permettent d'assurer la complète traçabilité du médicament. »

On y retrouve aussi les notions d'étiquetage et de traçabilité portées, entre autres, par le dossier de lot.

Ce dossier doit comporter une fiche de préparation, une fiche d'étiquetage et une fiche de contrôle.

Ainsi, par exemple, l'étiquette des préparations radiopharmaceutiques comportera au minimum:

-la dénomination de la préparation radiopharmaceutique

-l'activité administrée

-la date et l'heure d'administration

-le numéro de lot de la préparation (et éventuellement le numéro de lot de la trousse froide)

-la date de péremption

-le symbole radioactif (« trisecteur normalisé »)

6. Le contrôle qualité des préparations radiopharmaceutiques

Après avoir effectué des rappels sur la radioactivité, et développé le circuit des MRP, le cadre étant fixé, nous sommes en mesure d'aborder le contrôle qualité des médicaments radiopharmaceutiques.

Ceux-ci sont justement mentionnés dans les BPP:

«Les contrôles de qualité sont réalisés, autant que possible, par une personne différente de celle qui a préparé le médicament radiopharmaceutique. [...]

Les contrôles 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. [...]

Le fait que certains produits soient expédiés avant l'achèvement de tous les contrôles ne supprime pas l'obligation pour le radiopharmacien de prendre une décision, formellement enregistrée, concernant la conformité du lot. Dans ce cas, une procédure écrite précise toutes les données relatives à la préparation et au contrôle de la qualité qui sont à examiner avant l'expédition du lot. »

La complexité des préparations radiopharmaceutiques est variable: elle passe du simple conditionnement d'un précurseur prêt à l'emploi (exemple des mises en seringues de thallium-201), à une reconstitution de trousse plus ou moins longue et complexe, ou à la séparation et au marquage de certains éléments figurés du sang.

Les conditions en termes de manipulations et les exigences en termes d'hygiène sont en conséquence très différentes.

Dans le premier cas, on est confronté à des préparations en système clos alors que dans le cas d'un marquage sanguin il s'agit de préparation en système ouvert.

La difficulté et les temps de préparation qui en découlent seront également très différents (de quelques minutes à plusieurs heures).

Pour pouvoir effectuer des préparations dans le cadre des essais cliniques, la PUI devra aussi obtenir une autorisation spécifique de l'ARS...

Les contrôles sont, au final, effectués conformément aux recommandations existantes du fabricant et/ou du RCP, selon les procédures écrites et validées par le radiopharmacien, en tenant compte des monographies de la pharmacopée, et des BPP.

La périodicité de ces contrôles est définie par le radiopharmacien.

Les cahiers de laboratoire de contrôles doivent être conservés 5 ans après la date de libération du lot (BPP 2007).

a) Les contrôles

*Les caractères galéniques

Cette vérification concerne principalement les MRP sous formes de solutions buvables ou injectables.

Bien que soumis à l'appréciation humaine, on examine l'aspect de la solution autant au niveau de sa limpidité, que de la couleur attendue, que de la présence de particules...

La plupart des solutions sont limpides, incolores et sans particules en suspension (éluat de pertechnétate de ^{99m}Tc , Thallium-201, ^{18}F -FDG...).

Certaines solutions sont légèrement troubles colorées ou troubles (macro-agrégats d'albumine humaine).

Ce contrôle rapide doit, comme tous les autres, se faire dans des conditions optimales de radioprotection (9 p. 342).

La stabilité des MRP et notamment pour le marquage est directement sous l'influence de la forme chimique, on confirmera donc que le pH soit optimal pour éviter la présence de fonctions ou espèces chimiques nuisibles. On vérifiera ensuite que le pH des solutions injectables est physiologique (compris entre 5 et 7).

La difficulté, qui sera partagée avec tous les contrôles nécessitant des dépôts est le faible volume mis à disposition pour les contrôles (9 p. 342), que ce soit pour une raison de radioprotection ou pour ne pas gaspiller un trop grand volume de MRP.

*L'activité de la source

Ce contrôle a sa place à différents moments (réception, dispensation) quelle que soit la forme du MRP et son conditionnement (flacon, seringue, gélule...).

Cette mesure est incontournable; avant toute dispensation, on vérifie que la dose prescrite et la dose préparée soient les mêmes.

L'activité administrée au patient ne devant pas s'écarter de +/- 10 % de la valeur théorique.

Il faut cependant prendre en compte la décroissance de la source.

Les enregistrements d'activité sont ainsi toujours donnés avec un indicatif temporel (ex: 200 MBq le 23/02/15 à 15h).

Pour remédier à cette décroissance radioactive, une bonne planification du moment d'administration et une coordination entre la dispensation et l'administration sont indispensables.

Pour ces mesures, l'activimètre est l'instrument de référence.

Il est intégré au sein de l'enceinte blindée et on vérifie son étalonnage chaque matin avant son utilisation, à l'aide de sources à longues demi-vies (baryum, césium ...).

*la pureté radionucléidique

La pureté radionucléidique (PRN) est le rapport en % de l'activité du radionucléide d'intérêt à l'activité totale de la préparation.

$$R = A_r/A_t,$$

Avec R la pureté radionucléidique en %, A_r l'activité du radionucléide et A_t l'activité totale en Bq

Dans le chapitre sur la filiation radioactive, on a vu que les radionucléides pouvaient être issus de radionucléide père donnant des radionucléides fils.

Il est ainsi possible de retrouver du ^{99}Mo dans l'éluat de pertechnétate de sodium ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) lors de l'éluat d'un générateur.

On peut également retrouver d'autres radionucléides et d'autres radio-isotopes indésirables au cours de la production d'un radionucléide (^{202}Tl dans le ^{201}Tl par exemple).

Le pourcentage de ces impuretés doit être inférieur à une certaine limite au moment de l'injection au patient car elles peuvent interférer pour la bonne qualité d'image obtenue ou provoquer une irradiation non désirée... (11 p. 22)

On a donc fixé des valeurs de pureté à satisfaire pour pouvoir administrer le MRP de manière acceptable.

Ex: le taux de ^{99}Mo dans l'éluat de pertechnétate de sodium ne doit pas dépasser 1 kBq pour 1 MBq de $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$.

*La pureté radiochimique

La pureté radiochimique (PRC) est le rapport exprimé en % de l'activité du radionucléide sous la forme chimique attendue à l'activité totale de ce radionucléide dans la préparation.

$R' = A_r/A_t$, Avec R' la pureté radiochimique en %, A_r l'activité du radionucléide et A_t l'activité totale en Bq

Dans une préparation, de nombreux éléments peuvent influencer sur la forme chimique du radionucléide (radiolyse, lumière, oxydation, réduction, température...).

De manière similaire à la pureté radionucléidique, on ne cherche à obtenir une unique forme chimique qui sera la plus adaptée, ces impuretés pouvant altérer les résultats d'examen et irradiant inutilement.

*L'apyrogénicité

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

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

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

Pour référence, on utilise des amœbocytes de limule (LAL) qui, au contact d'endotoxines bactériennes forment un gel, symbole donc, d'une contamination.

En pratique, l'usage de ce test reste limité car il exige un personnel expérimenté et des réactifs coûteux (9 p. 353).

*La stérilité

Bien que les radiations créent un milieu peu favorable aux développements fongiques ou microbiens, les doses y sont trop faibles pour garantir une stérilité (23).

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

En pratique:

Il s'agit d'un ensemencement direct de différents milieux de culture comme décrit dans la *Pharmacopée européenne* V^e édition (monographie 2.6.1 Méthode générale de l'essai de stérilité). Il consiste en un ensemencement de trois milieux de cultures liquides, deux Trypcase soja (TS) et un Thioglycolate (TG), par un volume d'une préparation sélectionnée de façon aléatoire compris entre 1 et 3 mL, ce volume ne devant pas dépasser 10 % du volume du milieu ensemencé. Puis, ces milieux sont mis à incuber soit à température ambiante pour un TS soit dans une étuve à 37 °C pour un TS et un TG, pendant 14 jours. (23)

Comme on peut le supposer, ce test est confronté à l'organisation (libération avant le résultat du contrôle), aux contraintes matérielles (faible volume mis en culture, matériel d'ensemencement) et temporel (temps d'obtention très résultat bien supérieur aux durée de vie des MRP).

Tous ces freins induisent qu'on n'effectue ce contrôle que de manière aléatoire (23 p. 351).

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

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

Les résultats après lecture seront alors reportés sur le dossier du patient et archivés.

*La non-conformité

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

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

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

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

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

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

→**Voir en annexe 2: « Conduite à tenir en cas de contrôle de la qualité »**

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

→**Voir en annexe 4: « Fiche de défaut de qualité »**

b) En pratique

On privilégie des techniques rapides, et en cas d'impossibilité d'obtention rapide de certains résultats, le législateur tolérera une libération précoce selon le type de CQ.

-exemple du Sestamibi ^{99m}Tc -MIBI (Cardiolite[®], Stamicis[®])

Cette préparation consiste à radio-marquer une molécule, le méthoxy-isobuty-isonitrile avec un éluat de pertechnétate de sodium pour former un complexe: ^{99m}Tc -2-méthoxy-isobutyl-isonitrile (^{99m}Tc -MIBI).

On utilise le MIBI comme vecteur pour obtenir une distribution myocardique et ainsi évaluer la perfusion myocardique dans la majorité des cas.

Il peut aussi être utilisé pour localiser le tissu parathyroïdien ou même en diagnostic de cancer du sein.

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

Il est conservé dans l'enceinte blindée dès réception.

Concernant le MIBI, on commande des trousse contenant 5 flacons stables 24 mois après fabrication, qu'on devra stocker à température inférieure à 25 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Pratiquement, on les conserve au frigo !

2. La préparation:

- a. On réalise une élution de Technétium pour les besoins de la journée, le flacon ainsi préparé sera équipé d'un système multifonction
- b. Retirer le flip-off du Sestamibi et le placer dans sa protection plombée identifiée
- c. Essuyer le bouchon de caoutchouc du flacon avec une compresse alcoolisée
- d. A l'aide d'une seringue stérile placée dans un protège-seringue plombé, prélever de façon aseptique 11,1 GBq d'éluat de pertechnétate de sodium
- e. Ajuster l'activité à l'activimètre de l'enceinte blindée
- f. On injecte aseptiquement cette solution dans le flacon placé dans le conteneur en plomb Cardiolite®. Sans enlever l'aiguille, on soustraie le volume d'air équivalent afin d'éviter une surpression
- g. Après avoir retiré et recapuchonné l'aiguille, bien homogénéiser par retournement 5 à 10 fois
- h. Placer verticalement le flacon dans un bain-marie à 100°C pendant 10 minutes (les enceintes blindées sont souvent équipées d'un bain-marie à sec qui permet de ne pas sortir la préparation de l'enceinte: radioprotection +++, risque de brûlures...)
- i. Retirer le flacon du bain-marie, le remettre dans son conteneur plombé et laisser refroidir pendant 15 minutes
- j. La préparation peut être diluée en rajoutant de façon aseptique du NaCl 0.9%, sans faire pénétrer d'air
- k. La préparation conservée entre 15 et 25°C devra être utilisée dans les 10 heures
- l. On prépare ensuite les seringues individuelles qui seront délivrées en fonction de leurs conformités assurées par les contrôles qualité

LES CONTROLES

Les contrôles ont lieu dans le laboratoire chaud en respectant les règles de radioprotection.

Bien homogénéiser la suspension par retournements avant d'effectuer les contrôles.

1) L'éluat

-On contrôle l'aspect de la solution

La solution doit être limpide et incolore pour être conforme.

Un trouble blanchâtre peut-être dû à un décrochage d'alumine de la colonne (figure 7) ce qui rend impossible l'utilisation de l'éluat.

-On vérifie **le pH**

Le pH recherché doit être entre 4 et 8, une valeur hors de ces limites est la preuve d'une irrégularité: radiolyse, présence d'ions d'alumine ou d'ions aluminiums non voulus.

On effectue ce contrôle à l'aide d'un papier pH simple, par dépôt d'une goutte d'éluat.

-on contrôle **la pureté radiochimique:**

Après avoir placé un champ plastifié sur la paillasse réservée au contrôle, on récupère une bande de papier Whatman ou de gel de silice préalablement découpée.

Une fois, le bouchon du flacon d'éluat aseptisé, on prélève quelques microlitres de solution dans une seringue de 1mL.

On dépose alors une goutte de solution à 1.5 cm du bord inférieur de la bande (on marque la hauteur de dépôt avec un crayon à papier) sur la face granuleuse, à égale distance des deux bords.

Enfin, on sèche le dépôt quelques secondes au sèche-cheveux.

Après cela, on place la bande dans une cuve chromatographique saturée en acétone (solvant) sans que le dépôt soit immergé.

Dès que la cuve est refermée, la migration du solvant sur le support commence, on retire la bande quand le front de solvant est à environ 1cm sous le bord supérieur et immédiatement on fait une marque à la hauteur du front de solvant.

On sèche de nouveau la bande, puis on l'entoure de scotch brun afin d'éviter les contaminations. Elle est révélée par un radio-chromatographe (une mini γ caméra d'acquisition), c'est elle qui comptera la répartition des différentes espèces chimiques radioactives tout au long de la bande et nous la restituera.

On inscrit la date puis on sélectionne les données préenregistrées comportant le radionucléide et la méthode utilisée dans le logiciel opérant l'appareil. On peut alors lancer l'acquisition.

A la fin du comptage, on obtient un spectre:

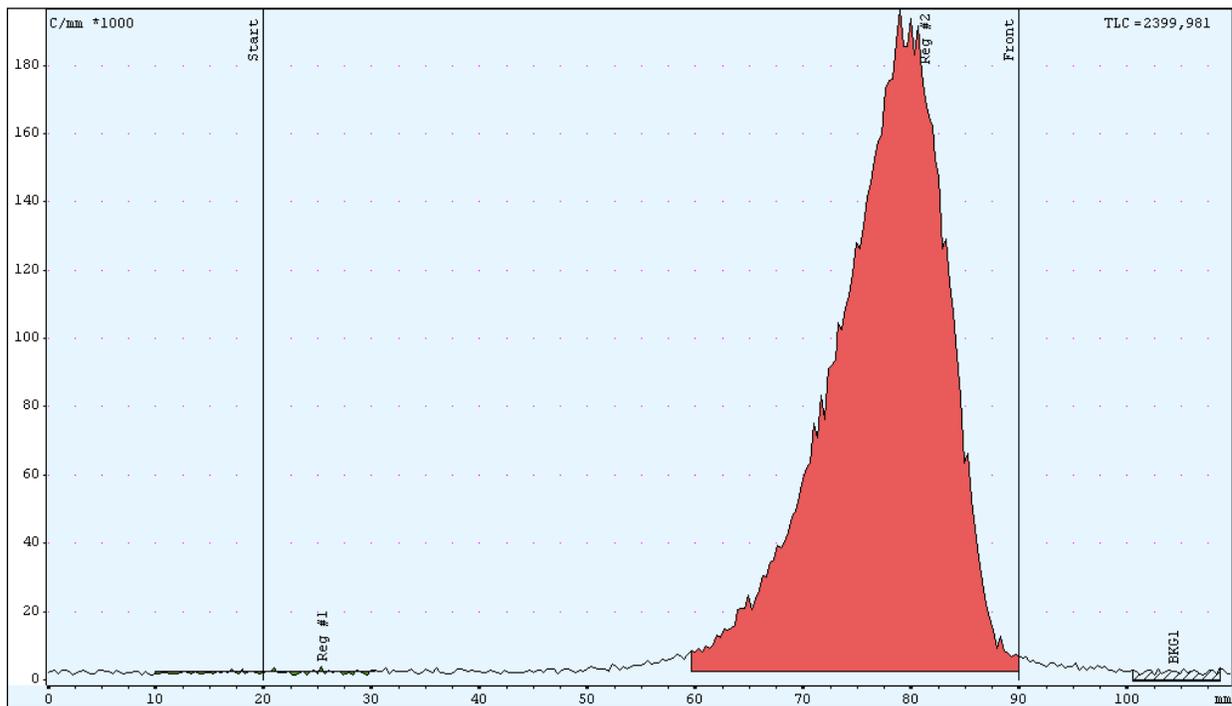


Figure 24: Spectre de l'Eluat, CCM sur papier Whatman, solvant acétone

Il reste à l'interpréter:

- La **région 1** ($R_f = 0$, ici entre 10 et 30mm) correspond à des impuretés et notamment à du Technétium réduit ou hydrolysé.
- La **région 2** ($R_f = 1$, entre 60 et 90 mm) correspond à du pertechnétate [TcO_4^-] qui a migré avec le solvant.

On note le pourcentage d'aire de la région 2 sur le cahier de laboratoire, toujours à côté de l'étiquette de traçabilité de l'éluat. On doit obtenir plus de 95% pour obtenir une conformité.

Si deux CCM consécutives sont incorrectes, on élimine l'éluat.

On effectue un dernier contrôle de l'éluat à posteriori:

Le contrôle de la pureté radionucléidique

Trois méthodes sont décrites à la Pharmacopée, elles sont basées sur la mise en évidence de la présence du Mo.

On peut en effet le déceler par:

-son énergie: avec un spectre énergétique, (*pic caractéristique à 740 KeV par exemple*)

-l'interposition d'un écran: autant les rayons de 140 KeV du Tc sont arrêtés à 99,9% par 3mm de plomb, autant les γ du Mo ne le sont pas

- par décroissance (détaillé ci-dessous).

Ce contrôle est moins irradiant mais se fait à posteriori !

Il repose sur les demi-vies, différentes entre le $^{99m}\text{Tc} = 6\text{h}$ et le $^{99}\text{Mo} = 66\text{h}$.

On cherche à déterminer la pureté radionucléidique de notre éluat c'est-à-dire le pourcentage de Technétium par rapport à la totalité des radionucléides présents.

L'autre radionucléide ici présent ne peut être que le Molybdène en cas de décrochage de la colonne d'alumine.

En pratique, une semaine après l'éluat, on mesure la radioactivité résiduelle d'un tube de contrôle.

Puisque la demi-vie du Tc est de 6h, une semaine après celui-ci a totalement décrépu et n'émet donc plus. Toute activité détectée à 140 keV correspond alors à la présence de Technétium produit intégralement du ^{99}Mo élué 7 jours plus tôt.

Classiquement, lors de l'élution du générateur Mo/Tc pour la préparation journalière d'HDP technétié, une préparation radiopharmaceutique utilisant l'éluat, on dilue le volume mort de la seringue ayant servi au prélèvement de cet éluat dans du sérum physiologique.

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

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

On renseigne ensuite informatiquement le N° du générateur, l'heure du prélèvement, l'activité initiale à J-7 puis l'Heure et l'Activité retrouvée après comptage.

Le pourcentage de Molybdène qu'on calcule ne doit pas excéder 0,1%.

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

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

2) Le Cardiolite©

Avant de le placer dans l'enceinte, on vérifie l'état du flacon, l'absence de fêlures, d'anomalies

On utilise un activimètre dans l'enceinte blindée qui nous permet de contrôler les doses préparées. Celui-ci est couplé au logiciel de préparation et permet d'enregistrer et de valider celles-ci.

Dès lors que la préparation est terminée, on prélève par aspiration/refoulement un volume mort de Sestamibi© technétié.

Ce prélèvement se fait après que la préparation ait légèrement refroidie et avec une prise d'air pour limiter d'éventuelles surpressions pouvant conduire à des projections.

En utilisant un support et un solvant approprié, cellulose et dichlorométhane/méthanol (80/20 v/v)), on réalise une chromatographie.

On obtient une CCM où le MIBI a migré dans la partie haute (1) et où le Tc non lié donc indésirable est resté dans la partie basse (2) de la bande.

Note: on travaille constamment en excès de vecteurs pour que tout le Tc se lie.

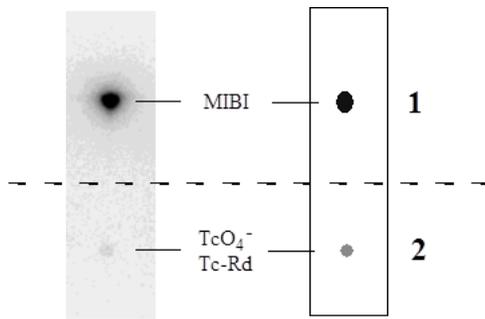


Figure 25: CCM du MIBI

Suite à la détection avec la γ caméra, on obtient un spectre:

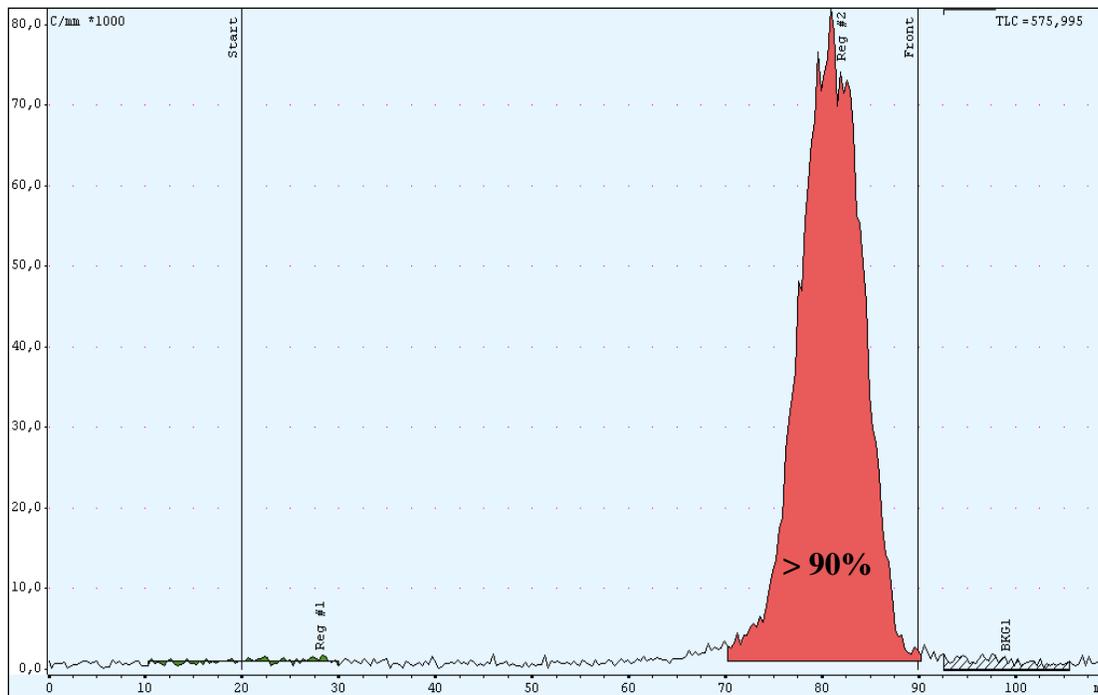


Figure 26: Spectre du Cardiolite®

On en déduit la pureté radiochimique selon:

$$PRC = H/(B + H) \times 100$$

La pureté radiochimique doit être supérieure à 90 % dans ce système.

Dans ce cas, et lorsque les contrôles organoleptiques et de pH sont conformes, le produit peut être utilisé.

Dans le cas contraire, le contrôle sera refait.

En cas de confirmation de la non-conformité, le produit ne devra pas être utilisé.

→ Voir en annexe 3: « conduite à tenir en cas de non-conformité avérée et de rejet du

MRP »

Au final, pour suivre l'activité, assurer la traçabilité et opposer de la conformité, on effectue des enregistrements.

	Activité	Aspect	pH	PRN	PRC	N° de traçabilité
Générateur <i>Mo/Tc</i>						
Eluât <i>Tc</i>						
Vecteur <i>Cardiolite</i>						
Préparations <i>Cardiolite technétié</i>						
Seringue prête						

	Informatique
	Cahier de labo + informatique
	Cahier de labo + informatique + Cahier de réception

Par ailleurs, à chaque préparation correspond un dossier de lot.

On y retrouvera la signature du pharmacien, ou des personnes qu'il aura nommément habilitées, pour permettre la libération de la préparation (23).

-exemple du LyoMAA-Tc

Il s'agit de la préparation permettant le radio-marquage de macro-agrégats d'albumine humaine (trousse de Technescan LyoMAA) avec une solution de pertechnétate de sodium.

Elle est utilisée pour l'étude de la fonction circulatoire pulmonaire en diagnostic mais aussi en suivi des embolies pulmonaires.

Le LyoMAA est en effet constitué de macro-agrégats d'albumine humaine qui, une fois dans la circulation, ne peuvent pénétrer le parenchyme pulmonaire et restent temporairement au niveau du capillaire pulmonaire.

Suivant la distribution, on détermine des zones altérées où des poumons normaux.

Le LyoMAA obtenu sous forme de kits multidoses est conservé au réfrigérateur avant et après marquage et est stable jusqu'à 18 mois après fabrication.

On commence la préparation en récupérant le traceur, le Technétium, par élution comme vu pour le Sestamibi puis:

- a) On place le LyoMAA dans l'enceinte
- b) Une fois placée dans l'enceinte blindée via le sas, on retire le flip-off du LyoMAA et on aseptise le bouchon à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool
- c) Puis on place le flacon dans une protection plombée étiquetée LyoMAA
- d) On prélève ensuite quoi ? avec une seringue munie de sa protection plombée en ajustant grâce à l'activimètre présent dans l'enceinte. = 60 mCi d'éluat soit 2220 MBq
- e) On complète à 5 mL avec du NaCl 0,9% puis on mesure à l'activimètre
- f) On injecte aseptiquement cette solution dans le flacon de LyoMAA placé dans le conteneur en plomb sans enlever l'aiguille, on soustrait le volume d'air équivalent afin d'éviter une surpression
- g) Après avoir retiré et recapuchonné l'aiguille, bien homogénéiser par agitation manuelle
- h) Introduire le flacon dans l'activimètre et mesurer l'activité
- i) Placer le flacon au niveau de l'agitateur pendant deux minutes
- j) Ensuite le laisser reposer pendant cinq minutes
- k) La préparation conservée au frigo devra être utilisée dans les 6 à 12 heures
- l) On prépare ensuite les seringues individuelles qui seront délivrées en fonction de leur conformité assurée par les contrôles qualité

LES CONTROLES

On homogénéise la suspension par retournements avant d'effectuer les contrôles.

1) L'éluion

Les contrôles de l'éluion sont les mêmes que pour le Sestamibi.

2) Le LyoMAA©

La suspension doit être trouble et de couleur blanche.

Avant de le placer dans l'enceinte, on vérifie l'état du flacon, l'absence de fêlures...

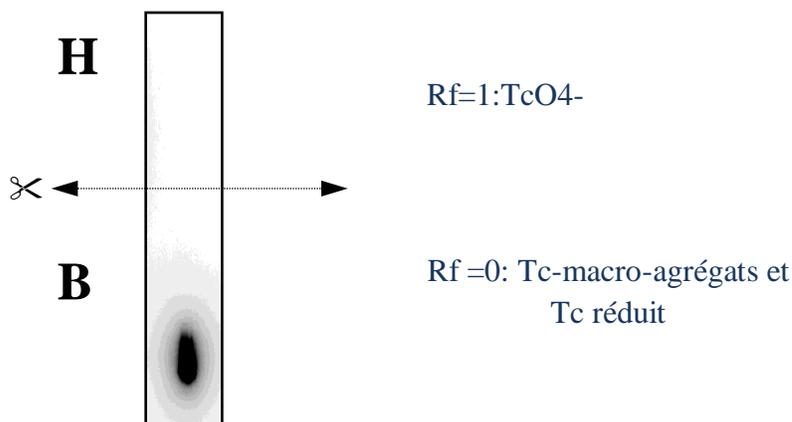
3) Le LyoMAA© technétié

-la pureté radiochimique

Dès lors que la préparation est terminée, on prélève par aspiration/refoulement un volume mort de LyoMAA©.

En utilisant une bande ITLC-SG (support) et de l'acétone (solvant), on réalise une chromatographie.

On obtient une CCM où le pertechnétate non lié (TcO_4^-) a migré dans la partie haute (H) et où les macro-agrégats d'albumine liés au Technétium ainsi que le Technétium réduit libre sont restés dans la partie basse (B) de la bande.



Suite à la détection avec la γ caméra, on récupère un spectre:

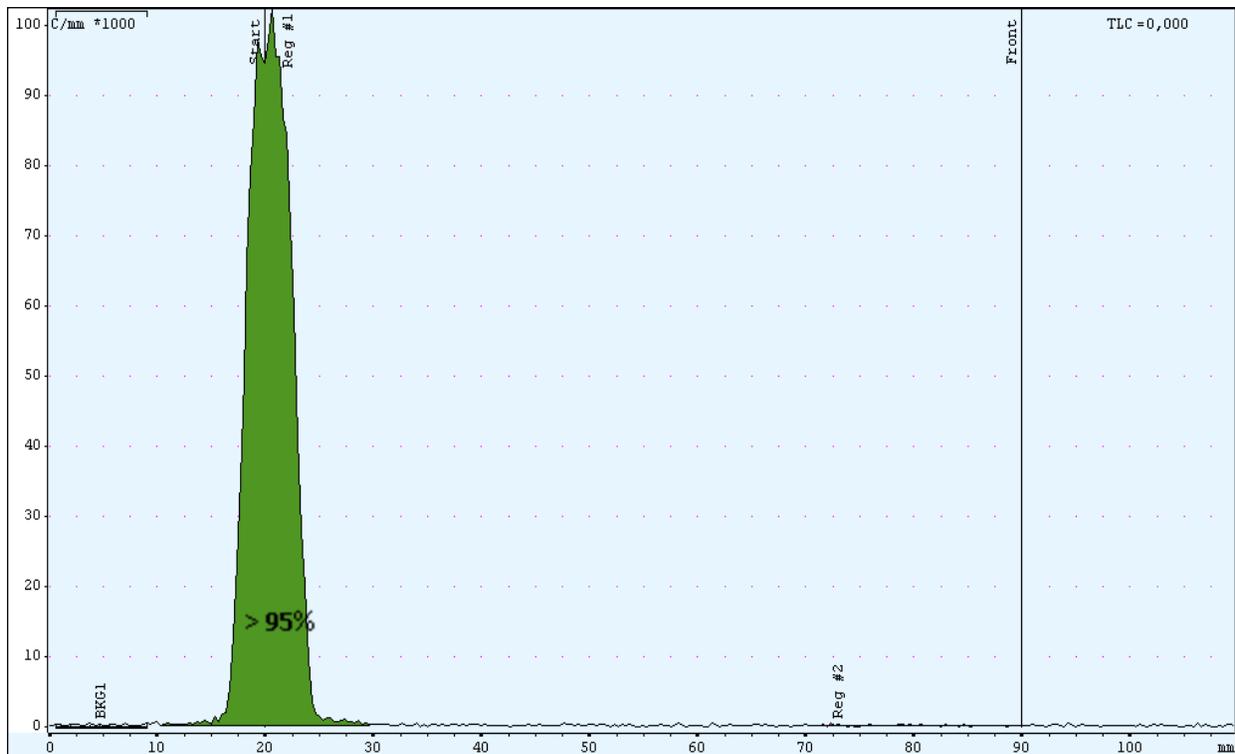


Figure 27: Spectre du LyoMAA®

On déduit la pureté radiochimique selon

$PRC = B/(B + H) \times 100$, elle doit être $\geq 95 \%$ pour être conforme.

-Taille des particules

On place un filtre de $3 \mu\text{m}$ dans un support muni d'un joint d'étanchéité puis on prélève une goutte de LyoMAA® dans une seringue de 1 ml *ou on conserve la seringue ayant servi pour la PRC, le volume mort contenant suffisamment de LyoMAA.*

Après dilution avec 1 ml de sérum physiologique, on transvase dans une seringue de 5 ml.

On prélève alors 1 ml de sérum physiologique dans la seringue de 1 ml initiale pour la rincer, puis on transvase ce volume dans la seringue de 5 ml.

On aspire 2 à 3 ml d'air avec cette seringue.

Une fois celle-ci montée sur le filtre, on fait une filtration au goutte à goutte dans un tube en plastique de 5 ml en purgeant deux fois le filtre une fois la filtration terminée.

La première fois avec les 2 à 3 ml d'air restant dans la seringue, la seconde avec 5ml d'air préalablement aspiré.

Après cela, le support de filtre est inséré dans un gant d'examen.

Il reste à effectuer un comptage de l'activité du filtre et du tube à l'activimètre, à noter les résultats.

Pour finir, on doit décontaminer le matériel, ce qui correspond:

- au rinçage du tube à l'eau dans l'évier « chaud » puis à une pulvérisation de mousse de TFD4, on laisse alors agir pendant 30 minutes minimum puis on rince et laisse sécher
- au démontage du support au-dessus de l'évier chaud
- au fait qu'on jette le filtre dans la poubelle pour déchets technétiés
- au rinçage du support et du joint à l'eau claire et de leurs séchages

Sachant que les particules $>3 \mu\text{m}$ sont retenues par le filtre, on peut calculer le **% de particules de diamètre $> 3\mu\text{m}$:**

$$\% = \textcircled{1} \times 100 / (\textcircled{1} + \textcircled{2}) \text{ doit être } \geq 90\%$$

En reprenant les contrôles étudiés pour le LyoMAA technétié, la pureté radiochimique doit donc être supérieure à 95 % tandis que 90% des particules doivent posséder un diamètre $>3 \mu\text{m}$ avec les méthodes de contrôle employées.

Dans ce cas, et uniquement si les contrôles organoleptiques (et de pH) sont conformes, le produit peut être utilisé.

Dans le cas contraire, le contrôle sera refait. En cas de confirmation de la non-conformité, le produit ne devra pas être utilisé.

Au niveau des enregistrements:

	Activité	Aspect	pH	PRN	PRC	N° de traçabilité	Taille des particules
Générateur <i>Mo/Tc</i>							
Eluat <i>Tc</i>							
Vecteur <i>LyoMAA</i>							
Préparations <i>LyoMAA technétié</i>							
Seringue prête							

	Informatique
	Cahier de labo + informatique
	Cahier de labo + informatique + Cahier de réception

*un cas particulier: le marquage cellulaire

Le marquage cellulaire consiste à marquer avec un radionucléide des cellules sanguines autologues et de servir de ces dernières pour recueillir des informations.

Une des principales difficultés résultent de la faculté à obtenir une stabilité de marquage est de ne pas altérer l'intégrité fonctionnelle des cellules marquées (5 p. 265).

Ce type de marquage connaît conjointement d'autres particularités.

Par exemple, les exigences de non contamination biologique sont bien plus poussées et la préparation se fait en milieu stérile.

Le service doit donc disposer d'un local dédié au marquage (salle blanche), un habillage spécifique est nécessaire pour la préparation et celle-ci a lieu sous hotte à flux laminaire...

Lors de la manipulation on doit aussi limiter l'apparition de bulles et ne pas endommager les cellules.

Au final étant donné le circuit comportant un prélèvement sanguin, suivi d'une séparation des cellules, d'un marquage puis d'une réinjection au patient ainsi que la particularité du marquage on retrouvera des exigences de qualité plus importantes et des CQ spécifiques.

En pratique, on retrouve ou peut retrouver:

-une observation des cellules (aspect et micro-agrégats)

-une détermination du rendement de marquage

-une numération cellulaire

-un test de viabilité des cellules

-une étude du chimiotactisme

-un test d'agrégation plaquettaire

-un suivi de la biodisponibilité in vivo

(5 pp. 267-270)

Ces exemples nous ont donné un aperçu du déroulement de CQ des préparations, ils sont tirés des pratiques des services de l'hôtel Dieu et de l'HGRL à Nantes et ont été rédigé en m'appuyant sur les pratiques existantes.

Ces pratiques sont le fruit de la réglementation et des opérateurs de ses services qui les actualisent et adaptent régulièrement.

B. Les autres composantes du circuit

1. L'utilisation médicale



Il est important de souligner le fait qu'avant toute préparation, on se sera assuré que l'examen pourra se faire rapidement.

En fonction du poids, de l'âge du patient aura été préparée une dose spécifique en vérifiant l'absence de particule ou changement de couleur de la préparation.

Une fois cela effectué, l'activité de la seringue, le destinataire, le préparateur et l'heure de préparation sont enregistrés.

On imprime aussi les étiquettes de traçabilité, une pour l'associer aux CQ effectués, l'autre pour la joindre à la seringue préparée comprenant le nom, prénom et la date de naissance du patient, le n° de lot, le produit administré, son activité et sa date d'administration.

Ces tâches terminées, le MRP prêt sort du labo chaud et est transporté jusqu'au patient où il sera administré par un infirmier, médecin ou manipulateur en radiologie.

Avant l'administration, on vérifie la correspondance du patient, de l'examen, du MRP et de l'activité pour la bonne voie d'administration (24 p. 19).

Si le résultat est positif, on administre le MRP en respectant les règles d'hygiène et de radioprotection et en notant l'heure exacte d'administration pour connaître la dose administrée (décroissance radioactive).

Concernant l'administration du MRP et les documents de références on citera le guide « Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments » daté de Juillet 2011 qui indique le besoin de satisfaire à la règle des 5 B: « administrer au Bon patient, le Bon médicament, à la Bonne dose, sur la Bonne voie, au Bon moment».

Par la suite, on fait passer le patient sous une caméra pour visualiser la fixation à but thérapeutique ou diagnostique.

Une fois l'examen terminé, il reste encore à gérer la radioactivité restante...

2. L'élimination

Cette ultime étape, qui commence en réalité dès la préparation par la consignation des consommables contaminés, se poursuit de la gestion des excréta radioactifs jusqu'aux sources médicalement obsolètes mais continuant à émettre.

Elle a pour but la radioprotection des patients, des personnels et de l'environnement. On adapte donc les locaux à cette exigence en délimitant un espace de stockage des déchets radioactifs approprié (proximité de la zone de production des déchets, protection radiologique, système de fermeture...) (9 p. 202).

Parallèlement pour permettre la décroissance des liquides, les locaux possèdent des cuves de décroissance fonctionnant en alternance.

Enfin, avant l'évacuation des déchets par les filières adaptées, on relève les niveaux de radioactivité.

Conjointement et préalablement à ces mesures, on aura évidemment optimisé l'élimination en effectuant un tri en amont. La distinction des déchets selon les propriétés et nature permettant d'adapter au mieux la gestion de ceux-ci et notamment la bonne gestion de leur décroissance.

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

Dans les grandes lignes, on retrouve tout d'abord les notions de tri et de conditionnement des effluents et déchets contaminés selon les caractéristiques radioactives, la nature physico-chimique et biologique des substances manipulées (Article 9). Cela complété par la distinction des déchets (et effluents liquides) selon leurs périodes radioactives (A <100 jours<B) aux articles 15 et 19.

Cette distinction guidant le choix de l'élimination par les filières non spécifiques après décroissance radioactive (A <100 jours) ou par les filières spécifiques (ANDRA) comme indiqué aux articles 17 et 23.

Enfin, les articles 15 et 20 portent sur le contrôle de la radioactivité des effluents et déchets avant leur évacuation.

La responsabilité de ces directives est codifiée dans le code de la santé publique:

Art. R. 1333-43 du Code de la Santé Publique

« [...], le chef d'établissement ou le chef d'entreprise est tenu de faire contrôler, [...] l'efficacité de l'organisation et des dispositifs techniques [...] et pour trier, stocker et éliminer les éventuels déchets produits. [...] »

Après avoir décrit les mesures de radioprotection, un des points essentiels présent à chaque moment au cours du circuit des radiopharmaceutiques, nous verrons l'adaptation des locaux qui en découle.

3. Un point sur la radioprotection et les locaux

a) La radioprotection

Elle est définie dans la législation française de la manière suivante:

« c'est l'ensemble des règles, des procédures et des moyens de prévention et de surveillance visant à empêcher ou à réduire les effets nocifs des rayonnements ionisants produits sur les personnes, directement ou indirectement, y compris pour les atteintes à l'environnement »

(loi 2006-686 du 13 juin 2006 relative à la transparence et à la sécurité en matière nucléaire).

Avant toute chose, rappelons que la meilleure radioprotection est évidemment de ne pas s'exposer aux rayonnements ionisants.

Pour cela, on établit un processus décisionnel pour s'assurer que l'acte est nécessaire et adapté, c'est ce qu'on appelle le principe de justification.

On tend ainsi à abolir les examens injustifiés exposant à des rayonnements ionisants, tout en privilégiant une utilisation préférentielle de techniques non irradiante (ultras sons, IRM...) à bénéfiques comparables comme indiqué dans les articles L1333.1 et R.1333-56 du CSP.

Par rapport aux doses utilisées, on appliquera le principe d'optimisation, c'est-à-dire une dose optimisée en fonction de l'examen demandé, de la corpulence, de l'âge...

→**Voir en annexe 5: « Site de la société française de radiologie et son guide de bon usage »**

En résumé et en citant la CIPR (Commission Internationale de Protection Radiologique), les patients soumis à une exposition médicale tirent un avantage personnel, notamment en termes de santé, supérieur aux risques pris par eux-mêmes, comme pour tout autre acte médical.

Et la gestion de ce risque repose sur les principes de justification, d'optimisation et de limitation de doses.

Concernant les mesures pratiques, on utilisera les caractéristiques physiques des rayonnements.

En premier lieu, la dose étant inversement proportionnelle au carré de la distance ($D = 1/d^2$ avec D la dose, d la distance), on comprendra la recommandation de rester le plus possible à distance de la source radioactive...

Ensuite, la dose de rayonnements reçue par l'organisme étant directement proportionnelle au temps pendant lequel il est soumis à l'exposition, on tend à limiter la durée d'exposition au minimum à tout moment.

Pour finir, les rayonnements sont, selon leurs types atténués voir arrêtés par certains matériaux, On utilise donc ces caractéristiques pour sélectionner un matériau et une épaisseur adaptée.

Par exemple, les rayonnements bêta émettent un rayonnement de freinage d'autant plus important que la charge des noyaux rencontrés est grande: on utilisera donc des atomes à faible numéro atomique, Z , (plexiglas, plastique) pour les stopper (3 p. 37).

Les γ ont, eux, des propriétés différentes, étant donné leur forte pénétration ils peuvent être atténués mais pas totalement stoppés.

Cette atténuation est d'autant plus forte que l'épaisseur et le numéro atomique du matériau utilisé sont élevés.

En terme usuel, on nomme la protection « écran ».

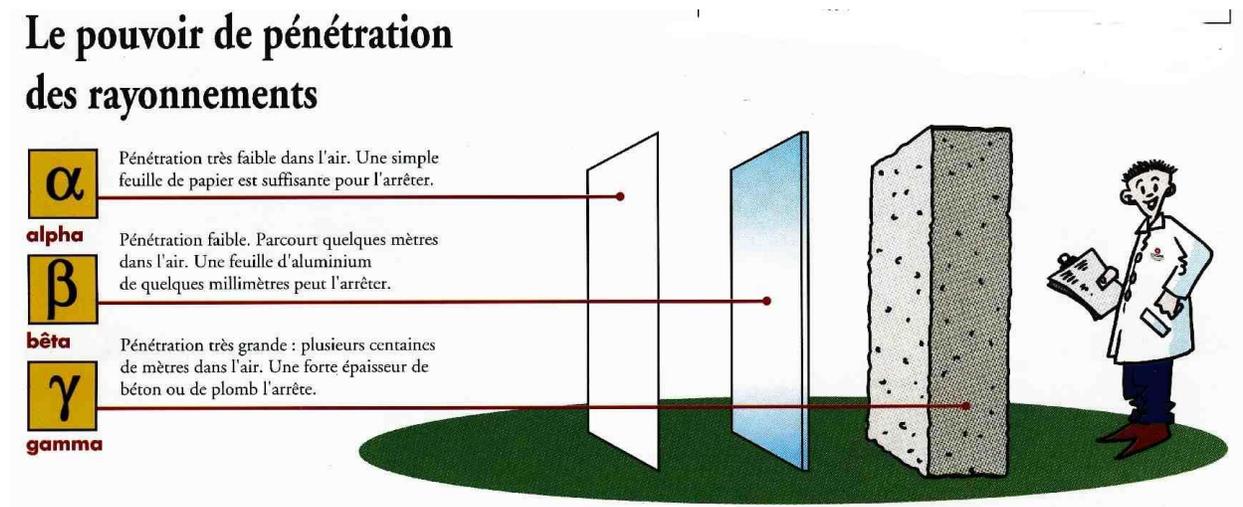


Figure 28: Choix des matériaux en fonction des rayonnements

D'où, l'utilisation d'une enceinte blindée pour la préparation, de dispositifs de transport en plomb, de protège-flacons, de protège-seringues (pour limiter l'exposition des travailleurs au niveau des extrémités lors de la manipulation et de l'administration des médicaments radiopharmaceutiques).

De la même manière, la collecte des déchets se fait aussi dans des poubelles blindées.

Ci-dessous, le rappel des trois règles physiques de base de la radioprotection:

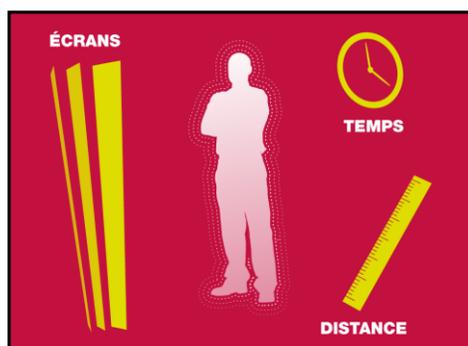


Figure 29: Les règles de bases de radioprotection.

→ voir en annexe 6: « Fiche de rappels de radioprotection »

Dans le cadre spécifique de l'acte de préparation, on éditera des règles avec en premier lieu, l'établissement d'un protocole permettant d'avoir une marche à suivre, de réaliser une action juste et fidèle, de connaître les types de risques, leurs moments critiques, les spécificités de préparation...

Le référentiel à suivre que ce soit pour la manipulation, l'habillement, la gestuelle de travail notamment et dont on s'inspirera pour le protocole correspond aux bonnes pratiques de manipulation et de préparation (3 p. 544).

On effectue aussi un balisage des zones (chaudes/froides...) pour faciliter les contrôles, éviter les confusions et limiter les risques d'irradiations.

Dans la même optique, on se doit d'être vigilant à la gestion des déchets, que ce soit au niveau de l'entreposage ou de l'enlèvement.

Enfin, on respecte des interdits basiques (manger - boire – fumer), on contrôle régulièrement, au moindre doute et on s'assure de notre aptitude à une éventuelle décontamination.

Précisément pour effectuer les contrôles et garantir la radioprotection, on met en place une surveillance dosimétrique.

Elle est constituée d'un ou plusieurs détecteurs portatifs, de dosimètres passifs pour les professionnels exposés, accompagnés de bagues selon le niveau d'exposition et de dosimètres «actifs » dit « opérationnels » portés au niveau du torse et possédant un système d'alarme en cas de forte exposition instantanée.

Enfin, pour s'assurer d'une radioprotection satisfaisante, on contrôle [R. 4452-12 et R. 4452-13] les équipements, les instruments de mesure et les niveaux d'irradiation [dit d'ambiance].

Sont distingués les contrôles internes à la structure de ceux externes réalisés par des organismes agréés ou l'irsn (17 pp. 155-158).

	Contrôle technique de radioprotection et de gestion des sources interne	Contrôle technique d'ambiance interne	Contrôle technique de radioprotection et d'ambiance externe	Contrôle périodique instruments de mesure	Contrôle périodique de l'étalonnage instruments de mesure
Janvier	✓	✓		✓	✓
Février		✓			
Mars		✓			
Avril		✓			
Mai		✓			
Juin		✓			
Juillet		✓	✓ *		
Août		✓			
Septembre		✓			
Octobre		✓			
Novembre		✓			
Décembre		✓			

* par exemple, décalé de 6 mois par rapport à la réalisation du contrôle interne dans le cas d'un contrôle interne annuel.

Figure 30: Planning prévisionnel possible de contrôles internes et externes des sources de rayonnements ionisants

De manière concrète, les personnels s'équipent de dosimètres et s'enregistrent dès l'entrée dans la zone contrôlée, au niveau des vestiaires.

L'arrivée dans le labo chaud est corrélée à un contrôle des surfaces et de l'enceinte blindée grâce à un activimètre portable. Ce contrôle étant retranscrit informatiquement.

La règle première est qu'**on ne peut commencer l'activité sans s'être assuré de l'absence de contamination.**

Durant les préparations, on effectue régulièrement des contrôles sur les éléments potentiellement contaminés (surface, gants ...).

Enfin, après la dernière préparation un contrôle du labo chaud est effectué.

Il est suivi par le passage à l'activimètre et un pointage du dosimètre en sortie de service.

b) Règlements particuliers

*La limitation individuelle d'exposition pour les travailleurs

Pour les travailleurs la loi impose une limitation des expositions individuelles dans un but de prévention des risques déterministes et de réduction des effets aléatoires:

Article L1333-3

« 3° L'exposition d'une personne aux rayonnements ionisants résultant d'une de ces activités ne peut porter la somme des doses reçues au-delà des limites fixées [voir tableau 3] par voie réglementaire, sauf lorsque cette personne est l'objet d'une exposition à des fins médicales ou de recherche biomédicale. »

Type de limite	Travailleurs	Public
Dose efficace	20 mSv par an, moyennée sur des périodes définies de 5 ans ^a	1 mSv par an ^f
Dose équivalente annuelle pour :		
Le cristallin ^b	150 mSv	15 mSv
La peau ^{c,d}	500 mSv	50 mSv
Les mains et les pieds	500 mSv	-

- a : les limites de dose efficace concernent la somme des doses efficaces pertinentes en provenance de l'exposition externe pendant la période spécifiée et de la dose efficace engagée provenant de l'incorporation de radionucléides pendant la même période. Pour les adultes, la dose efficace engagée est calculée sur les 50 ans suivant l'incorporation, tandis que pour les enfants elle est calculée sur une période allant jusqu'à l'âge de 70 ans.
- b : cette limite est actuellement révisée par un Groupe de travail de la CIPR.
- c : la limitation sur la dose efficace assure une protection suffisante de la peau contre les effets stochastiques.
- d : moyennée sur 1 cm² de peau, indépendamment de la zone exposée.
- e : à condition également que la dose efficace ne dépasse pas 50 mSv en une seule année. Des restrictions supplémentaires s'appliquent à l'exposition professionnelle des femmes enceintes.
- f : dans des circonstances particulières, une valeur plus élevée de la dose efficace pourrait être autorisée en une seule année, à condition que la moyenne sur 5 ans ne dépasse pas 1 mSv par an.

Tableau 6: Doses seuils d'exposition pour les personnels ((25 p. CIPR 103))

*le suivi

On réalise un suivi en continu (dit passif) pour vérifier l'adéquation au principe de limitation individuelle d'exposition selon l'Art. R. 231-93 du Code du Travail:

« I. - Chaque travailleur appelé à intervenir en zone surveillée ou en zone contrôlée fait l'objet d'un suivi dosimétrique [...] »

De manière concomitante, pour déceler un risque immédiat d'irradiation, on utilise une dosimétrie en temps réel dite « dosimétrie opérationnelle » codifiée à l'article suivant R. 231-94.

Ci-dessous les règles principales de la dosimétrie et notamment la communication des résultats.

Mise en place de la dosimétrie		
	Dosimétrie externe passive et interne	Dosimétrie opérationnelle
Zones concernées	Zones surveillées et contrôlées	Zones contrôlées
Communication des résultats		
	Dosimétrie externe passive et interne, doses efficaces	Dosimétrie opérationnelle
De façon nominative	Salarié, médecin désigné par lui, ses ayants droit en cas de décès ou incapacité	Salarié, médecin désigné par lui, ses ayants droit en cas de décès ou incapacité
	Médecin du travail, médecin du travail de l'entreprise utilisatrice	Médecin du travail, médecin du travail de l'entreprise utilisatrice
	Personne compétente (sur 12 mois consécutifs, accès limité à la dose efficace)	Personne compétente (sur 12 mois consécutifs)
	Sur leur demande, inspecteur ou contrôleur du travail, et agents de contrôle mentionnés à l'article R. 4451-129, notamment, agents de prévention des organismes de Sécurité sociale (accès limités aux doses efficaces, aux résultats de la dosimétrie passive et de la dosimétrie opérationnelle)	Sur leur demande, inspecteur ou contrôleur du travail et agents de contrôle mentionnés à l'article R. 4456-27, notamment agents de prévention des organismes de Sécurité sociale
De façon non nominative	Employeur (accès aux résultats de la dosimétrie passive sous une forme excluant toute identification des travailleurs)	Employeur, sous réserve de préserver la confidentialité des résultats
Enregistrement dans la base SISERI de l'IRSN	Oui	Oui

Figure 31: Présentation schématique de suivi dosimétrique et de la communication des résultats de ce suivi

*l'information et la formation

Dans les faits, un grand nombre d'accidents sont dus à un manque d'information, à un défaut de compétences pratiques ou théoriques.

Pour y remédier, une série de mesures permettant d'informer, de former et d'actualiser les connaissances des personnels ont été mises en place.

On retrouve ainsi la création de fiches d'expositions, de formations renouvelées périodiquement.

Mais aussi, l'obligation d'une PCR, personne compétente en radioprotection, qui est une personne salariée, formée, investie pour assurer le respect des règles de radioprotection des travailleurs et du public (17 p. 117).

*En cas d'accident, réglementation et pratique

La situation d'urgence radiologique est définie par l'article R. 1333-76 comme « un incident ou un accident risquant d'entraîner une émission de substances radioactives ou un niveau de radioactivité susceptible de porter atteinte à la santé publique ».

Légalement, on se réfère:

- ❖ A l'article R. 1333-82 qui précise l'évaluation des conséquences notamment des doses reçues à l'issue d'une situation d'urgence ayant entraîné un risque radiologique.
- ❖ Aux articles R. 1333-83 à R. 1333-88 pour les personnes intervenants dans ces situations que ce soit pour leur information, les contrôles auxquels elles doivent se soumettre ou les formations qu'elles doivent suivre.

- ❖ A l'article R. 1333-90 qui mandate l'autorité de police compétente -c'est-à-dire l'ASN, mais de manière précoce le chef de service, la PCR et le radiopharmacien.- pour prendre les mesures qu'elle juge adaptées, particulièrement pour réduire l'exposition des personnes.
- ❖ A l'article R. 1333-78 nommant les points d'intervention, la réduction, l'isolement de la source de rayonnement ainsi que de sa dispersion, la préservation de l'environnement, personnes et biens ainsi que la prise en charge des personnes
- ❖ A l'article R. 1333-109 imposant la déclaration des événements objectivés ou susceptibles d'avoir entraîné une exposition supérieures aux limites prescrites et/ou, ayant entraîné des conséquences pour la santé des personnes exposées.

(26 pp. 22-23)

En pratique on est alerté lors:

- d'un contrôle de contamination standard
- d'un contrôle de contamination après une erreur de manipulation
- du déclenchement de l'alarme d'un dosimètre opérationnel, d'une balise ou d'un contrôleur d'ambiance

La personne exposée à la contamination va vérifier et définir la réalité de la contamination en contrôlant la dispersion dans la zone de travail, sa propre contamination à l'aide d'un détecteur de contamination.

S'il y a confirmation, elle prévient la personne compétente en radioprotection en veillant à ne pas disperser la contamination.

Pour contrôler la dispersion on va, une fois une tenue étanche endossée ainsi que le port d'un masque effectué, délimiter largement la zone contaminée, puis créer un périmètre de sécurité.

Ensuite, on absorbe le liquide en excès à l'aide d'une pipette, de coton, de papier absorbant et on décontamine la zone avec un détergent approprié de l'extérieur vers le centre de cette zone.

On vérifie ensuite la contamination.

Une autre solution, ou partie de solution est de fermer le local et d'attendre que la contamination disparaisse d'elle-même si la période du radioélément contaminant est courte.

La gestion de la contamination corporelle se fait en suivant les procédures de décontamination:

-la personne contaminée aidée si possible par une personne (PCR...) préalablement protégée va enlever ses vêtements.

En cas de contamination corporelle on effectue:

- un lavage abondant (en recueillant si possible l'eau de lavage) en protégeant yeux, bouche, narines, oreilles...
- un savonnage doux en évitant l'irritation de la peau (risque d'effraction de la peau)
- un contrôle de l'efficacité de la décontamination avec un détecteur de radioactivité

Dans tous les cas, on vérifie la présence de blessures ou de plaies et on évalue le risque de contamination interne éventuelle (circonstances, manipulations, reconstitution de l'accident).

En cas de contamination interne, on effectue une analyse radiotoxicologique des urines pour déterminer la dose de contamination et éventuellement un traitement sera administré pour accélérer l'élimination des substances radioactives.

Une fois la situation maîtrisée, il faudra:

- le signaler à l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN)
- le signaler à la médecine du travail
- analyser l'évènement afin de prendre toutes les mesures permettant d'éviter la répétition de situations similaires (27) (28)

→**Voir l'annexe 7: « Fiche de déclaration »**

→**Voir l'annexe 8: « Fiche de liaison PCR/MP P81 »**

c) Les locaux

Les locaux du service de médecine nucléaire entrent dans la catégorie des locaux à pollution spécifique [article R. 4222-3 du CT de 2008].

En sus, comme souligné dans le code la santé publique à l'Art. R. 5126-11 précédemment évoqué, « La conception, la superficie, l'aménagement et l'agencement des locaux de la pharmacie à usage intérieur sont adaptés aux activités dont est chargée cette pharmacie. »

*Radioprotection

Le code de la santé publique codifie les dispositions applicables à la PUI* dans les articles L. 5126-1 à L. 5126-14 (20 p. 15).

On retrouve notamment:

« Compte tenu du risque inhérent aux rayonnements ionisants [...], les reconstitutions et préparations sont à réaliser dans les locaux de préparation dédiés à la radiopharmacie, en tenant compte des obligations existantes en matière de radioprotection. » (20).

*les locaux de radiopharmacie sont catégorisés comme des locaux de la PUI...

Cela, complété par la Décision n°2014-DC-0463 de l'Autorité de sûreté nucléaire du 23 octobre 2014 relative aux règles techniques minimales de conception, d'exploitation et de maintenance auxquelles doivent répondre les installations de médecine nucléaire in vivo à l'article 4:

« Dispositions de conception et d'exploitation

Les installations de médecine nucléaire mentionnées à l'article 1er sont conçues exploitées et entretenues dans le respect des principes énoncés à l'article L. 1333-1 du code de santé publique, notamment du principe d'optimisation, qui doivent être pris en compte lors des choix architecturaux et techniques. »

*Agencement

Pour répondre à l'exigence de radioprotection, chaque service de médecine nucléaire se doit de posséder entre autres:

-Un local dédié à la livraison et à la reprise des radionucléides permettant d'isoler les radionucléides commandés.

-Des vestiaires pour les personnels comportant deux aires distinctes: une pour les vêtements de ville et l'autre pour les tenues de travail et comporte le matériel pour contrôler sa non contamination lors de la sortie de la zone règlementée.

-Un local dédié à la manipulation des MRP dit « labo chaud » contenant tout le nécessaire de préparation et optimisé pour assurer la radioprotection.

-Un espace dédié au contrôle des MRP qui soit, de préférence, un local à proximité de la zone de préparation. Cela pour localiser les risques de contamination et réduire les trajets, les temps d'exposition lors du contrôle.

Un des préceptes de l'aménagement des locaux e médecine nucléaire étant de raccourcir et d'optimiser les circuits des sources radioactives mais aussi ceux des personnels et des patients.

- Un local dédié à l'administration des radionucléides

-Une salle dédiée à l'attente des patients auxquels des MRP ont été administrés avant leur prise en charge en salle d'examen. Ceci, pour limiter l'exposition des personnels.

-Des locaux pour l'entreposage des déchets et effluents radioactifs

« la nécessité d'un lieu d'entreposage adapté, [...] »

Arrêté du 23 juillet 2008, article 18

-Un local de toilettes pour les patients auxquels des MRP ont été administrés étant donné que la radioactivité est retrouvée dans les urines et selles.

Le circuit d'élimination est alors distinct du circuit général d'évacuation des eaux usées et ne le rejoint que lorsque la radioactivité décelée est satisfaisante.

L'ensemble de ces éléments est détaillé par la Décision n°2014-DC-0463 de l'Autorité de sûreté nucléaire du 23 octobre 2014 et notamment par son article 3.

*Le zonage

Il s'agit d'un des premiers principes de l'aménagement des locaux de médecine nucléaire, il a pour but d'éviter une irradiation précoce en retardant l'exposition au seul moment d'administration et de pouvoir contenir une possible contamination.

On borne ainsi des locaux dédiés à l'administration des MRP ou ceux dédiés aux applications diagnostiques (examens réalisés après administration des MRP) et on met en place des zones réglementées selon l'article R4451-18:

« 1° Une zone [est dite NdA] surveillée, dès lors que les travailleurs sont susceptibles de recevoir, dans les conditions normales de travail, une dose efficace dépassant 1 mSv par an ou bien une dose équivalente dépassant un dixième de l'une des limites fixées à l'article R. 4451-13 ;
2° Une zone [est dite NdA] contrôlée dès lors que les travailleurs sont susceptibles de recevoir, dans les conditions normales de travail, une dose efficace de 6 mSv par an ou bien une dose équivalente dépassant trois dixièmes de l'une des limites fixées à l'article R. 4451-13. »

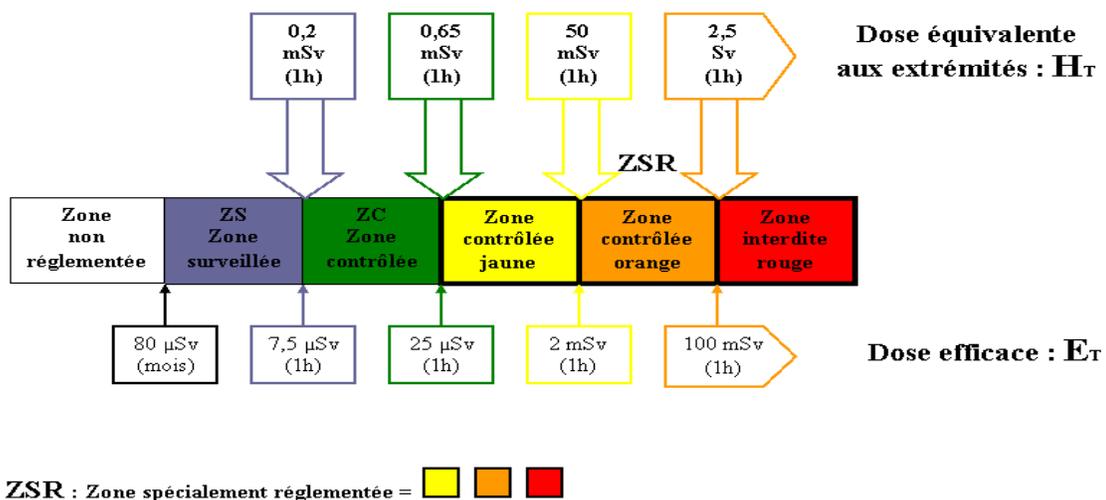


Figure 32: Correspondance du zonage et des doses de rayonnements

On subdivise encore la zone contrôlée et on signale chaque zone comme indiqué dans les figures 32 et 33.



Figure 33: Les pictogrammes d'avertissement des radiations ionisantes

Toutes ces délimitations permettent ensuite de fixer des règles spécifiques dans chacune d'elle, que ce soit les personnes habilitées à y circuler, le port d'équipement de protection individuelle, les réglementations dosimétriques...

*Les autres aménagements

On retrouve:

- le contrôle des flux d'air pour éviter une dispersion des matières radioactives
 - la ventilation des locaux indépendante du système général
 - une circulation sans obstacles (mais contrôlée et réglementée): Aucun objet, marchandise ou matériel ne doit faire obstacle à la circulation des personnes ou des sources.
 - des revêtements spécifiques: pour permettre, en cas d'incident (éclaboussure d'un flacon ou d'une seringue, ou autre événement), une décontamination aisée.
- Les revêtements des locaux sujets à ces risques sont imperméables, lisses, lavables et facilement décontaminables.

- la maîtrise de la ventilation

La dualité entre les exigences de radioprotection et d'hygiène entrainera deux contraintes: la nécessité d'une dépression pour éviter une possible propagation de radioactivité et d'une surpression pour empêcher les contaminations bactériologiques (29).

On mettra donc en place des cascades de pressions pour satisfaire à ces deux éléments.

Ex: le labo chaud doit posséder une ventilation en dépression de l'ordre de -15 Pa, le renouvellement horaire doit être de l'ordre de 10 volumes/heure avec une captation externe et un rejet spécifique (23 p. 313).

- Des contraintes thermiques

Certains MRP étant conservés au froid et pour la stabilité radiochimique de tous les MRP, on doit s'assurer de maîtriser et suivre les températures des locaux, que ce soit pour le labo chaud ou les zones froides (frigo).

Pour cela, on effectue des prises de mesure quotidienne.

III. DISCUSSION SUR LA PRATIQUE

A. Le radiopharmacien



1. Législation

Le CSP destine dès l'Article L. 4211-1 certaines activités aux pharmaciens:

« Sont réservées aux pharmaciens, sauf les dérogations prévues aux articles du présent code:

1° La préparation des médicaments destinés à l'usage de la médecine humaine ;
(...)

3° La préparation des générateurs, trousseaux ou précurseurs mentionnés à l'article L. 5121-1 ; (...)

4° La vente en gros, la vente au détail et toute dispensation au public des médicaments, produits et objets mentionnés aux 1°, 2° et 3° ; (...)»

Concernant la responsabilité et la délégation, on retrouve dans le même code à l'article L. 5126-5:

« (...) Les pharmaciens exerçant au sein d'une pharmacie à usage intérieur doivent exercer personnellement leur profession. Ils peuvent se faire aider par des personnes [...] ainsi que par d'autres catégories de personnels spécialisés qui sont attachés à la pharmacie à usage intérieur à raison de leurs compétences [...] Ces personnes sont placées sous l'autorité technique du pharmacien chargé de la gérance. (...)

Le radiopharmacien peut se faire aider soit par des préparateurs en pharmacie, par des manipulateurs en électroradiologie ou des techniciens de laboratoire qui, dans tous les cas, seront sous l'autorité du radiopharmacien. »

On complétera à l'aide des BPP:

« 9.1.3. Seuls les radiopharmaciens, exerçant au sein d'une pharmacie à usage intérieur et ayant reçu une délégation écrite du pharmacien gérant la PUI, peuvent avoir la responsabilité technique de la préparation et du contrôle des médicaments radiopharmaceutiques. »

Au niveau de la formation, ils doivent disposer d'une formation complémentaire, un DESC ou équivalent:

« Les pharmaciens qui assurent au sein d'une pharmacie à usage intérieur l'approvisionnement, la détention, la gestion, la préparation et le contrôle des médicaments radiopharmaceutiques, générateurs, trousseaux et précurseurs ainsi que leur dispensation[...] doivent être titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de radiopharmacie et de radiobiologie[ou équivalent NDLR...] »

Art. 1 Arrêté du 1er décembre 2003 (relatif aux qualifications et à la formation des pharmaciens utilisant des médicaments radiopharmaceutiques dans les établissements de santé et les syndicats inter-hospitaliers (JO du 30/01/2004))

2. Missions

Théoriquement, l'arrêté du 1er décembre 2003 rappelle les principales missions du radiopharmacien:

« L'approvisionnement, la détention, la gestion, la préparation et le contrôle des médicaments radiopharmaceutiques, générateurs, trousse et précurseurs ainsi que leur dispensation ».

Il reprend en partie l'Article L5126-5 sur les missions de la PUI, qui s'applique par transposition à l'activité radiopharmaceutique:

« La pharmacie à usage intérieur [...] est chargée de répondre aux besoins pharmaceutiques de l'établissement où elle est créée et notamment:

-d'assurer, dans le respect des règles qui régissent le fonctionnement de l'établissement, la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments, [...] et d'en assurer la qualité ;

-de mener ou de participer à toute action d'information sur ces médicaments, matériels, produits ou objets, ainsi qu'à toute action de promotion et d'évaluation de leur bon usage, de contribuer à leur évaluation et de concourir à la pharmacovigilance et à la matériovigilance et à toute action de sécurisation du circuit du médicament et des dispositifs médicaux stériles ;

-de mener ou de participer à toute action susceptible de concourir à la qualité et à la sécurité des traitements et des soins dans les domaines relevant de la compétence pharmaceutique. »

Dans son exercice, le radiopharmacien doit:

-par rapport à la commande et réception des produits radiopharmaceutiques:

- ❖ Choisir les fournisseurs, gérer les bons de commande, fixer un calendrier...
- ❖ Gérer le stockage, l'enlèvement des déchets et emballages...

-au niveau de la mise en place et de l'entretien de la radioprotection:

- ❖ Mettre au point, adapter les locaux
- ❖ Choisir les équipements de radioprotection, s'assurer de leur efficacité ainsi que de leur bon usage
- ❖ Imposer une dosimétrie opérationnelle et dosimétrie individuelle du personnel
- ❖ Vérifier l'absence d'irradiation et de contamination radioactive, et savoir se comporter dans le cas contraire
- ❖ Faire enlever les déchets radioactifs en suivant les règles de radioprotection
- ❖ Connaître les législations, les procédures, les appliquer et les faire appliquer

-Au niveau de l'appareillage:

- ❖ Utiliser, entretenir et étalonner les appareils: détecteurs de radioactivité, détecteurs électrochimiques, hottes...

-Pour garantir le travail en milieu stérile:

- ❖ Imposer et vérifier les techniques aseptiques
- ❖ Contrôler la qualité microbiologique des opérations, du personnel et du milieu

-Au niveau de la préparation:

- ❖ Savoir réaliser les éluions, les préparations prêtes à l'usage, réalisées à partir de troussees ou les marquages (éléments du sang, protéines)

-Pour le contrôle de qualité des produits radiopharmaceutiques:

- ❖ Vérifier la pureté radionucléidique, la pureté radiochimique...
- ❖ Garantir la qualité pharmaceutique

-Au moment de la libération:

- ❖ Certifier la conformité au vu des données enregistrées dans le dossier de lot de la préparation

-Concernant la documentation:

- ❖ Mettre en place des Procédures Opératoires Standardisées
- ❖ Enregistrer les préparations radiopharmaceutiques
- ❖ Enregistrer les résultats d'analyse
- ❖ Archiver la documentation

-Au sujet de l'assurance qualité:

- ❖ Concevoir et appliquer un programme d'AQ approprié et efficace

B. Exécution des contrôles qualité

1. Source de biais des contrôles

Les CQ peuvent être biaisés de nombreuses manières.

Ces biais sont ici cités à titre d'exemple et ne sont aucunement exhaustifs.

Tout d'abord, une des erreurs les plus basiques est de se tromper de matériel de contrôle.

En effet, l'utilisation d'un mauvais solvant ou support en CCM affectera les résultats et leur fera perdre tout leur sens.

Une autre erreur classique est de mal programmer informatiquement un contrôle.

Ceci donne un résultat aberrant habituellement détecté, mais pouvant aussi échapper à la vigilance de la personne qui contrôle.

Le bon respect de l'environnement de contrôle est aussi primordial car il peut entraîner la contamination du matériel de contrôle ou des confusions dans ce qu'on est en train de contrôler...

Un dernier point intéressant à évoquer est le choix de plages du spectre plus favorables lors du calcul de rapport de pureté.

De manière globale, les solutions pour éviter ces biais sont la normalisation des actions, l'élaboration de procédures et l'organisation de l'activité, de manière à limiter au maximum les erreurs comme le traitera ultérieurement le chapitre « Pédagogie et choix des contrôles ».

2. Intégration des contrôles qualité au sein du service

a) Difficultés

Tout au long des différents chapitres, ont été décrits, avec plus ou moins de détails, la médecine nucléaire et ses contrôles.

Ce qui a peu été abordé jusqu'à présent est le contexte hospitalier les entourant.

En effet, cette spécialité et les CQ qui l'accompagnent s'inscrivent au sein de l'hôpital et des contraintes que cela impose.

Le temps d'une courte parenthèse, il est intéressant de rappeler que notre système de santé et notamment l'hôpital sont en profonde mutation depuis les années 1990/2000.

Par le modèle de tarification à l'activité, les complexités administratives, les nouvelles pratiques, ou encore la nouvelle place du soigné, les soignants témoignent régulièrement des difficultés rencontrées.

Dans ce contexte, les changements, et notamment ceux qui peuvent apparaître comme une source de travail supplémentaire, ne sont pas forcément accueillis d'un bon œil.

Pour revenir sur les CQ et leur bonne mise en place dans les services, on peut justement se pencher sur quelques points pouvant faire barrière à leur bonne application et compréhension.

Premièrement sur le plan de la rentabilité, les CQ représentent une source de dépense ainsi qu'un temps supplémentaire, que ce soit par leur réalisation ou leur archivage.

En outre, d'un point de vue technique, il représente aussi un travail supplémentaire et de surcroît une source de risque de contamination.

Par ailleurs, la préparation et la dispensation doivent être coordonnées; rajouter un élément supplémentaire complexifie d'autant l'organisation de la préparation et de la délivrance.

Enfin, lorsqu'on obtient régulièrement des contrôles conformes, la vigilance et la bonne exécution des contrôles peuvent avoir tendance à s'abaisser.

b) Pédagogie et choix des contrôles

Face aux contraintes réelles et/ou ressenties par les acteurs de médecine nucléaire, il est important de rappeler le sens des CQ.

Le principal est de permettre de justifier de la bonne réalisation des préparations.

Ainsi ils se veulent une reconnaissance des bonnes pratiques et de la qualité du MRP délivré.

Si des non-conformités résultant de la préparation sont retrouvées, ils permettent quand bien même de cerner les points à améliorer et non de jeter l'opprobre sur celui ou celle ayant réalisé la préparation.

Cet élément central de l'assurance qualité –cette volonté d'amélioration des procédés qu'ils défont ou non– est un facteur clé de la réussite de l'intégration des CQ et de leur bonne exécution.

Dans les autres rôles fondamentaux des CQ, on retrouve aussi leur importance au niveau de la radioprotection, ou lors de revendications auprès des fabricants...

En pratique, ces explications prennent la forme de cours théoriques, de formations régulières, mais aussi d'échanges entre les acteurs au sein du service.

Concomitamment à l'aspect informatif, on cherche –tout en assurant la qualité et en répondant à la réglementation– à réduire les temps de contrôle et à simplifier les méthodes.

Le radiopharmacien fait donc un choix judicieux de techniques de contrôle et fait participer les préparateurs à leur conception ainsi qu'aux démarches d'amélioration, que ce soit pour leur fiabilité, spécificité, sélectivité, facilité ou rapidité.

Il décide également de la pertinence et de la fréquence de ces contrôles.

Il privilégiera les techniques rapides, même si elles ne sont pas toujours les meilleures.

Au final, on cherche à créer une ligne directrice commune basée sur la recherche de la qualité, pour le bénéfice de tous.

Conclusions

La médecine nucléaire est une spécialité riche et complexe basée sur de nombreuses réglementations.

Ces réglementations sont dues aux fortes exigences que cette discipline implique à différents niveaux.

En effet, on a vu tout au long de ce document que la radioactivité impose de nombreuses contraintes et que pour garantir sécurité et qualité de la thérapie ou du diagnostic, de nombreux contrôles sont indispensables.

Ces contrôles s'inscrivent dans le circuit du médicament radiopharmaceutique.

Mon expérience en stage hospitalier m'a permis d'appréhender les méthodes de travail de deux services et de différents intervenants.

Il en ressort que, malgré des obstacles évidents, notamment par rapport aux rayonnements et aux locaux, le fonctionnement des services est empreint d'une grande qualité.

Cela s'explique par la mise en place antérieure de procédures et modes opératoires, mais aussi par la formation des personnels ou encore la volonté d'améliorer les techniques, les discussions et les réflexions sur des difficultés hypothétiques ou naissantes.

Au final, il s'agit de démarches responsables, réfléchies et concertées de personnes impliquées à leur poste.

Ce travail présente de manière succincte le circuit et les contrôles qualité des médicaments radiopharmaceutiques et met en lumière un domaine méconnu et pourtant extrêmement riche où interviennent des professionnels particulièrement qualifiés.

Il tr aussi, et cet aspect se développe dans tous les autres domaines professionnels, la nécessité d'assurer et de justifier de la qualité des actes.

Références bibliographiques

1. **Basdevant, Jean-Louis.**

http://www.bibnum.education.fr/sites/default/files/BECQUEREL_SUR_LES_RADIATIONS_EMISES_BASDEVANT.pdf. <http://www.bibnum.education.f>. [En ligne]

2. **Gramling, Carolyn.** <http://www.earthmagazine.org/article/benchmarks-henri-becquerel-discovers-radioactivity-february-26-1896>. [En ligne] 2011.

3. **Gambini, Granier.** *Manuel pratique de radioprotection*. 3ème ed. s.l. : LAVOISIER, 2007. p. 15;21;22;23.

4. **Martin, C. Gruber P-A.** *De l'atome antique à l'atome quantique A la recherche des mystères de la matière*. s.l. : PPUR Presses Polytechniques, 2013. p. 259.

5. **Wilson, Michael A.** *Textbook of nuclear medicine*. s.l. : Lippincott-Raven, 1998.

6. **D.blanc.** *Physique nucléaire*. s.l. : MASSON, 1993. p. 64.

7. **American Physical Society.**

<http://www.aps.org/programs/outreach/history/historicsites/rutherfordsoddy.cfm>.
<http://www.aps.org>. [En ligne] 2014.

8. **Rutherford, E.** Radioactive Substance emitted from Thorium Compounds. *the Philosophical Magazine*. January 1900, pp. pp. 1-14. Communicated by Professor J. J. Thoms.

9. **Galy G., Frayse Marc.** *Radiopharmacie et médicaments radiopharmaceutiques*. s.l. : LAVOISIER, 2012. p. 32.

10. **R., Zimmermann.** *La médecine nucléaire, La radioactivité au service du diagnostic et de la thérapie*. s.l. : EDP Science, 2006.

11. **CNHIM, Husson, Marie-Caroline** . *Dossier du CNHIM –revue d'évaluation sur le médicament « médicaments radiopharmaceutiques : utilisation pratique 2ème édition», XXVI*, 2005. 4-5 nov-dec .

12. **Swiniarski, R. de.** *La médecine nucléaire état actuel – situation en France*. Societe Francaise de Physique. 2003. Bulletin . 138, pp.15-19. . <in2p3-00012368>.

13. **Eric Laurent, Michel Rubinstein, Marc Stegen.** *Médecine nucléaire manuel pratique*. s.l. : De Boeck Supérieur, 2000.

14. **Bars, Didier Le.** *Tomographie par Emission de Positons : les possibilités de marquage au Fluor 18*. s.l. : Elsevier, 2005. Vol. vol.29, n°4.

15. **Sangeeta Ray Banerjee, Martin G. Pomper.** Clinical applications of Gallium-68. s.l. : Elsevier, 2013.
16. **Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques.** -Les notes de l'OPECST- « La médecine nucléaire ». -*Les notes de l'OPECST-*. décembre 2007, 1.
17. **Lecllet Hervé, Madoux Martine.** *Guide pratique de radioprotection en radiologie médicale.* s.l. : Sauramps Médical, 2012.
18. **Estivals, Bernard.** L'évaluation des risques professionnels en médecine nucléaire. [En ligne]
19. **Vidal Michel, Comet Michel.** *Radiopharmaceutiques chimie des radiotraceurs et applications biologiques.* s.l. : Presses universitaires de grenoble, 1998. p. 467.
20. **ASN.** *Aménagement des installations de médecine nucléaire in vivo.* 2012.
21. **ASN/DGT.** Circulaire DGT/ASN n° 04 du 21 avril 2010. *Circulaire DGT/ASN n° 04 du 21 avril 2010 relative aux mesures de prévention des risques d'exposition aux rayonnements ionisants.* [Circulaire]. 21 Avril 2010. NOR : MTST1011109C.
22. **Collectif, Etienne Marie.** Bonnes pratiques de préparation. <http://www.sante.gouv.fr>. [En ligne] 2007.
23. **Galy G.** *Radiopharmacie et médicaments radiopharmaceutiques.* s.l. : lavoisier, 2014. 9782743019860.
24. **HAS, Le Ludec Thomas .** *Démarche qualité en médecine nucléaire in vivo.* Janvier 2013.
25. **IRSN.** Documentation pour les professionnels de santé. <http://www.irsn.fr>. [En ligne]
26. **INRS.** *Les rayonnements ionisants : paysage institutionnel et réglementation applicable.* 2014.
27. —. Les rayonnements ionisants. <http://www.inrs.fr>. [En ligne] 2012.
28. **Collectif, André Brendel.** *Guide de radioprotection.* CNRS. 2007.
29. **Alexandre, Laurence.** *Le rôle du pharmacien dans la qualité des radiopharmaceutiques.* s.l. : Cliniques universitaires St Luc- Gembloux , 25 novembre 2012.

Table des figures

Figure 1: Représentation schématique de la disposition dans le tiroir	7
Figure 2: Plaque photographique issue de l'exposition au sel d'uranium révélant la présence de rayonnements et la réduction de ceux-ci par le métal (croix de Malte)	8
Figure 3: Diagramme N-Z des nucléides stables et radioactifs	9
Figure 4: Les "transmutations" du Thorium	13
Figure 5: Expérience de Rutherford et Soddy.....	13
Figure 6: La filiation entre Molybdène et Technétium.....	17
Figure 7: Schéma d'un générateur de Technétium.....	17
Figure 8: Les principaux médicaments radiopharmaceutiques technétiés utilisés.....	21
Figure 9: Scintigraphie myocardique à l'effort (l'injection, l'épreuve d'effort et la détection sont ici simultanées).....	23
Figure 10: Ce qui se passe en TEP, exemple d'une molécule traceuse marquée au Fluor 18 (marqueur).....	26
Figure 11: Les radioéléments émetteurs de positons utilisés en TEP	27
Figure 12: Radio-isotopes en thérapies métaboliques et applications.	29
Figure 13: Les types d'expositions radioactives.....	31
Figure 14: Les doses de médecine nucléaire et leurs « correspondances biologiques »	36
Figure 15: Matrice de criticité.....	37
Figure 16: La notion de cible. Après association à un vecteur (si nécessaire), le MRP devient spécifique d'une cible biologique	39
Figure 17: La biomolécule correspond ici au vecteur, l'ensemble formant le MRP.....	40
Figure 18: Réacteurs nucléaires et cyclotron, lieux de production des radionucléides artificiels .	43
Figure 19: La fission de l'uranium	43
Figure 20: La fission du plutonium 239, produit de celle de l'uranium.	44
Figure 21: Création d'un noyau radioactif par irradiation neutronique	44
Figure 22: Différentes méthodes de production du Technétium.....	44
Figure 23: Les différentes réglementations relatives au transport de sources radioactives.....	47
Figure 24: Spectre de l'Eluat, CCM sur papier Whatman, solvant acétone	63
Figure 25: CCM du MIBI	66
Figure 26: Spectre du Cardiolite®	66
Figure 27: Spectre du LyoMAA®.....	70
Figure 28: Choix des matériaux en fonction des rayonnements	79
Figure 29: Les règles de bases de radioprotection.	80
Figure 30: Planning prévisionnel possible de contrôles internes et externes des sources de rayonnements ionisants.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 31: Présentation schématique de suivi dosimétrique et de la communication des résultats de ce suivi	83
Figure 32: Correspondance du zonage et des doses de rayonnements	89
Figure 33: Les pictogrammes d'avertissement des radiations ionisantes.....	90

Liste des tableaux

Tableau 1: Différentes périodes radioactives.....	15
Tableau 2: Les effets d'une exposition radioactive globale	32
Tableau 3: Les effets d'une exposition radioactive ciblée.....	32
Tableau 4: Recommandations de la CIPR (commission internationale de protection radiologique) de 2007 en matière de facteurs de pondération en fonction des rayonnements	34
Tableau 5: Recommandations de la CIPR de 2007 en matière de facteurs de pondération pour les tissus	35
Tableau 6: Doses seuils d'exposition pour les personnels ((25 p. CIPR 103))	83

Sources des figures et des tableaux

Figures:

1. AP Chemistry Chapter 23 Notes. Henri Becquerel ruined some photographic plates with x-rays from a uranium source and radioactive decay was discovered. Kylie Rooney 2008 pp3
2. <http://www.earthmagazine.org/sites/earthmagazine.org/files/1324689422/i-44f-7db-2-1c.jpg>
3. <http://scphysiques2010.voila.net/images05/img5.jpg>
4. Radioactive Substance emitted from Thorium Compounds by E. RUTHERFORD, M.A., B.SC.
5. Radioactive Substance emitted from Thorium Compounds by E. RUTHERFORD, M.A., B.SC.
6. <http://www.laradioactivite.com/fr/site/pages/technetium99.html>
7. <http://www.frankswebpace.org.uk/ScienceAndMaths/physics/physicsGCE/images/TcGeneratorDiagram.gif>
8. Médecine nucléaire HGRL
9. <http://www.prevention.ch/ima29108.gif>
10. © Je comprends... enfin !
11. © IN2P3
12. ©IN2P3
13. http://www.ast74.fr/upload/mode_exposition.gif
14. <http://cultures-et-croyances.com/wp-content/uploads/2013/03/Sans-titre7.png>
15. http://www.actuaire-search.fr/documents/images/Matrice_des_risques_operationnels.png
16. http://www.mdpi.com/pharmaceuticals/pharmaceuticals-07-00765/article_deploy/html/images/pharmaceuticals-07-00765-g001-1024.png
17. http://www.univ-brest.fr/digitalAssets/20/20150_stage2014.jpg
18. <http://www.cyclotron-nantes.fr/IMG/jpg/dsc04072.jpg>
http://www.letelegramme.fr/ar/imgproxy.php/PhotoIntuitions/2011/12/05/1523517_nogent3.jpg?article=20111205-1001523517&aaaammjj=20111205
19. <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/nucene/fasbre.html>
20. © Je comprends... enfin !
21. <http://acg.missouri.edu/images/NAA%20chain.jpg>
22. Dr.-Alharbi-MRP
23. 21 Juin 2013 Rencontre interrégionale - Médecine nucléaire La réglementation relative au transport de sources radioactives Services de médecine nucléaire Gabriel MEYERASN – DTS
24. Médecine nucléaire HD
25. Médecine nucléaire HD
26. Médecine nucléaire HD
27. Médecine nucléaire HD
28. http://chaos-raziel.kain.pagesperso-orange.fr/image/Pouvoir_de_penetration.jpg
29. http://www.andra.fr/laradioactivite/fichier/p_media/1945/media_file_fr_04.03.trois_boucliers.01_lightbox.png
30. http://www.rpcirkus.org/site-web/component/docman/doc_download/397-doc-nt-01
31. Les rayonnements ionisants: paysage institutionnel et réglementation applicable INRS 2014
32. http://www.utc.fr/tsibh/public/2tsibh/09/stage/le_boisselier/ETUDE%20DE%20POSTE_fichiers/image086.gif
33. <http://hse-appli.unicaen.fr/GLOBALS/images/radioprotection.jpg>

Tableaux:

1. INRS
2. <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/5RayonIONISANT /Cours4/1Cours4.html>
3. <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/5RayonIONISANT /Cours4/1Cours4.html>
4. CIPR
5. CIPR
6. CIPR

Annexes

Liste des annexes:

Annexe 1: Le Technétium

Annexe 2: Conduite à tenir en cas de contrôle de la qualité

Annexe 3: Conduite à tenir en cas de non-conformité avérée et de rejet du MRP

Annexe 4: Fiche de défaut de qualité

Annexe 5: Site de la société française de radiologie et son guide de bon usage

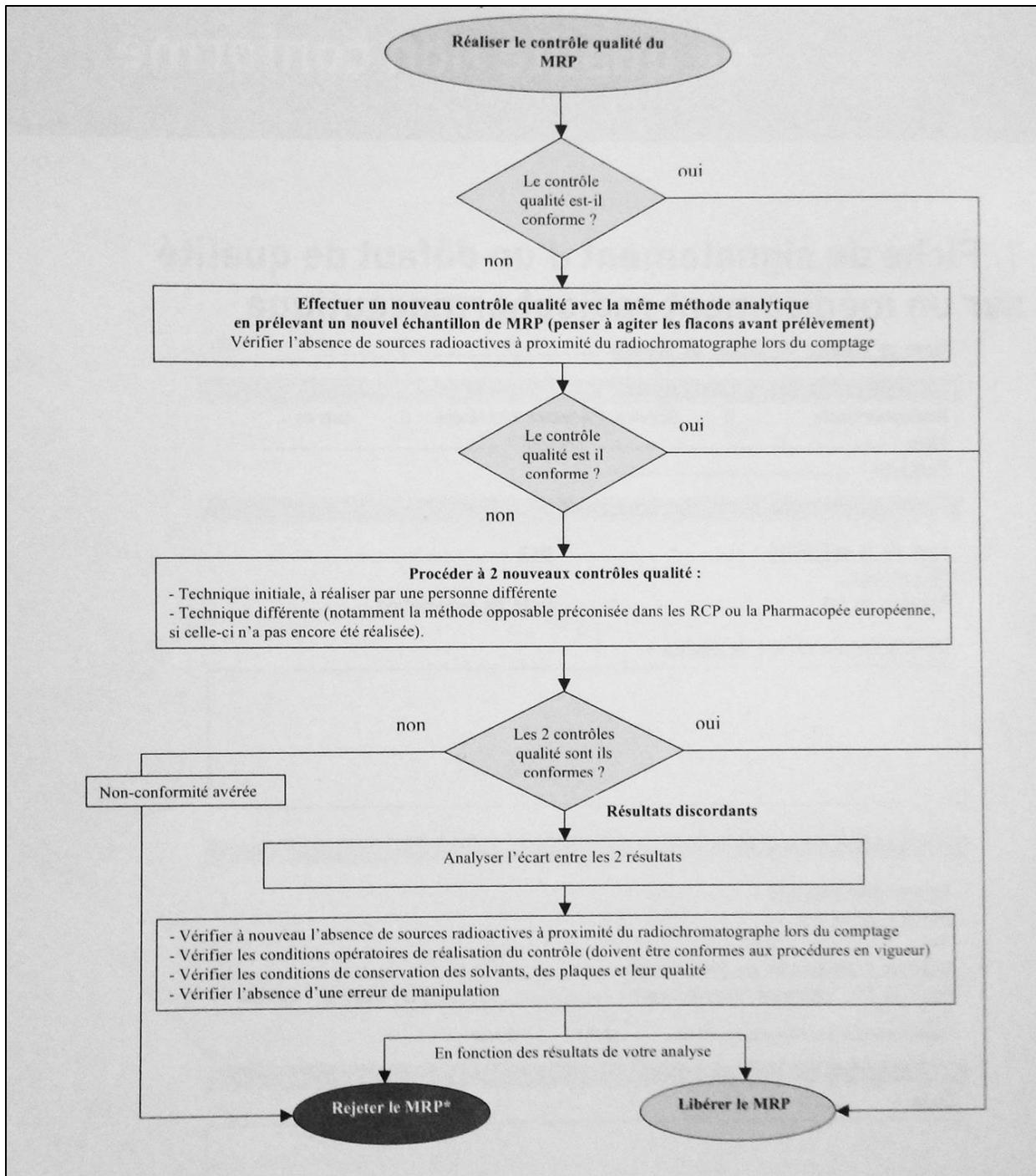
Annexe 6: Fiche de rappels de radioprotection

Annexe 7: Fiche de déclaration

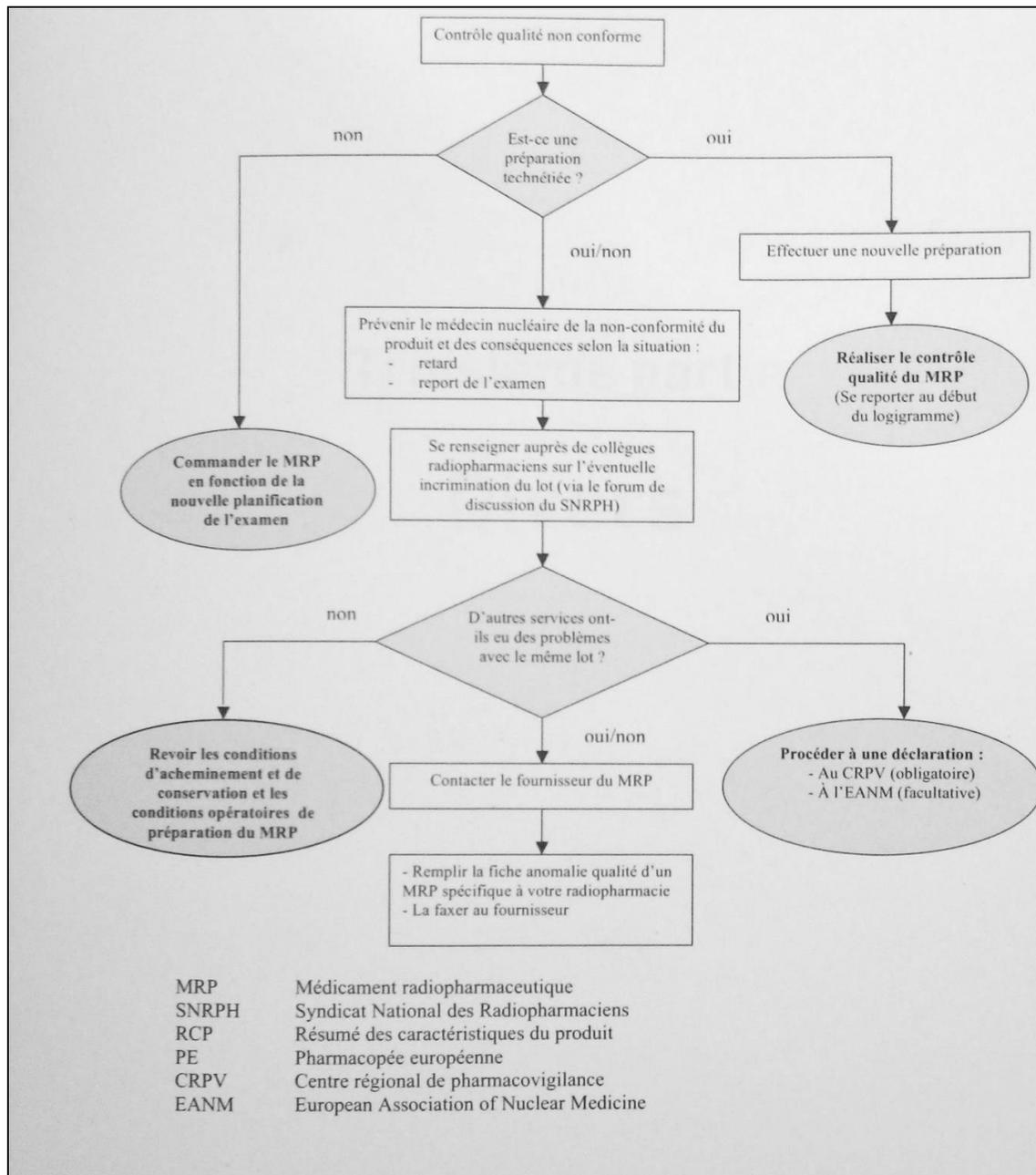
Annexe 8: Fiche de liaison PCR/MP



ANNEXE 2: Conduite à tenir en cas de contrôle de la qualité non conforme



ANNEXE 3: conduite à tenir en cas de non-conformité avérée et de rejet du MRP



1. Fiche de signalement d'un défaut de qualité sur un médicament radiopharmaceutique

Date de constat du défaut de qualité:/...../.....

1. EMETTEUR DU SIGNALEMENT

Radiopharmacie Service Médecine Nucléaire Autres :

Nom : Prénom :

Fonction :

2. RADIOPHARMACEUTIQUE CONCERNE

Nom de la spécialité : DCI :

Fournisseur :

Numéro de lot : Date de péremption :

Description du défaut de qualité :

3. RADIOPHARMACIE

Information reçue le :

Affaire suivie par :

Tel: fax :

Date de transmission au fournisseur:

Par : Tél. (Nom de l'interlocuteur :) Courrier Fax

Copie transmise à la Pharmacie centrale : Oui Non

4. REPONSE DU FOURNISSEUR

Date :

5. DECLARATION

- Au CRPV Oui Non
- à l'EANM Oui Non

ANNEXE 5: Site de la société française de radiologie et son guide de bon usage

The screenshot shows the website interface for the 'Guide du Bon Usage des examens d'imagerie médicale'. The header features the SFER logo (sfr.radiologie.fr) on the left and the SFMN logo (Société Française de Médecine Nucléaire et d'imagerie moléculaire) on the right. The main title is 'Guide du Bon Usage des examens d'imagerie médicale'. Below the title, there are navigation buttons: 'Accueil', 'Présentation', and 'Utiliser le Guide'. On the right side, there are buttons for 'Envoyer une remarque' and 'Français'. A dropdown menu labeled 'Spécialité' is visible. The main content area contains the following text:

Référentiel de bonnes pratiques à l'usage des médecins qui sont amenés à demander ou à réaliser des examens d'imagerie médicale
Transposition de la directive européenne 97/43 Euratom
Edité par la Société Française de Radiologie et la Société Française de Médecine Nucléaire sous l'égide de la Haute Autorité de Santé et de l'Autorité de sûreté nucléaire

Limiter l'exposition des patients aux rayonnements ionisants
Améliorer la qualité des soins
Promouvoir l'interdisciplinarité
Maîtriser les coûts

Se protéger pour préserver sa santé

Signalisation des zones radioactives

 ZONE SURVEILLÉE ACCES REGLEMENTÉ Zone à risques limités	 ZONE CONTROLÉE ACCES REGLEMENTÉ	 Zone spéciale jaune ACCES REGLEMENTÉ	 Zone spéciale orange ACCES REGLEMENTÉ	 Zone spéciale rouge ACCES INTERDIT Zone interdite
Zones à risques				

Se reporter au règlement de zones établi par l'établissement

TEMPS/ ECRAN / DISTANCE

Adapter son comportement

→ Limiter le temps d'exposition
 → S'éloigner de la source
 → Utiliser les moyens de protection

→



PROTECTION COLLECTIVE



- Murs renforcés
- Portes blindées

L'architecture des locaux à risques est en adéquation avec la norme : NF ISO 9404-1

PROTECTION INDIVIDUELLE



- Tablier
- Paravent
- Lunette et gant plombés




DOSIMETRE



!

INDIVIDUEL, NOMINATIF, NON CESSIBLE

!



Catégorie A: 20mSv/an

Catégorie B: 6mSv/an

Public : 1mSv/an

Les limites annuelles d'Exposition pour les travailleurs sont définies réglementairement (décret du 31/03/2003)

Fiche

14

Fiche de liaison PCR / médecin de prévention

En cas d'incident ou d'accident en rapport avec des rayonnements ionisants

Nom, prénom :

Âge :

Laboratoire (ou entreprise extérieure) :

Nom du responsable :

Date et heure de l'incident ou de l'accident :

Lieu de l'incident ou de l'accident (bâtiment, pièce, étage) :

.....

.....

Contamination externe

- sans blessure
- avec blessure

Radioélément

- nature chimique :
- activité manipulée :

Comptage

- appareil de mesure :
- sonde :
- rendement :

Irradiation **Origine du rayonnement**

(source, générateur)

- nature du rayonnement :
 β X γ n

- débit :
- durée :
- estimation de l'irradiation :
- surface irradiée :
 corps entier
 irradiation cutanée

Contamination interne **Radioélément**

- nature chimique :
- activité manipulée :

Voie de pénétration :

- inhalation
- ingestion
- cutanée ou muqueuse

Essai de décontamination

- heure :
- mode :

Traitement d'urgence

- oui
- non

- Si oui, lequel ? :
à quelle heure ? :
• durée de l'exposition :
• estimation de l'exposition :

Nom - Prénoms: Messary Sami Zacharias

Titre de la thèse: Circuit et contrôle qualité des médicaments radiopharmaceutiques

Résumé de la thèse:

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

Ce travail débute en présentant les bases physiques de la radioactivité et les rayonnements associés, permettant ainsi d'introduire l'intérêt médical et les risques devant être pris en compte tout au long du parcours du médicament radiopharmaceutique (MRP).

Pour maîtriser ces risques, mais aussi assurer la qualité du MRP, de nombreuses réglementations, telles que le code de la santé publique ou les bonnes pratiques, ont été mises en place à chaque étape et sont largement abordées dans ce travail.

Cette thèse est donc une participation à la meilleure compréhension de la médecine nucléaire. Cette discipline y est ici présentée sous les angles du circuit du MRP et du contrôle qualité des préparations radiopharmaceutiques.

MOTS CLÉS RADIOACTIVITE- MEDICAMENT RADIOPHARMACEUTIQUE-
CONTROLE QUALITE-

JURY

PRÉSIDENT: Mr Gaël GRIMANDI, Professeur des universités, praticien hospitalier
Centrale Arsenal et Centrale Médicaments (Hôpital Saint-Jacques)
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS: Mme Marie MOUGIN-DEGRAEF, maître de conférences des
universités, praticien hospitalier de Biophysique / Radiopharmacien
Faculté de Pharmacie de Nantes

Mr Emmanuel FOUCAUD, Pharmacien
2 Rue du Roi Albert 44000 Nantes

Mme Françoise NAZIH, Maître de Conférences de Pharmacologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

Mr Gilles BARNATHAN, Professeur émérite,
Laboratoire Mer Molécules Santé (MMS)

Adresse de l'auteur: 1 avenue Coligny 17000 LA ROCHELLE
