
REFERENTIEL

DE

RADIOPHARMACIE

sous l'égide de la

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE CLINIQUE

2000

PLAN GENERAL

1 INTRODUCTION

2 AUTEURS DU REFERENTIEL

3 APPROBATEURS DU REFERENTIEL

4 SOMMAIRE

5 DIRECTIVES

D-01 POLITIQUE DES PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES

D-02 PHARMACO-ECONOMIE

D-03 INFORMATION

D-04 ACHAT – APPROVISIONNEMENT – GESTION

D-05 PREPARATION

D-06 DISPENSATION

D-07 AIDE AU DIAGNOSTIC ET A LA THERAPEUTIQUE

D-08 DISPOSITIFS MEDICAUX

D-09 SECURITE SANITAIRE (RADIOPROTECTION-HYGIENE)

D-10 ESSAIS CLINIQUES

D-11 FORMATION

D-12 VIGILANCES

D-13 ORGANISATION GENERALE ET GESTION DE LA RADIOPHARMACIE

D-14 EVOLUTION DE LA MEDECINE NUCLEAIRE :

MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES EMETTEURS DE POSITONS

6 GLOSSAIRE

7 ABREVIATIONS

8 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

9 INDEX

1

INTRODUCTION

En l'absence de tout document consensuel, les radiopharmaciens, pharmaciens exerçant la Radiopharmacie dans les établissements de santé, ont ressenti le besoin d'évaluer et d'améliorer ensemble la qualité de leurs pratiques professionnelles. Ainsi, souhaitant entrer dans une démarche de qualité et d'accréditation, ils ont défini et rédigé les modalités d'exercice de la Radiopharmacie. C'est en mettant en commun leur expérience et leurs connaissances et en menant une réflexion commune qu'ils ont élaboré ce Référentiel de Radiopharmacie.

Au cours du dernier trimestre de l'année 1998, les premières réunions ont eu pour but de définir les bases sur lesquelles les auteurs allaient s'appuyer. Le Référentiel de Pharmacie Hospitalière, réalisé sous l'égide de la Société Française de Pharmacie Clinique, était de toute évidence le document référent. En effet, il n'est pas inutile de rappeler que la Radiopharmacie fait partie intégrante de la Pharmacie Hospitalière dans la mesure où elle s'applique à des médicaments, à savoir les médicaments radiopharmaceutiques. Exercée par un pharmacien qualifié au sein du service de Médecine Nucléaire, la Radiopharmacie constitue un bon exemple de Pharmacie Clinique.

D'un commun accord avec la Société Française de Pharmacie Clinique, cet ouvrage se présente comme un complément du Référentiel de Pharmacie Hospitalière.

De façon à ne pas répéter les directives énoncées dans le Référentiel de Pharmacie Hospitalière, également applicables à l'exercice de la Radiopharmacie et dans un souci de cohérence, les auteurs ont souhaité n'aborder dans ce Référentiel de Radiopharmacie que les spécificités de leur exercice professionnel. Le sommaire du Référentiel de Pharmacie Hospitalière a été conservé, à l'exception du thème Hygiène élargi et remplacé par le thème Sécurité Sanitaire comprenant l'Hygiène et incluant par nécessité la Radioprotection. Certaines directives ont été plus détaillées du fait de la particularité des médicaments radiopharmaceutiques (préparation, sécurité sanitaire...). Du fait de leur spécificité, les médicaments radiopharmaceutiques émetteurs de positons ont fait l'objet d'une directive supplémentaire. Ce référentiel a été complété par un glossaire, une liste des abréviations, une liste de références bibliographiques et un index.

Au total, 12 auteurs et 25 approbateurs ont participé à ce travail. La validation des directives proposées a été réalisée sur un plan national, tant par des radiopharmaciens que par des pharmaciens de Pharmacie Hospitalière.

Enfin, ce référentiel témoigne de la volonté des radiopharmaciens de développer l'exercice de la Radiopharmacie et d'améliorer la qualité des pratiques professionnelles dans ce domaine, tout en respectant les exigences réglementaires et en répondant aux concepts de qualité et d'accréditation, au bénéfice des patients.

A. DUMONT

N. RIZZO-PADOIN

Coordinateurs du Référentiel de Radiopharmacie

AUTEURS DU REFERENTIEL

BONNOT-LOURS Sophie
Hôpital Henri Mondor
CRETEIL

BRUEL Damien
Hôpital Lariboisière
PARIS

COLOMBET-LAMAU Cécile
Hôpital Saint-Antoine
PARIS

DARSIN Diane
Hôpital Saint-Louis
PARIS

DE BECO Virginie
Hôpitaux Avicenne / Tenon
BOBIGNY / PARIS

DUMONT Agnès
Hôpitaux Saint-Antoine / Necker
PARIS

FELICE Karine
Hôpital Beaujon
CLICHY

FIALDES Patrice
Hôpital Salengro
LILLE

IZEMBART Mireille
Hôpital Necker
PARIS

LEMERCIER Valérie
Hôpitaux Cochin / Pitié-Salpêtrière
PARIS

MOATI Frédérique
Hôpital Kremlin Bicêtre
BICETRE

RIZZO-PADOIN Nathalie
Hôpitaux Lariboisière / Saint-Louis
PARIS

3

APPROBATEURS DU REFERENTIEL

RADIOPHARMACIENS

BARBIER Yves

Centre Hospitalier Lyon Sud
LYON

COURET Isabelle

Hôpitaux Lapeyronie / Marechal Joffre
MONTPELLIER/PERPIGNAN

DESRUET Marie-Dominique

Centre Hospitalier de Grenoble
GRENOBLE

DOLY Michel

Centre Jean Perrin
CLERMONT-FERRAND

FRAYSSE Marc

Centre Hospitalier Général
MONTLUÇON

GALY Gérard

Centre Hospitalier Neuro-cardiologique
LYON

GERVAIS Philippe

Centre Hospitalier Frédéric Joliot
ORSAY

GOUDOU-SINHA Carole

Hôpital Broussais
PARIS

GUILLOTEAU Denis

Hôpital Bretonneau
TOURS

JOURDAIN Jean-René

Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire
FONTENAY AUX ROSES

MALZAC Denis

Hôpital Carremeau
NIMES

PLOGIN Jérôme

Hôpital Haut Levêque Bordeaux
PESSAC

SCHERRMANN Jean-Michel

Hôpitaux Lariboisière-F. Widal
PARIS

TAFANI Jean-André, Mathieu

Hôpital Purpan
TOULOUSE

ZIMMER Luc

Centre d'Exploration et de Recherche
Médicale par Emission de Positons
LYON

PHARMACIENS

AULAGNER Gilles
Hôpital Debrousse
LYON

PRUGNAUD Jean-Louis
Hôpital Saint-Antoine
PARIS

ROBERT Hugues
Centre Hospitalier Spécialisé
ARMENTIERES

SINEGRE Martine
Hôpital Beaujon
CLICHY

SAUX Marie-Claude
Hôpital Haut Levêque Bordeaux
PESSAC

MEDECINS NUCLEAIRES

ASKIENAZY Serge
Hôpital Saint-Antoine
PARIS

BOK Bernard
Hôpital Beaujon
CLICHY

BOURGUET Patrick
Centre Eugène Marquis
RENNES

PERSONNE COMPETENTE EN RADIOPROTECTION

KIFFEL Thierry
Direction Générale de la Santé
Sous-direction du système de santé
et de la qualité des soins
PARIS

DROIT ET ECONOMIE DE LA SANTE

DELETRAZ-DELPORTE Martine
Faculté de Pharmacie
GRENOBLE

4

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION	3
2. AUTEURS DU REFERENTIEL	5
3. APPROBATEURS DU REFERENTIEL	8
4. SOMMAIRE	11
5. DIRECTIVES	15
D-01 POLITIQUE DES PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES	16
D-02 PHARMACO-ECONOMIE	19
D-03 INFORMATION	21
D-04 ACHAT – APPROVISIONNEMENT – GESTION	23
1 INTRODUCTION	24
2 CONCEPTS DE BASE ET REGLEMENTATION	24
3 CHAMP D'APPLICATION	26
4 MISSIONS DE LA FONCTION ACHAT- APPROVISIONNEMENT -GESTION	26
4.1 Missions de la fonction achat	26
4.2 Missions de la fonction approvisionnement	27
4.3 Missions de la fonction gestion en matière d'achat- approvisionnement	27
D-05 PREPARATION	28
1 INTRODUCTION	29
2 OBJECTIFS	29
3 CHAMPS D'APPLICATION	29
4 SYSTEME DOCUMENTAIRE	29
5 METHODOLOGIE	29
5.1 Ordinogramme	29
5.2 Processus	30
5.2.1 Modalités de réception d'une prescription médicale	30
5.2.2 Analyse de la faisabilité d'une préparation radiopharmaceutique	30
5.2.3 Analyse pharmaceutique d'une prescription médicale comportant une préparation radiopharmaceutique	31
5.2.4 Rédaction d'une fiche de fabrication	32
5.2.5 Sous-traitance d'une préparation radiopharmaceutique	32
5.2.6 Modalités de fabrication d'une préparation radiopharmaceutique	33
5.2.7 Inscription à l'ordonnancier	41
5.2.8 Enregistrements relatifs à la qualité et aux contrôles de la qualité	42
5.2.9 Conformité et libération d'une préparation radiopharmaceutique	46

5.2.10	Gestion des anomalies	47
5.2.11	Gestion des déchets liés à la production	47
5.2.12	Stockage et stabilité des préparations radiopharmaceutiques finies	49
5.2.13	Modalités de dispensation, conseils d'administration et précautions d'emploi d'une préparation radiopharmaceutique	49
5.2.14	Transport d'une préparation radiopharmaceutique	50
5.2.15	Pharmacovigilance et traçabilité d'une préparation radiopharmaceutique	50
5.2.16	Archivage	51
5.2.17	Audit du processus de fabrication et évaluation	51
D-06	DISPENSATION	52
1	INTRODUCTION	53
2	CONTEXTE LEGISLATIF ET REGLEMENTAIRE	53
3	OBJECTIFS	53
4	DISPENSATION DES MEDICAMENTS	54
4.1	Prescription	54
4.2	Analyse de la prescription	54
4.3	Délivrance des médicaments radiopharmaceutiques	54
4.4	Aide à l'administration et au bon usage des médicaments radiopharmaceutiques	55
4.5	Evaluation de la dispensation	56
D-07	AIDE AU DIAGNOSTIC ET A LA THERAPEUTIQUE	57
D-08	DISPOSITIFS MEDICAUX	59
D-09	SECURITE SANITAIRE (RADIOPROTECTION-HYGIENE)	62
1	INTRODUCTION	63
2	HYGIENE	63
2.1	Introduction	63
2.2	Fonctionnement	63
3	RADIOPROTECTION	64
3.1	Introduction	64
3.2	Radioprotection du personnel exposé	65
3.3	Radioprotection des patients et de leur entourage	72
3.4	Radioprotection de l'environnement	74
4	GESTION DES DECHETS RADIOACTIFS	74
4.1	Introduction	74
4.2	Déchets solides	76
4.3	Déchets liquides	77
4.4	Déchets gazeux	80
D-10	ESSAIS CLINIQUES	81
1	INTRODUCTION	82
2	PRINCIPES DE BASE	82
3	METHODOLOGIE DE CONDUITE DES ESSAIS CLINIQUES	83
4	CONDUITE DES ESSAIS CLINIQUES	84

4.1	Mise en place de l'essai clinique	84
4.2	Déroulement de l'essai clinique	84
4.3	Clôture de l'essai clinique	85
D-11	FORMATION	86
1	INTRODUCTION	87
2	ACCES AUX FONCTIONS	87
3	FORMATION CONTINUE	87
4	DIFFERENTS TYPES DE FORMATION	88
D-12	VIGILANCES	89
D-13	ORGANISATION GENERALE ET GESTION DE LA RADIOPHARMACIE	91
1	INTRODUCTION	92
2	OBJECTIFS	92
3	PRINCIPES GUIDANT L'ORGANISATION ET LA GESTION DE LA RADIOPHARMACIE	93
3.1	Principes guidant la fixation des orientations radiopharmacologiques	93
3.2	Principes guidant l'organisation et le fonctionnement de la radiopharmacie	93
3.3	Principes guidant l'animation de l'équipe	94
3.4	Principes guidant l'évaluation de l'activité	94
D-14	EVOLUTION DE LA MEDECINE NUCLEAIRE : MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES EMETTEURS DE POSITONS	95
1	TOMOGRAPHIE D'EMISSION DE POSITONS	96
2	MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES EMETTEURS DE POSITONS	96
2.1	Définition	96
2.2.	De la production à l'utilisation	97
2.2.1	Centre de T.E.P. disposant d'un cyclotron	97
2.2.2	Centre de T.E.P. ne disposant pas d'un cyclotron	98
6.	GLOSSAIRE	99
7.	ABREVIATIONS	107
8.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	109
9.	INDEX	114

5

DIRECTIVES

D-01
POLITIQUE
DES PRODUITS
RADIOPHARMACEUTIQUES

La politique des produits pharmaceutiques hospitaliers s'applique aux médicaments radiopharmaceutiques, trousse, générateurs et précurseurs tels qu'ils sont définis dans l'article L. 5121-1 (ancien L.511-1) du Code de la Santé Publique :

« *On entend par :*

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

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

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

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

La politique de ces produits radiopharmaceutiques est peu différente de celle des autres produits pharmaceutiques telle qu'elle est définie dans le Référentiel de Pharmacie Hospitalière. Toutefois, l'organisation de cette politique nécessite des aménagements spécifiques, compte tenu de la nature radioactive de ces produits.

Elle a comme objectif :

- de contribuer à la qualité des actes, dans ce cas particulier des actes de médecine nucléaire,
- d'assurer des conditions optimales de sécurité pour les patients, le personnel et l'environnement,
- de participer à la maîtrise des coûts.

Elle concerne le choix des produits, leurs achat, approvisionnement et gestion, leurs dispensation et utilisation, l'information et la formation, les vigilances ou la maîtrise des dépenses, domaines qui sont détaillés dans les directives suivantes.

L'ensemble du circuit des produits radiopharmaceutiques, en tenant compte de leur particularité, doit permettre de dispenser "le bon médicament radiopharmaceutique, au bon moment, au bon patient, ...au moindre risque et au meilleur coût".

La mise en œuvre de cette politique doit se faire en collaboration entre la radiopharmacie, la pharmacie hospitalière et le service de médecine nucléaire.

D-02

PHARMACO-ECONOMIE

Dans le domaine de la radiopharmacie, la pharmaco-économie est l'application de l'évaluation économique aux produits radiopharmaceutiques et au matériel s'y rapportant. Elle permet d'une part l'évaluation économique de la mise en œuvre de stratégies principalement diagnostiques mais également thérapeutiques, et d'autre part l'optimisation de l'allocation des ressources disponibles. La pharmaco-économie est un des éléments pour l'aide à la prise de décision.

Le radiopharmacien peut être amené à :

- réaliser l'analyse critique d'études de pharmaco-économie,
- entreprendre des études en collaboration avec les autres acteurs impliqués (médecin nucléaire, radiophysicien, personne compétente en radioprotection...).

Les médicaments radiopharmaceutiques et les stratégies diagnostiques ou thérapeutiques sont principalement étudiés sous l'angle de l'efficacité, c'est à dire la capacité à apporter un bénéfice en pratique médicale courante pour un coût acceptable.

L'efficacité d'un médicament radiopharmaceutique doit être envisagée selon toutes ses composantes, notamment :

- l'efficacité diagnostique (spécificité, sensibilité, qualité des images...) ou thérapeutique,
- l'impact dosimétrique (tant pour le patient que pour le personnel et l'environnement),
- les effets indésirables,
- la disponibilité du médicament radiopharmaceutique,
- les modalités de préparation, de contrôle et d'administration,
- les coûts et son optimisation (prise en compte des facteurs de calibration, des calendriers des examens...).

Elle peut intégrer la notion de qualité de vie du patient (par exemple dans le cas de médicaments radiopharmaceutiques utilisés dans le traitement des douleurs des métastases osseuses).

D-03
INFORMATION

Le radiopharmacien est, de par sa présence physique au sein du service de médecine nucléaire, en relation étroite avec l'équipe médicale et para-médicale et doit occuper de ce fait une place essentielle dans l'information.

Dans le contrat de soins, l'information est obligatoire et concerne tout prestataire de service. Dans le cas de la radiopharmacie, cette information est destinée à l'ensemble du personnel du service de médecine nucléaire mais également aux autres professionnels de santé (utilisateur ou non) ainsi qu'aux patients eux-mêmes et à leur entourage.

Le radiopharmacien doit fournir en temps utile différents types d'informations sur les médicaments radiopharmaceutiques et autres produits pharmaceutiques dont il a la responsabilité. Il participe également à l'information en matière de radioprotection.

Pour ce qui est de l'information interne à l'hôpital, les informations nécessaires en matière de médicaments radiopharmaceutiques disponibles sur l'hôpital doivent être contenues dans le livret thérapeutique.

D-04
ACHAT-
APPROVISIONNEMENT-
GESTION

1. INTRODUCTION

Les médicaments radiopharmaceutiques, les trousse, les générateurs et les précurseurs sont soumis au régime des médicaments depuis la loi du 8 décembre 1992. Leur politique d'achat-appvisionnement suit donc celle des médicaments et doit être assurée par la pharmacie à usage intérieur comme le prévoit l'article L. 5126-5 (ancien L. 595-2) du Code de la Santé Publique. Du fait de leur particularité, cette fonction d'achat-appvisionnement est confiée à un pharmacien qualifié en radiopharmacie.

2. CONCEPTS DE BASE ET REGLEMENTATION

Cette fonction d'achat-appvisionnement des produits radiopharmaceutiques est liée aux décisions du Comité du Médicament et des Dispositifs Médicaux en fonction des besoins diagnostiques et/ou thérapeutiques des cliniciens.

Les actions entreprises, dans le domaine de l'achat-appvisionnement en produits radiopharmaceutiques, doivent respecter toutes les réglementations concernées, c'est à dire celles relatives aux médicaments (Code de la Santé Publique, Code des Marchés Publics, ... cf Référentiel de Pharmacie hospitalière) et celles relatives aux radioéléments artificiels, avec notamment les articles :

- Article R. 5237-1 : *"(...) Toute acquisition de radioéléments artificiels ou de produits ou appareils en contenant donne lieu à l'établissement d'un formulaire (...), par le bénéficiaire de cette cession, titulaire d'une autorisation de détention prévue aux articles R. 5234 (...)"*

- Article R. 5234 : *"(...) L'autorisation (...) est accordée (...) pour les médicaments et les produits énumérés au premier alinéa de l'article L. 5121-8 (ancien L. 601) (générateurs, trousse, précurseurs) par le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, après avis de la première section de la commission interministérielle des radioéléments artificiels prévue à l'article L. 1333-4 (ancien L. 633).*

Sont soumises à autorisation, laquelle est accordée ainsi qu'il est dit ci-dessus :

(...) 3° La détention en vue de l'utilisation ainsi que l'utilisation de radioéléments artificiels.

Les autorisations données en application du présent article précisent la personne qui en est titulaire ainsi que l'établissement où les opérations peuvent être effectuées et, à l'intérieur de celui-ci, les locaux susceptibles de recevoir des radioéléments artificiels (...)."

- Article R. 5234-4 : *"Chaque autorisation prévue à l'article R. 5234 est délivrée pour une durée maximale de cinq ans; elle est ensuite renouvelable sur demande du titulaire de l'autorisation présentée au plus tard trois mois avant la date d'expiration (...)."*

- Article R. 5234-6 : *"Toute demande d'autorisation de détenir ou d'utiliser des radioéléments artificiels ou des produits ou appareils en contenant doit être souscrite par une personne compétente dont le niveau minimum de qualification est fixé par arrêté du ministre (...). Des activités maximales, instantanées et cumulées sur l'année, peuvent être fixées dans les autorisations en fonction des équipements."*

- Article R. 5237 : *"Les autorisations (...) sont personnelles et ne sont pas transférables. Leurs titulaires ne peuvent effectuer que les opérations expressément mentionnées dans ces autorisations. "*

- Article R. 5237-2 : *"Toute acquisition ou cession de radioéléments, notamment de sources radioactives, doit faire l'objet dans l'établissement d'un enregistrement permettant de rapprocher les entrées et les sorties et de connaître, à tout moment, l'inventaire des produits détenus (...)."*

Du fait de cette réglementation des radioéléments artificiels, antérieure à la loi du 8 décembre 1992, l'acquisition des radioéléments ne peut être faite que par des praticiens autorisés (article R. 5234-6 du CSP, arrêté du 10 novembre 1967 modifié par l'arrêté du 26 mars 1974, arrêté du 26 mars 1974 modifié par l'arrêté du 15 octobre 1992), c'est à dire actuellement les médecins nucléaires (docteurs en médecine titulaires du diplôme d'études spécialisées de médecine nucléaire ou équivalent).

3. CHAMP D'APPLICATION

Les produits radiopharmaceutiques concernés sont les médicaments radiopharmaceutiques, les générateurs, les trousseaux, les précurseurs et les dispositifs médicaux s'y rapportant, relevant du domaine pharmaceutique (articles. L. 5121-1 (ancien L. 511-1), L. 4211-1 (ancien L. 512 et L. 5126-5 (ancien L. 595-2) du CSP).

D'autres catégories de produits peuvent être également confiés au radiopharmacien en raison de sa compétence, tels que les matières premières à usage radiopharmaceutique, les produits utilisés pour les marquages cellulaires, les produits d'hygiène et de décontamination radioactive...

4. MISSIONS DE LA FONCTION ACHAT – APPROVISIONNEMENT – GESTION

4.1 Missions de la fonction achat

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

Cette politique doit être différenciée en fonction des catégories de produits radiopharmaceutiques. Le radiopharmacien participe au Comité du Médicament et des Dispositifs Médicaux, à la rédaction du cahier des charges (cahier des clauses administratives et techniques), ainsi qu'aux commissions d'Appels d'Offre. Pour les médicaments radiopharmaceutiques, les précurseurs et les générateurs, certains critères seront à prendre en compte dans le choix des produits, tels que l'efficacité de la logistique du fournisseur, les facteurs de calibration liés aux jours de production, les conditionnements disponibles, la stabilité des produits, la conformité de leur emballage au regard des exigences de la réglementation et de la radioprotection...

4.2 Missions de la fonction approvisionnement

La constitution des stocks et la programmation des commandes de produits sont réalisées en fonction :

- de leur caractère radioactif ou non,
- du rythme de production et de leur disponibilité,
- de leur délai de péremption,
- des conditions de stockage,
- des stocks existants, pour les trousseaux et tous autres produits non radioactifs,
- du planning des examens scintigraphiques,
- des demandes des services cliniques...

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

4.3 Missions de la fonction gestion en matière d'achat-approvisionnement

En fonction des besoins en produits radiopharmaceutiques, issus de l'activité du service de médecine nucléaire, le radiopharmacien assure une politique d'achat-approvisionnement suivant l'allocation des ressources disponibles. Il doit analyser les consommations radiopharmaceutiques par rapport aux données de l'activité médicale, notamment celles recueillies dans le cadre du Programme Médicalisé du Système d'Information (P.M.S.I.).

Le radiopharmacien doit réaliser un rapport d'activité reprenant l'ensemble des informations qualitatives et quantitatives qui caractérisent les fonctions exercées.

D-05
PREPARATION

1. INTRODUCTION

Parmi les différentes missions confiées au radiopharmacien figure la préparation des médicaments radiopharmaceutiques (article L. 4211-1 (ancien L. 512) du C.S.P.).

La loi du 8 décembre 1992 (article L. 5121-1 (ancien L. 511-1) du C.S.P.) définit le médicament radiopharmaceutique comme tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi contient un ou plusieurs isotopes radioactifs.

La grande majorité des médicaments radiopharmaceutiques doit être préparée *in situ* et extemporanément, par marquage de molécules vectrices (trousses) avec un radionucléide choisi (issu d'un générateur ou un précurseur).

2. OBJECTIFS

Les objectifs de ce chapitre sont de fournir les lignes directrices permettant de garantir un niveau de qualité nécessaire des médicaments radiopharmaceutiques préparés et une sécurité optimale tant pour le patient que pour l'opérateur.

3. CHAMPS D'APPLICATION

Ces directives s'appliquent aux médicaments radiopharmaceutiques préparés *in situ*, y compris toute préparation magistrale ou hospitalière contenant un ou plusieurs isotopes radioactifs, qui sont sous l'entière responsabilité du pharmacien qualifié en radiopharmacie.

4. SYSTEME DOCUMENTAIRE

Ces activités s'inscrivent dans une démarche générale d'assurance de la qualité telle qu'elle a été définie dans le Référentiel de Pharmacie Hospitalière. Elles devront également respecter les futures Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière.

5. METHODOLOGIE

5.1. ORDINOGRAMME (cf. annexe en fin de D-05)

5.2. PROCESSUS

5.2.1. Modalités de réception d'une prescription médicale

Pour tout examen de médecine nucléaire, le médecin nucléaire doit recevoir une demande nominative écrite. Au vu de celle-ci, il doit rédiger une prescription médicale, destinée au radiopharmacien, comportant outre les mentions légales habituelles :

- le nom de la préparation radiopharmaceutique (nom de la trousse, nom du radionucléide),
- la voie d'administration,
- le site d'administration si nécessaire,
- l'activité à administrer,
- l'activité volumique si nécessaire,
- l'heure d'administration souhaitée, si nécessaire.

Cette prescription ne peut émaner que d'un médecin autorisé à utiliser les radioéléments artificiels (arrêté du 10 novembre 1967 modifié par l'arrêté du 26 mars 1974, arrêté du 26 mars 1974 modifié par l'arrêté du 15 octobre 1992).

Pour toute préparation radiopharmaceutique magistrale, la réception de cette prescription est nécessaire avant sa mise en œuvre.

5.2.2. Analyse de la faisabilité d'une préparation radiopharmaceutique

◆ *Aspect réglementaire*

Le radiopharmacien doit s'assurer que le radionucléide entrant dans la composition de la préparation radiopharmaceutique peut être commandé et utilisé. En effet, pour un radionucléide donné, il est nécessaire de vérifier que le titulaire de l'autorisation de la Commission Interministérielle des Radioéléments Artificiels (C.I.R.E.A) détient l'autorisation correspondante dans l'utilisation mentionnée, pour un fournisseur donné (article R 5234-6 du C.S.P.).

◆ *Aspect technique*

Le radiopharmacien doit vérifier qu'il dispose des moyens humains et matériels nécessaires à la réalisation de la préparation radiopharmaceutique et de son contrôle :

- personnel formé et habilité à réaliser cette préparation radiopharmaceutique,
- matériel adapté au type de préparation (une enceinte blindée appropriée au radioélément et à l'activité manipulée, un activimètre étalonné, une hotte à flux d'air laminaire vertical pour les marquages cellulaires et les préparations radiopharmaceutiques aseptiques en système ouvert, un bain-marie sec et/ou humide pour les préparations radiopharmaceutiques nécessitant une étape de chauffage, des protège-flacons et des protège-seringues adaptés aux radioéléments...) et à son contrôle.

Le radiopharmacien doit s'assurer de la disponibilité du radionucléide le jour où la préparation radiopharmaceutique doit être réalisée (tenir compte des jours de production et de livraison).

◆ *Aspects scientifique et bibliographique*

Une recherche bibliographique, si nécessaire, permet de connaître les caractéristiques physicochimiques et radiopharmacologiques de la trousse ainsi que celles du radionucléide (période, énergie, impuretés radiochimiques, radionucléidiques...).

5.2.3. Analyse pharmaceutique d'une prescription médicale comportant une préparation radiopharmaceutique

Toute prescription de préparation radiopharmaceutique doit être analysée par le pharmacien qualifié en radiopharmacie.

Le radiopharmacien doit analyser la pertinence de l'utilisation dans l'indication de la prescription, notamment en terme de bénéfice / risque d'irradiation.

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

5.2.4. Rédaction d'une fiche de fabrication

Conformément aux B.P.F. relatives aux radiopharmaceutiques (ligne directrice particulière n°2) , une fiche de fabrication doit être rédigée pour chaque préparation radiopharmaceutique.

Cette fiche doit contenir notamment :

- les spécificités du radionucléide (numéro de lot, date de péremption, activité volumique, caractéristiques des éluions...),
- les activités mesurées (en précisant la date et l'heure de chaque mesure, l'appareil utilisé),
- le protocole avec description des différentes étapes et mention des instructions opératoires (température et durée de chauffage, durée d'incubation, type et durée d'agitation...),
- la date et l'heure limite d'utilisation,
- le numéro d'enregistrement,
- l'étiquetage,
- le nom de l'opérateur,
- le nom de la personne ayant effectué la validation pharmaceutique.

5.2.5. Sous-traitance d'une préparation radiopharmaceutique

La sous-traitance des préparations radiopharmaceutiques est difficilement envisageable compte tenu des contraintes liées à la réglementation et à la radioprotection, de la période physique parfois courte des radioéléments et de la stabilité réduite des préparations radiopharmaceutiques.

5.2.6. Modalités de fabrication d'une préparation radiopharmaceutique

5.2.6.1. Généralités concernant les préparations radiopharmaceutiques aseptiques

Selon la ligne directrice particulière n°1 des B.P.F. relative à la fabrication des médicaments stériles, "Les opérations de fabrication sont divisées en deux catégories : premièrement, celles où la préparation est stérilisée dans son récipient final et, deuxièmement, celles qui doivent être menées de façon aseptique à certaines ou à toutes les étapes de la fabrication." (arrêté du 18 décembre 1997 modifiant les bonnes pratiques de fabrication).

Les préparations radiopharmaceutiques n'étant pas stérilisées dans leur récipient final, elles entrent dans la deuxième catégorie décrite ci-dessus. Ces préparations, à l'exception des marquages cellulaires, sont réalisées à partir de constituants stériles en système clos : les trousseaux se présentent sous forme d'un lyophilisat ou d'une solution stérile et apyrogène; les radionucléides sont soit livrés sous forme de solutions stériles apyrogènes, soit obtenus de façon stérile (éluat de technétium 99m).

En plus des règles d'hygiène, le processus de fabrication des préparations radiopharmaceutiques doit respecter les règles de radioprotection. Ces différentes mesures d'hygiène et de radioprotection doivent être décrites dans les procédures opératoires.

5.2.6.2. Personnel – Sécurité sanitaire

La réalisation des préparations est placée sous la responsabilité du pharmacien qualifié en radiopharmacie qui s'assure de la mise en œuvre des moyens humains nécessaires à la préparation des radiopharmaceutiques.

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

Un organigramme définit les différentes catégories de personnel impliquées dans ce type d'activité. Les personnels y compris ceux affectés à l'entretien de l'unité de radiopharmacie doivent avoir reçu une formation complémentaire spécifique à l'utilisation des produits radioactifs.

Des fiches de poste précisent les tâches spécifiques de chaque catégorie de personnel avec détail des formations et fonctions respectives.

Les moyens humains doivent être en nombre suffisant pour assurer l'ensemble des missions qui leur incombent. Ils doivent permettre de prendre en compte toutes les demandes de préparations de radiopharmaceutiques pendant l'ouverture du service de médecine nucléaire.

Les consignes générales d'hygiène du personnel sont relatives à sa tenue vestimentaire et à sa conduite dans la zone contrôlée. Il doit porter des vêtements protecteurs appropriés aux opérations qui s'y déroulent, se laver les mains (type de lavage selon les opérations à effectuer) et mettre des gants. Il est notamment interdit d'y boire, manger et fumer. (cf. annexes en fin de D-09).

En terme de radioprotection, en fonction des risques associés au lieu de travail et à la nature des travaux effectués avec les radionucléides, les personnels appartiennent à l'une des deux catégories de travailleurs exposés aux radiations ionisantes. En radiopharmacie, ils sont habituellement considérés comme des travailleurs directement affectés aux travaux sous rayonnements ionisants (D.A.T.R.) et appartiennent de ce fait à la catégorie A.

L'ensemble des mesures de protection et de surveillance des risques d'exposition externe comme interne est développé dans la directive Sécurité Sanitaire.

5.2.6.3. Locaux – matériel

Locaux

La conception et l'aménagement des locaux où sont manipulés des radioéléments artificiels en sources non scellées sont régis d'une manière générale par la préoccupation suivante : confiner les sources de contamination afin de limiter les risques d'irradiation externe comme interne. Les locaux doivent être conçus et agencés afin de permettre la mise en œuvre aisée des préparations radiopharmaceutiques dans le respect des réglementations spécifiques à la manipulation des radioéléments artificiels et des Bonnes Pratiques.

Comme toutes les installations dans lesquelles sont utilisés des radioéléments artificiels en sources non scellées à des fins médicales, l'aménagement de la radiopharmacie doit répondre aux conditions exigées par la réglementation en vigueur. Le contrôle technique des installations, pour ce qui concerne la radioprotection, est assuré par l'O.P.R.I. (arrêté du 30 octobre 1981 relatif aux conditions d'emploi des radioéléments artificiels utilisés en sources non scellées à des fins médicales).

Habituellement, les locaux de la Radiopharmacie (hors secteur administratif) sont classés en zone contrôlée.

Leur accès est réglementé et signalé par un panneau comportant le trèfle vert normalisé. Ces installations correspondent à des locaux ventilés en dépression indépendamment du reste du bâtiment. Séparés des locaux ordinaires par un sas vestiaire, ils sont équipés de détecteurs de contamination. Leurs parois ne présentent aucune aspérité ni recoin et sont revêtues de peinture lisse et facilement lessivable. Les sols sont recouverts de revêtement imperméable, lisse et sont équipés de bondes d'évacuation des eaux, reliées aux cuves de décroissance.

La radiopharmacie comporte un local de réception des matières premières, un laboratoire où s'effectuent les préparations proprement dites, un laboratoire ou une zone de contrôle de qualité et un local pour la décroissance des déchets radioactifs.

La salle d'injection est généralement attenante au laboratoire de préparation. Une communication par un guichet équipé de fermeture blindée inséré dans le mur permet le passage des seringues entre le local de préparation et la salle d'injection.

La zone de réception des matières premières radioactives est la seule partie de la zone contrôlée accessible au transporteur et non accessible au public. Elle est constituée d'un sas permettant une livraison des produits en dehors des heures d'ouverture de l'unité.

La zone où s'effectuent les préparations radiopharmaceutiques, souvent appelée laboratoire « chaud », comporte plusieurs postes de travail.

En vue de réduire le plus possible les risques de contamination microbiologique et particulaire, ces postes sont classés selon les B.P.F. en fonction de la nature des opérations effectuées (préparations aseptiques en système ouvert tel les marquages cellulaires, préparations aseptiques non extemporanées, en système clos...).

L'organisation du laboratoire de préparation doit être rationnelle afin de permettre une continuité des opérations de préparation et d'éviter tout risque de contamination croisée. Le poste de travail proprement dit doit être le plus dégagé possible, ne comportant que les appareils nécessaires aux manipulations et les moyens de protection contre l'irradiation.

La ventilation du laboratoire de préparation doit permettre d'assurer au minimum dix renouvellements horaires de l'air (arrêté du 30 octobre 1981 relatif aux conditions d'emploi des radioéléments artificiels utilisés en sources non scellées à des fins médicales).

Equipements et matériels

L'ensemble des équipements nécessaires à la réalisation des préparations varie en fonction de la nature du radioélément et de l'activité manipulée. Ils doivent assurer la protection de l'environnement (travail en dépression, confinement des sources) mais aussi du personnel (limitation des risques d'exposition externe, de contamination externe et interne).

Le matériel utilisé pour la fabrication doit être réservé aux seules préparations radiopharmaceutiques (B.P.F. - ligne directrice particulière n°2 relative aux radiopharmaceutiques).

Pour la réalisation des préparations injectables, le matériel doit permettre d'assurer « des conditions tendant à exclure toute contamination microbienne et à les délivrer stériles » (Pharmacopée Européenne).

Equipements utilisés pour la préparation des radiopharmaceutiques

La fabrication des préparations radiopharmaceutiques doit s'effectuer dans des enceintes blindées ventilées, également appelées boîtes à gants, maintenues en dépression. Les filtres THE présents à l'entrée de la ventilation et les filtres à charbon actif à la sortie sont à contrôler annuellement. Les effluents gazeux doivent être évacués par une gaine indépendante de celle utilisée pour la ventilation de la zone contrôlée.

La surface de travail de ces enceintes est accessible par des ouvertures équipées de gants en latex interchangeables dont le maintien en place est indispensable pour assurer l'étanchéité de l'enceinte, le confinement des sources et par conséquent la protection du personnel. L'agencement intérieur de ces enceintes comprend un sas pour l'introduction du matériel, un élévateur nécessaire à l'installation de générateurs de technétium 99m, l'emplacement d'un activimètre à puits, l'existence de prises électriques voire d'une lampe UV. Il est possible de disposer d'un réglage motorisé de la hauteur de l'enceinte.

Différents modèles d'enceinte existent et diffèrent par l'épaisseur de leur blindage qui doit être adapté aux radionucléides et aux activités manipulés. Pour les dérivés radioiodés volatils, l'enceinte doit comporter un filtre à charbon actif de forte capacité.

Pour les préparations radiopharmaceutiques en système ouvert, l'utilisation d'une hotte à flux d'air laminaire vertical est indispensable. En l'absence d'un blindage, la radioprotection de l'opérateur se fait par un bouclier mobile en verre au plomb.

Equipement pour la mesure de l'activité : activimètre

Un activimètre est utilisé pour mesurer les activités manipulées au cours de la préparation et les activités à administrer. La source radioactive doit être placée dans la

chambre d'ionisation blindée de type puits par l'intermédiaire d'un porte-échantillon. L'unité de mesure du Système International (S.I.) est le Becquerel (Bq).

Tout activimètre doit être étalonné par un organisme agréé, le Bureau National de Métrologie (B.N.M.) du C.E.A. L'étalonnage est certifié pour chaque radionucléide et pour une géométrie de mesure donnée (flacon ou seringue, volume mesuré). Le certificat d'étalonnage doit être conservé. Sous la responsabilité du radiophysicien, des contrôles permettant de garantir l'exactitude des mesures doivent être régulièrement effectués *in situ*. Il existe des contrôles interlaboratoires, organisés par le B.N.M.

Cet activimètre peut être couplé à un logiciel de gestion des radiopharmaceutiques.

Petits matériels

Il est indispensable d'utiliser des pinces pour la manipulation à distance des flacons contenant les matières radioactives, des protège-seringues, des protège-flacons blindés. Leurs caractéristiques doivent être adaptées aux radioéléments manipulés. Un bain-marie ou un incubateur à sec sont nécessaires pour la réalisation de toute préparation nécessitant une phase de chauffage. Ils doivent être impérativement munis de thermomètre. Certaines préparations radiopharmaceutiques nécessitent l'emploi d'un agitateur.

5.2.6.4. *Techniques*

5.2.6.4.1. Réception des matières premières

La réception des radionucléides et des générateurs doit obligatoirement se faire dans des locaux appropriés et conformes aux normes de radioprotection.

En attendant leur utilisation, ces radionucléides doivent être conservés dans des enceintes blindées de stockage ou "stockeurs" fermant à clé et assurant une protection telle que le débit de dose à 5 cm des parois soit inférieur à 25 micrograys/heure. Un modèle réfrigéré doit être utilisé pour les radionucléides devant être conservés entre +2 et 8°C.

Un registre des entrées et sorties de tout radioélément doit être tenu, précisant obligatoirement en plus des mentions habituelles (date de réception, date de péremption,

numéro de lot, ...) l'activité reçue à une heure donnée. Les bulletins d'analyse des matières premières doivent être conservés.

La traçabilité des trousseaux ayant le statut de médicaments dérivés du sang doit être assurée dès leur réception, en conformité avec la réglementation.

Le réfrigérateur contenant les trousseaux à conserver entre +2 et 8 °C doit disposer d'un dispositif d'enregistrement de la température. A défaut, des relevés systématiques de température doivent être effectués.

5.2.6.4.2 Mise en œuvre de la fabrication

◆ Documentation préalable

En cas de préparation magistrale, elle est constituée d'une prescription médicale et éventuellement d'un mode opératoire.

Pour les préparations hospitalières, le mode opératoire est nécessaire.

◆ Fabrication

Elle doit s'effectuer dans le respect des Bonnes Pratiques (B.P.F., B.P.O.). Il faut éviter de fabriquer simultanément plusieurs médicaments radiopharmaceutiques à un même poste de travail (B.P.F. relatives aux radiopharmaceutiques, ligne directrice particulière n°2).

Toute préparation radiopharmaceutique doit être réalisée dans une enceinte, adaptée aux radioéléments et aux activités manipulées, conformément aux normes de radioprotection et d'hygiène.

Les préparations radiopharmaceutiques injectables doivent également suivre les B.P.F. relatives à la fabrication des médicaments stériles (ligne directrice particulière n°1) : il est important de respecter les mesures élémentaires d'asepsie : port de gants, utilisation de désinfectants, emploi de matériels stériles à usage unique. Toutes les mesures devront être prises pour réduire le risque de contamination microbienne des produits manipulés.

Par rapport aux autres préparations radiopharmaceutiques injectables, les marquages autologues des trois lignées cellulaires différenciées circulantes (érythrocytes, leucocytes, plaquettes), nécessitent des étapes de préparation plus longues, plus complexes (isolement) et des précautions supplémentaires (respect de la viabilité cellulaire).

A chaque étape de la préparation, le matériel doit être soigneusement étiqueté et identifié. Puisque certaines étapes du marquage se font en milieu ouvert, les manipulations doivent respecter les règles d'asepsie les plus strictes : préparation sous hotte à flux d'air assurant une qualité d'air de classe A indispensable, utilisation de matériels stériles à usage unique (gants, compresses, flacons, tubes...). Il est recommandé de ne pas effectuer deux marquages cellulaires simultanément.

La lignée cellulaire concernée par le radiomarquage doit être bien séparée des autres sous peine de modifier les résultats de la cinétique ou d'irradier inutilement les patients.

Afin d'éviter une altération de la fonction cellulaire, les prélèvements réalisés sur un anticoagulant approprié à la lignée et au volume prélevé doivent être faits dans des conditions n'endommageant pas les cellules, en évitant des aspirations trop rapides ou trop lentes. De même, les lavages des cellules et la remise en suspension du culot marqué sont effectués dans les conditions les plus physiologiques possibles (plasma du patient pour les leucocytes et les plaquettes). Enfin, le délai entre le début du marquage et l'injection des cellules marquées doit être le plus court possible.

5.2.6.4.3. Conditionnement

Les articles de conditionnement doivent être inertes vis à vis de la préparation, et celle-ci ne doit pas interagir avec les matériaux de conditionnement.

Avant leur préparation, tous les flacons contenant ou allant contenir un radioélément doivent être placés dans des dispositifs de protection (en plomb, en verre au plomb, en tungstène) afin d'atténuer le rayonnement émis du radionucléide considéré :

- pot d'éluat plombé pour les flacons destinés à recevoir l'éluat du générateur. Le modèle adapté au générateur doit être utilisé,

-
- protège-flacon plombé ou en verre au plomb muni d'un couvercle, pour les flacons contenant les préparations radiopharmaceutiques. Les protège-flacons en verre au plomb permettent de visualiser la préparation.

5.2.6.4.4. Etiquetage

L'étiquetage de la préparation doit être réalisé aussi rapidement que possible après conditionnement. Outre les mentions légales habituelles, il doit être mentionné :

- le nom de la préparation, y compris le nom ou le symbole chimique du radioisotope,
- le numéro d'enregistrement,
- les date et heure de fabrication,
- l'activité à l'heure de fabrication et éventuellement le volume,
- l'heure limite d'utilisation (Les préparations radiopharmaceutiques sont toujours administrées le jour de leur fabrication du fait de leur stabilité réduite. En l'absence de toute notion de stabilité, l'usage extemporané est imposé),
- les précautions d'emploi et de conservation,
- le symbole de la radioactivité (trèfle normalisé).

5.2.7. Inscription à l'ordonnancier

Outre les mentions habituelles (date, prescripteur, forme galénique, formulation...) doit être mentionnée l'activité de la préparation à une date et heure données.

Pour les préparations utilisant un produit de générateur, l'historique de l'éluat utilisé doit pouvoir être facilement tracé.

Ces enregistrements peuvent être informatisés.

5.2.8. Enregistrements relatifs à la qualité et aux contrôles de la qualité

5.2.8.1. Enregistrements relatifs à la qualité

Tous les enregistrements relatifs à la qualité doivent être archivés et conservés : résultats des différents contrôles de qualité, y compris les rapports d'édition des appareils de mesure de la radioactivité (exemple des radiochromatographes), rapports de maintenance et résultats des contrôles effectués sur les appareils utilisés (activimètre, hotte à flux d'air laminaire, enceinte blindée, ...), relevés de température attestant de la bonne conservation des trousseaux...

5.2.8.2. Contrôle de la qualité

Les préparations radiopharmaceutiques font l'objet de contrôles spécifiques validés.

5.2.8.2.1. Locaux et équipements

Les contrôles sont réalisés dans un local en zone contrôlée, qui doit répondre aux conditions exigées par la réglementation en vigueur (arrêté du 30 octobre 1981 relatif aux conditions d'emploi des radioéléments artificiels utilisés en sources non scellées à des fins médicales). Dans le cas où ce local n'existe pas, une zone est spécialement réservée à la réalisation des contrôles dans le laboratoire de préparation.

Il est nécessaire de disposer d'une hotte aspirante pour la manipulation des solvants organiques.

5.2.8.2.2. Personnel

Les contrôles de qualité sont sous la responsabilité du pharmacien qualifié en radiopharmacie.

Le contrôle doit être réalisé par une personne différente de celle qui a effectué la préparation (B.P.F.). En cas d'impossibilité, un auto-contrôle peut être réalisé.

5.2.8.2.3. Documents

Une procédure doit être écrite pour chaque contrôle de qualité, aussi bien des matières premières que des préparations radiopharmaceutiques. Ces procédures doivent être validées par le pharmacien qualifié.

Elles sont rédigées à partir de documents opposables et non opposables tels que :

Opposables :

- Pharmacopée Européenne
- Résumé des caractéristiques du produit et notice utilisateur des trousse, fournis par le fabricant.

Non opposables :

- Barbier Y, Galy G. Les radiopharmaceutiques. Guide pratique du contrôle de qualité en Médecine Nucléaire. Editions de l'ACOMEN.
- Dossier du C.N.H.I.M. Médicaments radiopharmaceutiques : utilisation pratique. 1998, XIX, n°5-6.
- Robbins PJ. Chromatography of technetium-99m-radiopharmaceuticals : A practical Guide. The Society of Nuclear Medicine, Ed. New-York, 1984.
- Sampson CB. Textbook of radiopharmacy : Theory and practice. 2nd edition. Gordon and Breach Science Publishers. Amsterdam 1994.
- Stöcklin G., Pike VW. Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography. Kluwer Academic Publishers, 1993.

5.2.8.2.4. Mise en œuvre des contrôles de la qualité

5.2.8.2.4.1. Contrôle des matières premières

◆ Trousses

Les trousse soumises à une A.M.M. doivent faire l'objet des vérifications suivantes :

- intégrité du conditionnement,
- étiquetage,
- respect des conditions de conservation,

-
- caractères,
 - date de péremption.

Les matières premières entrant dans les préparations radiopharmaceutiques magistrales ou hospitalières doivent faire l'objet de contrôles de qualité différents en fonction de leur origine (établissements pharmaceutiques ou non) (Cf Référentiel de Pharmacie Hospitalière).

◆ Radionucléides

Les radionucléides fournis par des établissements pharmaceutiques doivent faire l'objet à leur réception des vérifications suivantes :

- intégrité du conditionnement,
- mesure du débit de dose au contact et à une distance de 1 mètre,
- identification du radioélément,
- étiquetage,
- mesure de l'activité livrée et comparaison à celle mentionnée sur le bon de livraison, en tenant compte de la calibration,
- respect des conditions de conservation,
- caractères,
- date et heure de péremption.

◆ Générateurs $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ et éluats de pertechnétate [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] de sodium.

Les générateurs doivent faire l'objet des vérifications suivantes :

- intégrité du conditionnement,
- mesure du débit de dose au contact et à une distance de 1 mètre,
- date de péremption.

Pour les éluats, certains contrôles sont demandés par le fabricant et sont obligatoires (caractères, mesure du pH et identification), d'autres sont souhaitables (pureté radiochimique, pureté radionucléidique) ou éventuels (pureté chimique).

5.2.8.2.4.2. *Contrôle des préparations radiopharmaceutiques*

Les contrôles de qualité à mettre en œuvre pour les préparations radiopharmaceutiques sont : identification, caractères, mesure du pH, puretés radiochimique et radionucléidique, mesure de l'activité volumique, contrôle de l'étiquetage, et si nécessaire détermination de l'activité spécifique.

Un contrôle de la production et non du produit fini peut être suffisant pour les préparations radiopharmaceutiques obtenues à partir de trousse ayant une A.M.M. et réalisées de façon fréquente et régulière en une simple étape, à condition d'avoir validé la procédure de fabrication et de la respecter. Les contrôles de qualité sont à mettre en œuvre au minimum à chaque changement de lot puis de façon aléatoire pour s'assurer de l'absence de dérives dans le processus de fabrication.

L'identification du radionucléide et la détermination de la pureté radionucléidique peuvent s'effectuer par spectrométrie. Des spectromètres γ portatifs permettent de tracer le spectre de n'importe quel radionucléide avec analyse des pics en énergie et en intensité. Il est également possible de réaliser ce spectre en plaçant la source sous une gamma caméra ou un échantillon dans un compteur à scintillation. La détermination de la période physique des émetteurs gamma à demi-vie courte contribue aussi à l'identification de l'élément radioactif.

La pureté radiochimique peut, quant à elle, être réalisée par différentes techniques analytiques : la chromatographie, l'extraction, l'électrophorèse, la filtration. La méthode la plus souvent utilisée est la chromatographie sur couche mince (C.C.M.) dont la lecture se fait par comptage de la radioactivité à l'aide d'un radiochromatographe. Il est ainsi possible d'obtenir une image instantanée du support chromatographique avec traitement informatique des données. A défaut de radiochromatographe, l'appareil de mesure de la radioactivité peut être un compteur gamma (réglé pour la mesure du radionucléide considéré), l'activimètre ou la gamma caméra. Néanmoins, l'activimètre manque de sensibilité et le compteur gamma est rapidement saturé. La détection sous gamma caméra est limitée par sa disponibilité.

Certaines préparations radiopharmaceutiques (microsphères ou macroagrégats de sérumalbumine marqués au technetium 99m, anticorps marqués, marquages cellulaires...) nécessitent des contrôles spécifiques. Un microscope équipé d'un micromètre oculaire et d'une cellule de comptage est nécessaire pour déterminer le nombre de particules en suspension par millilitre, pour vérifier leur taille ou pour tester la viabilité cellulaire. Pour les anticorps marqués, il est recommandé d'effectuer des contrôles d'immunoréactivité.

Des contrôles de stérilité sont à effectuer pour les préparations magistrales et hospitalières injectables réalisées en flacon ouvert.

Dans le cas des marquages cellulaires, le rendement de marquage, rapport de la radioactivité captée par les cellules après lavage à celle initialement introduite, est calculé. Des contrôles trop longs endommageant la qualité de ces cellules vivantes, une vérification rapide de l'intégrité cellulaire et de la non altération fonctionnelle doit être effectuée avant administration : absence d'hémolyse et absence d'agrégation par contrôle visuel, contrôle de l'aspect et numération sur cellule de Malassez ou autre, test de viabilité des polynucléaires au bleu trypan...

L'entretien et le contrôle du matériel et de l'environnement de travail doivent être effectués régulièrement.

5.2.9. Conformité et libération d'une préparation radiopharmaceutique

La conformité d'une préparation radiopharmaceutique est évaluée par comparaison des résultats du contrôle de qualité aux normes existantes (Monographies de la Pharmacopée Européenne, notices du fabricant) ou à une monographie interne validée. Sa libération relève de la compétence d'un pharmacien qualifié en radiopharmacie.

5.2.10. Gestion des anomalies

Des procédures décrivant les mesures à prendre pour stopper l'utilisation de préparations non conformes doivent être établies (B.P.F. - ligne directrice particulière n°2 relative aux radiopharmaceutiques).

Toute préparation non conforme doit être mise en quarantaine dans une protection blindée jusqu'à la détermination de la cause de la non conformité. Si la non conformité n'est pas due à une erreur de manipulation ou à un non respect de la procédure de fabrication, une déclaration à l'A.F.S.Sa.P.S doit être faite. Elle est également recommandée vis à vis de l'E.A.N.M.

Toute préparation définie comme non conforme doit être considérée comme un déchet radioactif et traitée en tant que tel.

Toute anomalie, incident ou accident lors de la fabrication entraînant une contamination ou une irradiation potentielle ou effective doit être notifié et signalé à la personne compétente en radioprotection.

5.2.11. Gestion des déchets liés à la production

Le radiopharmacien définit avec la personne compétente en radioprotection l'organisation de la gestion des déchets radioactifs.

Les déchets radioactifs générés lors de la fabrication doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur. Tous les déchets produits, potentiellement radioactifs, doivent faire l'objet d'une élimination contrôlée et différenciée. Il est indispensable de les trier en différentes catégories en prenant en compte :

- le type de déchet : solide, liquide, gazeux,
- le type de radioélément contenu : tri selon la période physique et la radiotoxicité du radioélément.

Trois possibilités d'évacuation sont alors possibles :

- évacuation immédiate pour les déchets non radioactifs, selon les circuits en place dans l'établissement de santé,

-
- évacuation différée après décroissance pour les radioéléments à période courte (généralement < à 100 jours)
 - prise en charge par un organisme d'élimination : l'A.N.D.R.A. pour les radioéléments à période longue.

Aucun déchet radioactif ne doit être évacué sans un contrôle préalable de son activité résiduelle, qualitatif et quantitatif, dont le résultat est inscrit sur un registre tenu à jour.

L'élimination des déchets sera détaillée dans le chapitre Radioprotection de la directive Sécurité sanitaire.

Déchets solides

Sont considérés comme des déchets solides : les seringues, les aiguilles, les flacons, les pipettes à usage unique, les gants, les compresses, les supports et colonnes de chromatographie, ainsi que les flacons contenant de faibles volumes de déchets radioactifs liquides...

Les déchets de type coupants et piquants doivent être d'abord collectés dans les conteneurs hermétiques prévus à cet usage et insérés dans une protection blindée avant d'être soumis aux filières d'élimination.

Les autres déchets solides radioactifs doivent être recueillis dans des poubelles blindées spécifiques, munies de couvercle à pédale, et portant le trèfle conventionnel rouge, avec la mention « radioactif » et protégées intérieurement par un sac de papier fort ou de polyvinyle. Après remplissage, le sac est soigneusement étiqueté en mentionnant l'identification du service, la nature des déchets, le ou les radioéléments contaminants et leur activité approximative, la date de fermeture, et éventuellement la durée de stockage qui sera nécessaire avant élimination.

Déchets liquides

Les déchets liquides sont évacués dans un évier relié à un système de cuves de décroissance.

Les déchets liquides biologiques (produits notamment lors des marquages cellulaires) doivent être stockés comme déchets radioactifs jusqu'à décroissance puis suivre la voie d'élimination des déchets biologiques.

Les solvants organiques doivent dans un premier temps être stockés jusqu'à décroissance puis suivre la procédure d'élimination habituelle des solvants organiques.

Déchets gazeux

Ils doivent être rejetés par une cheminée d'évacuation disposée de façon à éviter tout recyclage.

5.2.12. Stockage et stabilité des préparations radiopharmaceutiques finies

Les préparations radiopharmaceutiques doivent être stockées dans le respect des règles de radioprotection, dans les enceintes blindées ou équivalent si elles ne font pas l'objet de conditions particulières de conservation. Les préparations radiopharmaceutiques devant être conservées à une température comprise entre +2 et 8°C sont gardées dans une enceinte blindée réfrigérée. En pratique, les préparations radiopharmaceutiques sont utilisées le jour de leur fabrication. Celles réalisées à partir de trousse possédant une A.M.M. présentent une durée limite d'utilisation définie par le fabricant et mentionnée dans la notice des trousse. Pour les autres préparations, l'heure limite d'utilisation est fixée à la suite d'essais de stabilité. En l'absence de ces informations, la préparation réalisée extemporanément doit être immédiatement administrée.

5.2.13. Modalités de dispensation, conseils d'administration et précautions d'emploi d'une préparation radiopharmaceutique

Sauf autorisation particulière, les préparations fabriquées au sein d'une radiopharmacie doivent être dispensées exclusivement au(x) service(s) de médecine nucléaire de l'établissement de santé.

En plus des explications et des recommandations écrites et/ou verbales sur l'utilisation et la conservation de la préparation, des conseils d'administration peuvent accompagner la dispensation.

Pour certaines préparations (par exemple les microsphères et les macroagrégats de serumalbumine humaine), une remise en suspension est nécessaire avant chaque conditionnement en seringue et avant l'administration.

5.2.14. Transport d'une préparation radiopharmaceutique

Aucune source radioactive ne doit sortir de la zone contrôlée, sauf autorisation préalable fournie sur demande par l'O.P.R.I.

Tout transport de préparations radiopharmaceutiques entre la radiopharmacie et la salle d'injection, s'il y a lieu, doit se faire dans des chariots ou conteneurs clos conformément à l'article 14 du décret n° 99-249 du 31 mars 1999. De plus toute préparation doit être placée dans un conditionnement qui répond aux normes de radioprotection.

Ainsi, lorsque la salle d'injection n'est pas à proximité de la radiopharmacie ou quand il n'existe pas de guichet transmural entre les salles de préparation et d'injection, la seringue dans un protège-seringue adapté est apportée à la salle d'injection dans une mallette blindée ou à défaut sur un chariot.

5.2.15. Pharmacovigilance et traçabilité d'une préparation radiopharmaceutique

A partir de la fiche de fabrication de la préparation et du numéro d'ordonnancier, le pharmacien doit pouvoir tracer l'historique d'une préparation radiopharmaceutique. Il faut pouvoir montrer que le système de rappel est opérationnel dans un délai très court (B.P.F. - ligne directrice particulière n°2 relative aux radiopharmaceutiques).

Après administration au patient, en cas d'anomalies des images scintigraphiques obtenues ou d'effets indésirables, le pharmacien et/ou le médecin nucléaire établira une

déclaration qui sera transmise au centre de pharmacovigilance dont dépend l'établissement de soins. Il est également d'usage de faire une déclaration auprès de l'E.A.N.M.

5.2.16. Archivage

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

5.2.17. Audit du processus de fabrication et évaluation

Les différentes catégories de personnel impliquées dans la mise en œuvre des préparations radiopharmaceutiques doivent participer à ces audits, qu'ils soient internes ou externes.

D-06
DISPENSATION

1. INTRODUCTION

La dispensation des médicaments radiopharmaceutiques est sous la responsabilité directe du pharmacien qualifié en radiopharmacie. La continuité des actes de dispensation impose une permanence pharmaceutique.

2. CONTEXTE LEGISLATIF ET REGLEMENTAIRE

Tout médicament radiopharmaceutique ne peut être délivré qu'aux personnes compétentes autorisées à détenir ou utiliser des radioéléments en sources non scellées à des fins médicales (article R. 5234-6 du C.S.P., arrêté du 10 novembre 1967 modifié par l'arrêté du 26 mars 1974, l'arrêté du 26 mars 1974 modifié par l'arrêté du 15 octobre 1992).

Les médicaments radiopharmaceutiques étant inscrits sur la liste I, leur prescription et leur dispensation sont soumises à la réglementation des substances vénéneuses (décret n°99-249 du 31 mars 1999, arrêté du 31 mars 1999).

3.OBJECTIFS

Ce chapitre a pour objectif de définir l'organisation de la dispensation des médicaments radiopharmaceutiques dans un service de médecine nucléaire, aussi bien pour les patients hospitalisés que pour les patients ambulatoires.

L'acte de dispensation doit contribuer à assurer le bon usage des médicaments radiopharmaceutiques et des dispositifs médicaux après en avoir réalisé l'approvisionnement, le stockage, la préparation pour certains et le contrôle.

4. DISPENSATION DES MEDICAMENTS

4.1 Prescription

Toute dispensation de médicaments radiopharmaceutiques ne peut être initiée qu'à partir d'une prescription médicale rédigée par un médecin autorisé.

Outre les mentions légales prévues par l'article R. 5194 du C.S.P., le médecin nucléaire précise l'activité à administrer.

4.2 Analyse de la prescription

La validation de la prescription de médicament(s) radiopharmaceutique(s) est réalisée par le radiopharmacien. Il effectue une analyse réglementaire et pharmacologique de celle-ci, entre autre :

- la prescription des médicaments radiopharmaceutiques étant réservée aux praticiens autorisés à détenir et utiliser des radioéléments en sources non scellées à des fins médicales, le radiopharmacien doit s'assurer que la spécialité, la qualification ou le titre du prescripteur apparaît sur la prescription et est conforme ;
- l'analyse porte sur la recherche d'interactions avec les autres traitements éventuels pouvant modifier la distribution du médicament radiopharmaceutique ;
- le radiopharmacien doit analyser la pertinence de l'utilisation dans l'indication de la prescription, notamment en terme de bénéfice / risque d'irradiation.

4.3 Délivrance des médicaments radiopharmaceutiques

La délivrance des médicaments radiopharmaceutiques doit être réalisée par un pharmacien qualifié en radiopharmacie ou tout personnel habilité, placé sous sa responsabilité (arrêté du 31 mars 1999, art. 7).

Elle est exclusivement nominative et nécessite un conditionnement unitaire.

L'étiquetage doit comprendre :

- l'identité du patient,
- le nom du médicament radiopharmaceutique, y compris le nom ou le symbole chimique du radioisotope,
- le numéro d'enregistrement,
- l'activité à une date et heure mentionnées,
- l'heure limite d'utilisation,
- les précautions de conservation et d'emploi,
- le symbole de la radioactivité (trèfle normalisé).

Quelle que soit la forme galénique (gélule, solution injectable, solution buvable, aérosol,...) tout médicament radiopharmaceutique délivré doit être placé dans un dispositif de protection adapté aux types de rayonnements émis et à l'activité, répondant aux normes de radioprotection.

Aucune source radioactive ne doit sortir de la zone contrôlée, sauf autorisation préalable fournie sur demande par l'O.P.R.I.

La traçabilité des médicaments radiopharmaceutiques participe à leur sécurité d'utilisation. Les médicaments radiopharmaceutiques dérivés du sang suivent en plus la réglementation des M.D.S.

4.4 Aide à l'administration et au bon usage des médicaments radiopharmaceutiques

L'administration des médicaments radiopharmaceutiques relève de la compétence médicale. Elle peut être réalisée, sous la responsabilité et la surveillance d'un médecin, par le personnel infirmier (décret n°93-345 du 15 mars 1993, circulaire DGS/PS/n°97/412 du 30 mai 1997) ou par les manipulateurs en électroradiologie (décret n°97-1057 du 19 novembre 1997 modifié par le décret n°2000-509 du 6 juin 2000).

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

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

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

En matière de radioprotection, le radiopharmacien doit concourir à la protection du malade, du personnel soignant et de l'environnement en diffusant les recommandations appropriées pour le bon usage des médicaments radiopharmaceutiques.

4.5 Evaluation de la dispensation

Pour évaluer les systèmes de dispensation, le radiopharmacien vérifie la concordance entre les prescriptions des médicaments radiopharmaceutiques et leurs dispensations.

D-07

**AIDE AU DIAGNOSTIC ET
A LA THERAPEUTIQUE**

L'aide à la thérapeutique, telle qu'elle a été définie dans le référentiel de Pharmacie Hospitalière (moyens utilisés pour faciliter et optimiser l'élaboration, la mise en place, le suivi et l'évaluation d'une thérapeutique) intéresse en médecine nucléaire, aussi bien le domaine diagnostique que celui des traitements par radiothérapie métabolique.

Le radiopharmacien est impliqué, en collaboration avec les différents personnels concernés (médecins, personnes compétentes en radioprotection...), dans l'optimisation et la sécurité du traitement.

Il est concerné lors :

- de l'analyse de la prescription
- de la dispensation, avec l'information du personnel en termes d'activités et de modalités d'administration,
- de la traçabilité de toutes les activités dispensées,
- du suivi des effets indésirables ou inattendus,
- du respect des règles de radioprotection vis à vis du patient, de son environnement et du personnel soignant, en collaboration avec la personne compétente en radioprotection.

Ces interventions sont décrites dans les directives : Dispensation, Vigilances, Sécurité sanitaire...

D-08

DISPOSITIFS MEDICAUX

Certains matériels nécessaires à la réalisation des actes radiopharmaceutiques sont des dispositifs médicaux, dont les dispositions générales sont précisées par la loi 95-116 du 4 février 1995 et le décret n°95-292 du 16 mars 1995.

En raison de la compétence du radiopharmacien, certains dispositifs médicaux peuvent lui être confiés :

- les dispositifs stériles (seringues, aiguilles, flacon d'élution...) servant à la préparation aseptique des médicaments radiopharmaceutiques,
- ceux utilisés pour l'administration des médicaments radiopharmaceutiques (cathéters, perfuseurs, nébuliseurs et leurs accessoires pour les études isotopiques pulmonaires...),
- l'activimètre, en collaboration avec le radiophysicien,
- les décontaminants de radioactivité.

En matière de politique des dispositifs médicaux, le radiopharmacien doit parfaitement définir les critères de choix des différents dispositifs médicaux utilisés dans les services de médecine nucléaire, et par conséquent connaître leurs spécifications afin d'établir une politique cohérente avec celle définie par le comité des dispositifs médicaux de l'établissement de santé. Les critères de choix tiendront compte de leur utilisation en pratique courante, des contraintes imposées pour la préparation des médicaments radiopharmaceutiques (calibre des aiguilles pour éviter toute entrée d'air lors d'un marquage, matériau de l'aiguille et de la seringue, désinfectant approprié,...), de la connaissance des études de biocompatibilité, de l'avis du personnel utilisateur (maniabilité), de critères de sécurité sanitaire (éviter toute dispersion et toute contamination radioactive en utilisant des systèmes luer-lock, décontaminant adapté aux matériaux,...), et finalement de leur coût.

L'usage unique sera le critère de choix privilégié et même recommandé pour les dispositifs pour ventilation.

Le radiopharmacien doit être en mesure de pouvoir effectuer des contrôles techniques des dispositifs médicaux en particulier :

- ceux utilisés lors de la préparation des radiopharmaceutiques. Il veille notamment en collaboration avec le radiophysicien à la réalisation des contrôles de qualité de l'activimètre.
- ceux servant à l'administration des radiopharmaceutiques comme les nébuliseurs et leurs accessoires.

Le radiopharmacien est l'interlocuteur accessible au personnel du service de médecine nucléaire, pour résoudre tout problème concernant les dispositifs médicaux et notamment en se mettant en relation avec le correspondant local de matériovigilance.

D-09

SECURITE SANITAIRE

RADIOPROTECTION-HYGIENE

1. INTRODUCTION

En médecine nucléaire, la radioprotection a une place tout aussi importante que celle de l'hygiène en matière de risques, vis à vis du patient et/ou du personnel.

Le pharmacien compétent en radiopharmacie est un acteur privilégié dans ces deux domaines, de par ses compétences et l'engagement de sa responsabilité.

Des règles pratiques permettant d'assurer une sécurité optimale sont généralement communes à ces deux domaines, mais elles peuvent parfois être différentes. Elles sont décrites dans les paragraphes suivants.

2. HYGIENE

2.1. Introduction

Outre les missions d'hygiène incombant à tout pharmacien hospitalier, l'hygiène en médecine nucléaire a pour principal objectif de maintenir la stérilité des médicaments radiopharmaceutiques injectables.

2.2. Fonctionnement

Le radiopharmacien intervient dans :

- la conception des locaux,
- l'organisation du travail,
- la formation du personnel (personnel manipulant, agent d'entretien...),
- l'élaboration et la mise en place de protocoles d'hygiène, leur évaluation et le contrôle de leur application.

Ces protocoles concernent plus particulièrement :

- l'hygiène générale des locaux et tout spécialement le local de préparation et celui des marquages cellulaires,
- l'entretien et le nettoyage des équipements (enceintes blindées, hottes à flux laminaire, activimètres...),
- le nettoyage des accessoires (protège-seringues blindés, protège-flacons blindés, pinces...),
- les bonnes pratiques de manipulation (usage de gants, masques, surblouses, interdiction de pipeter à la bouche, désinfection des bouchons...),
- l'élimination des déchets.

3. RADIOPROTECTION

3.1. Introduction

La radioprotection est définie comme l'ensemble des moyens destinés à protéger les individus des rayonnements ionisants tout en permettant leur utilisation.

Elle a pour principaux objectifs la mise en place de moyens de contrôle et de surveillance des risques, de moyens de prévention de façon à limiter l'exposition, mais également de moyens d'action en cas d'incident ou d'accident.

En médecine nucléaire, la radioprotection ne concerne que l'utilisation des radioéléments artificiels à des fins médicales. En ce qui concerne le contexte réglementaire, elle doit cependant obéir aux mêmes règles que celles liées à toute autre utilisation des rayonnements ionisants (industrielle...). Des textes apportent des précisions quant à sa mise en œuvre lors d'une utilisation médicale.

Dans ce domaine, le radiopharmacien travaille en étroite collaboration avec la personne compétente en radioprotection.

La radioprotection s'adresse aux différents personnels des services, mais également aux patients et à leur entourage, ou encore à l'environnement.

Les principes énoncés dans ce chapitre s'appuient sur les textes réglementaires référencés à la fin du Référentiel.

3.2. Radioprotection du personnel exposé

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

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

◆ *Classification des locaux*

Les locaux où sont manipulés les radiopharmaceutiques doivent être individualisés des locaux ordinaires, à l'écart des circulations, regroupés et hiérarchisés par activités décroissantes.

Ils sont divisés en :

- une zone contrôlée, qui regroupe tous les lieux où l'exposition du personnel est susceptible, dans les conditions normales de travail, de dépasser trois dixièmes de l'une

des limites annuelles d'exposition fixées pour les travailleurs exposés. Elle comprend notamment le laboratoire de préparation, le laboratoire de contrôle, la salle d'injection, la salle d'attente des patients après administration du radiopharmaceutique. Son accès est réglementé et signalé par le trèfle normalisé.

- une zone surveillée, qui regroupe tous les lieux où l'exposition des travailleurs est susceptible, dans les conditions normales de travail, de dépasser un dixième de l'une des limites annuelles d'exposition fixées pour les travailleurs exposés. Elle est contiguë à la zone contrôlée.

Ces locaux doivent être séparés des locaux ordinaires par un sas vestiaire pour le personnel. Leur ventilation et leur aménagement (revêtement des murs, sols, surfaces de travail, éviers...) doivent répondre aux normes en vigueur.

L'O.P.R.I. ou tout autre organisme habilité procède :

- à un contrôle initial, avant la 1^{ère} mise en service, des installations et locaux où les sources non scellées seront utilisées,
- à leur contrôle ultérieur en cas de modification,
- au contrôle des moyens d'évacuation des effluents et des déchets,
- ainsi qu'à un contrôle terminal en cas de cessation définitive d'activité.

◆ *Classification du personnel exposé*

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

Il existe des limites de dose pour le personnel exposé. Les valeurs énoncées dans la directive EURATOM 96/29 sont les suivantes :

- la dose efficace est limitée à 100 mSv sur 5 années consécutives, à condition que la dose efficace ne dépasse pas 50 mSv au cours d'une année.
- les limites de dose équivalente pour le cristallin, la peau (surface de 1cm²), les extrémités (mains, avant-bras, pieds, chevilles) sont respectivement de 150 mSv, 500 mSv et 500 mSv par an.

Ces limites de dose sont révisées en fonction de l'âge pour les apprentis et étudiants qui, au cours de leur formation professionnelle, sont amenés à employer des sources radioactives.

Une adaptation du poste de travail doit également être envisagée pour la femme enceinte ou allaitante.

On distingue ainsi 2 catégories de personnel, dont les modalités de surveillance sont différentes :

- catégorie A (personnel directement affecté à des travaux sous rayonnements) : personnel susceptible, dans les conditions habituelles de travail, de recevoir une dose efficace supérieure à 6 mSv par an (directive Euratom 96/29) ou une dose équivalente supérieure aux trois dixièmes des limites de dose fixées pour le cristallin, la peau, les mains...
- catégorie B (personnel non directement affecté à des travaux sous rayonnements) : personnel exposé qui ne relève pas de la catégorie A.

◆ *Mise en œuvre des moyens de protection et optimisation des pratiques*

La mise en œuvre de la radioprotection passe avant tout par la formation et l'information, périodiquement renouvelées, des personnels exposés ou appelés à pénétrer occasionnellement dans la zone contrôlée.

Ces formations et informations, effectuées par la personne compétente en radioprotection, le médecin du travail et le C.H.S.C.T., concernent notamment :

-
- les dangers présentés par l'exposition aux rayonnements ionisants aux différents postes de travail (comprenant pour les femmes, les risques encourus par l'embryon ou le fœtus),
 - les moyens mis en œuvre pour s'en prémunir, dont les méthodes de travail offrant les meilleures garanties de sécurité ainsi que les dispositions spécifiques d'hygiène et de sécurité en zone contrôlée,
 - les garanties que comportent pour le personnel exposé les mesures physiques et les examens médicaux périodiques.

La mise en œuvre de la radioprotection passe ensuite par la mise à disposition et l'utilisation d'équipements appropriés, collectifs et individuels :

- La protection contre l'exposition externe doit être réalisée notamment par le blindage des sources, l'utilisation d'écrans mobiles et d'appareils de manipulation à distance appropriés à la nature du rayonnement (pinces, tabliers de plomb, protège-flacons et protège-seringues blindés...).
- La protection contre l'exposition interne doit être réalisée notamment par l'aménagement du lieu de travail (surfaces de travail lisses et imperméables, ventilation appropriée, enlèvement d'objets superflus), l'équipement du poste de travail en hottes ou enceintes fermées sous dépression, le port de dispositifs ou d'équipements de protection individuelle (gants, masques...).

Une disposition du règlement intérieur, rappelée en permanence aux postes de travail concernés, doit prescrire aux travailleurs de faire usage de ces moyens.

La mise en œuvre de la radioprotection passe également par des règles pratiques de manipulation des sources ou de comportement :

- Les sources non scellées doivent être stockées dans des récipients appropriés et entreposés dans une enceinte spéciale, fermant à clé, isolée des lieux de travail à séjour permanent et dont l'accès doit être réglementé. La présence des substances radioactives dans cette enceinte et dans les récipients de stockage doit être signalée.

-
- Aucune source ne doit sortir de la zone contrôlée sans autorisation et sans protection appropriée.
 - Ne doivent être prélevées sur les stocks que les quantités de substances radioactives indispensables à l'exécution des travaux envisagés.
 - La durée des travaux exposant aux rayonnements ionisants doit être réduite au minimum.
 - Les moyens nécessaires doivent également être mis à disposition pour que, en aucune circonstance, des sources non scellées ne soient manipulées à main nue et des solutions radioactives ne soient pipetées à la bouche.
 - Il est interdit de boire, manger ou fumer en zone contrôlée. De ce fait, il est également interdit d'y introduire de la nourriture, des boissons, des articles pour fumeurs, ou encore des cosmétiques...
 - Les travailleurs affectés dans des locaux où il est fait usage de sources non scellées doivent pouvoir bénéficier d'un contrôle de contamination externe au moment de quitter les lieux de la manipulation.

Enfin, il doit être prévu des mesures d'urgence à appliquer en cas de dispersion accidentelle de sources non scellées sur les lieux de travail. Ces mesures doivent être connues du personnel affecté à la manipulation des sources, et des moyens doivent être prévus pour que la décontamination puisse être effectuée dans les plus brefs délais.

◆ *Mise en œuvre d'une surveillance adaptée aux différentes zones et aux différentes conditions de travail*

Tout service utilisateur de sources émettrices de rayonnements ionisants est tenu de faire procéder aux contrôles suivants :

- Contrôles des sources et des équipements :

- vérification de la présence et du bon fonctionnement des dispositifs de sécurité, notamment des gants et boîtes à gants, télémanipulateurs, pinces à distance, pipettes à commande manuelle, récipients spéciaux de stockage des déchets ou résidus radioactifs, ainsi que des systèmes de verrouillage éventuels. Les appareils de mesure utilisés doivent être tenus en bon état de fonctionnement et doivent faire l'objet d'étalonnages périodiques.

- recherche systématique de fuites de rayonnement au niveau des appareils, des équipements de protection, de stockage et des dispositifs accessoires (cellules blindées de manipulation, enceintes blindées de stockage, boucliers de plomb, ventilation des sorbonnes et des boîtes à gants, récipients et cuves de stockage des déchets...),

- vérification de la disponibilité, en état de fonctionnement, d'un détecteur de contamination approprié aux sources détenues.

- Contrôles d'ambiance :

Les contrôles périodiques d'ambiance sont effectués par la personne compétente et permettent de vérifier le niveau d'exposition aux différents postes de travail.

En cas de risque d'exposition externe, le contrôle peut être exercé à l'aide de détecteurs fixes ou mobiles. Les techniques employées doivent permettre l'évaluation du débit d'équivalent de dose.

En cas de risque d'exposition interne, des contrôles sur la contamination du lieu de travail, et notamment de l'atmosphère, doivent être faits :

- vérification de l'absence de contamination radioactive à l'aide de détecteurs adaptés aux rayonnements en cause et, si une contamination est mise en évidence, prélèvement sur frottis, puis si possible identification du radioélément. Ces contrôles doivent avoir lieu au niveau des surfaces de travail, des enceintes de stockage, des locaux de travail et de stockage...

- vérification de l'absence de contamination de l'atmosphère par des poussières radioactives effectuée par prélèvement sur filtre. Le dispositif de prélèvement doit être placé aussi près que possible de la source éventuellement contaminante. Le prélèvement doit porter au moins sur une journée de travail et 10 m³ d'air filtré. Les

points de prélèvement doivent être situés aux postes de travail ainsi qu'aux points d'émission et d'extraction des substances contaminantes.

Il convient également de vérifier les moyens et les conditions d'évacuation des effluents et déchets.

◆ *Mise en œuvre d'une surveillance dosimétrique et médicale pour le personnel de catégorie A*

- S'il y a risque d'exposition externe, l'évaluation des équivalents de doses reçus doit être effectuée à l'aide de dosimètres individuels mesurant l'exposition en temps réel et en temps différé. La dosimétrie en temps réel (dosimétrie active ou opérationnelle) donne des informations en temps réel, en dose intégrée et éventuellement en débit de dose, perceptibles directement par l'opérateur (affichage et/ou alarme) et permettant un suivi permanent de l'exposition et une optimisation de la radioprotection. Elle est particulièrement utile lors de la préparation des médicaments radiopharmaceutiques. La dosimétrie en temps différé (dosimétrie passive) est effectuée à l'aide de dosimètres nominatifs, relevés mensuellement : un dosimètre obligatoire porté au thorax et d'autres facultatifs portés au poignet, doigt.... Les services abritant des zones contrôlées doivent être équipés d'un tableau mural nominatif, placé hors de la zone contrôlée, à l'abri des rayonnements et de la chaleur, permettant de ranger un dosimètre témoin, et pendant les périodes d'interruption du travail, les dosimètres individuels.

- S'il y a risque d'exposition interne, cette évaluation s'effectue par référence aux limites d'incorporation annuelles ou aux limites dérivées de concentration dans l'air, soit par mesure de la charge corporelle (anthropogammamétrie) soit par mesure de l'activité radioactive des excréta.

Le personnel de catégorie A doit également faire l'objet d'un examen médical tous les 6 mois.

Les examens médicaux pratiqués doivent comprendre un examen clinique général et selon la nature de l'exposition, un ou plusieurs examens spécialisés complémentaires ainsi que tout examen jugé nécessaire.

En plus du dossier médical ordinaire, un dossier médical spécial est tenu par le médecin du travail pour chaque personne de catégorie A.

Ce dossier médical spécial, conservé durant toute la vie du travailleur, doit contenir :

- une fiche relative aux conditions de travail du personnel exposé dans laquelle doivent être notamment mentionnés la nature du travail effectué, les caractéristiques des sources émettrices, la nature des rayonnements, la durée des périodes d'exposition et les autres risques ou nuisances d'origine physique ou chimique liées au poste de travail. Cette fiche est rédigée par la personne compétente en radioprotection et est visée par le travailleur.
- une fiche d'exposition, mentionnant les dates et les résultats des évaluations de l'exposition individuelle,
- les dates et les résultats des examens médicaux pratiqués.

Une carte individuelle de suivi médical doit être remise par le médecin du travail à tout personnel de catégorie A.

3.3. Radioprotection des patients et de leur entourage

La radioprotection des patients est basée sur 2 principes :

- La justification de l'acte :

Toute exposition aux rayonnements ionisants à des fins médicales doit présenter un net avantage :

- par rapport aux risques encourus liés à l'irradiation,

-
- et par rapport à d'autres techniques disponibles pour le même objectif et non irradiantes, en tenant compte de leur efficacité, de leurs avantages et de leurs risques respectifs.

Ainsi, toute nouvelle catégorie d'examen ou tout nouveau type de pratique entraînant une exposition à des rayonnements ionisants doit être justifié par ses avantages médicaux, économiques ou sociaux, par rapport au risque sanitaire susceptible d'être provoqué.

De même, la justification des pratiques existantes doit faire l'objet d'une révision chaque fois que des connaissances nouvelles et importantes concernant leur efficacité ou leurs conséquences sont acquises.

- L'optimisation des doses :

Toute dose consécutive à une exposition médicale à des fins diagnostiques doit être maintenue au niveau le plus faible raisonnablement possible pour permettre d'obtenir l'information diagnostique requise.

Pour toute exposition médicale à des fins radiothérapeutiques, les expositions des volumes cibles sont programmées de façon à maintenir au niveau le plus faible les volumes avoisinants ou les autres organes, tout en étant conforme au but thérapeutique de l'exposition.

Ces 2 principes engendrent un certain nombre de règles pratiques pour lesquelles le radiopharmacien intervient :

- Les activités à administrer doivent être évaluées pour chaque patient, en tenant notamment compte de facteurs individuels (âge, taille, poids), physiologiques (grossesse, allaitement), pathologiques (insuffisance rénale...)
- Une protection préalable de certains organes sensibles doit être effectuée chaque fois que nécessaire. (Par exemple, une protection de la glande thyroïde lors de l'administration d'un radiopharmaceutique iodé ou technétié, une hyperhydratation du patient pour favoriser une élimination rapide de la radioactivité non fixée dans l'organisme et pour diminuer l'irradiation vésicale).

-
- Des contrôles de qualité peuvent être effectués sur les médicaments radiopharmaceutiques avant leur administration au patient, afin de s'assurer de leur qualité et de l'absence d'impuretés préjudiciables sur le plan dosimétrique.
 - Les appareils utilisés pour la mesure des activités doivent être tenus en bon état de fonctionnement et doivent faire l'objet d'étalonnages et de contrôles périodiques, de façon à s'assurer de l'activité administrée au patient.

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

- Sauf exception, les accompagnants ne doivent pas séjourner en zone contrôlée auprès des patients auxquels un radiopharmaceutique a été administré.
- Les visites et les séjours auprès des patients hospitalisés pour traitement radiothérapeutique sont généralement interdits après l'administration du radiopharmaceutique. Des mesures de débit de dose peuvent être effectuées à la sortie du patient pour contrôler les risques encourus par son entourage.
- Le patient est informé des risques d'exposition ou de contamination qu'il fait courir à son entourage et des conseils pratiques lui sont dispensés, tenant compte de sa situation personnelle (âge, état physique, situations familiale et professionnelle...). Par exemple, éviter les contacts rapprochés avec les enfants en bas âge, veiller à l'hygiène des toilettes,...
- Il en va de même pour les personnes en charge de tels patients (infirmiers...).

3.4. Radioprotection de l'environnement

Il s'agit essentiellement des problèmes liés à l'élimination des déchets radioactifs. Ils sont traités dans le paragraphe suivant.

4. GESTION DES DECHETS RADIOACTIFS

4.1. Introduction

Ne sont abordés dans ce paragraphe que les déchets radioactifs ou potentiellement radioactifs, qui doivent faire l'objet d'une élimination différenciée et contrôlée.

Il est indispensable de les répartir, dès l'origine, en lots distincts, caractérisés chacun par une filière d'élimination.

Cette séparation des déchets prend en compte :

- le type de déchet : solide (non putrescible, putrescible), liquide, gazeux ;
- la nature du(des) radioélément(s) contenu(s) : tri selon la période physique et le groupe de radiotoxicité du radioélément.

3 possibilités d'évacuation sont alors possibles pour les déchets solides et liquides :

- évacuation locale immédiate avec les déchets non radioactifs lorsque l'activité est inférieure aux normes de rejet en vigueur,
- évacuation locale différée, après stockage dans un local spécialement aménagé à cet effet, pour décroissance de l'activité jusqu'à une valeur inférieure aux normes de rejet en vigueur, pour les radioéléments à période courte (généralement inférieure à 100 jours) : en 3, 6 et 10 périodes, l'activité est réduite respectivement au 1/8, 1/64 et 1/1000 de l'activité initiale. Ce local devra présenter les mêmes caractéristiques, en ce qui concerne la sécurité et la protection, que les locaux utilisés pour l'entreposage des sources radioactives (notamment, il doit présenter une surface d'au moins 20 m², couverte, clôturée et réglementairement balisée, contenir deux zones affectées aux déchets radioactifs solides et liquides mis en récipients appropriés, et comporter un drainage de sécurité vers les cuves de stockage).
- prise en charge par un organisme d'élimination (A.N.D.R.A.) pour les radioéléments à période longue.

Ils ne doivent en aucun cas être évacués sans contrôler au préalable que leur activité, dont le résultat est inscrit sur un registre constamment tenu à jour, est inférieure aux normes de rejet en vigueur.

Les quantités éliminées doivent être prises en compte dans la balance des entrées et des sorties de produits radioactifs.

4.2 Déchets solides

◆ Les déchets solides radioactifs ou potentiellement radioactifs doivent être recueillis dans des poubelles spéciales, munies d'un couvercle à pédale, et portant le trèfle conventionnel rouge symbole de la présence de rayonnements, avec la mention « radioactif ».

Ces poubelles, une par catégorie de période physique (voire par type de radioélément), sont protégées intérieurement par un sac de papier fort ou de polyvinyle dont on aura pris soin de retourner les bords 2 fois vers l'extérieur pour éviter que les extrémités ne soient souillées. Après remplissage, le sac est ligaturé. A l'exception des déchets d'activité inférieure aux normes de rejet destinés à l'évacuation locale immédiate, le sac est soigneusement étiqueté en mentionnant le service d'origine, la nature des déchets, le nom du ou des radioéléments contenus et leur activité, la date de fermeture, et la durée d'entreposage qui sera nécessaire ou la date d'élimination prévue.

En ce qui concerne les déchets solides putrescibles (excréments, pièces anatomiques...), les règles d'hygiène classiques doivent également être appliquées.

Les déchets de type coupants et piquants doivent être collectés dans les conteneurs hermétiques prévus à cet usage avant d'être soumis aux filières d'élimination décrites ci-dessous.

◆ Selon la réglementation, peuvent être rejetés avec les déchets ordinaires, les déchets de très faible activité (moins de 1000 cpm au contact avec un détecteur de contamination ordinaire muni d'une sonde adaptée au rayonnement émis), à condition :

- que l'activité massique soit inférieure à 100 kBq/kg
- et que l'activité totale rejetée par jour soit inférieure à :
 - 5 kBq si la radiotoxicité des radioéléments en cause est très élevée (groupe 1 : non utilisés en médecine nucléaire)
 - 50 kBq si la radiotoxicité des radioéléments en cause est élevée (groupe 2 : ^{125}I , ^{131}I)
 - 500 kBq si la radiotoxicité des radioéléments en cause est modérée (groupe 3 : ^{32}P , ^{57}Co , ^{58}Co , ^{67}Ga , ^{89}Sr , ^{90}Y , ^{111}In , ^{123}I , ^{153}Sm , ^{186}Re , ...)
 - 5 MBq si la radiotoxicité des radioéléments en cause est faible (groupe 4 : ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{133}Xe , ^{201}Tl ...)

Au delà de ces valeurs, les déchets doivent être entreposés :

- Les déchets solides qui contiennent des isotopes à période courte doivent être stockés, en attente de décroissance : après fermeture, les sacs dûment identifiés doivent être retirés des lieux de travail et entreposés dans un local de stockage spécialement aménagé à cet effet. Ces déchets devront être ainsi conservés jusqu'à ce que l'activité ait atteint les limites citées précédemment, après quoi ils pourront subir le même traitement que les déchets non radioactifs.
- Les déchets solides et contaminés par des isotopes à période longue doivent être stockés dans des conditions analogues, en attente d'une prise en charge par l'A.N.D.R.A.

4.3. Déchets liquides

Remarque : Les flacons contenant de très faibles volumes de déchets liquides sont considérés comme des déchets solides et non comme des déchets liquides.

Outre les solvants qui doivent faire l'objet d'une prise en charge particulière, 3 filières d'élimination peuvent être envisagées pour les solutions aqueuses.

1) Selon la réglementation en vigueur, le rejet direct dans les conduites normales d'évacuation peut être admis à condition :

- que l'activité totale rejetée par jour soit inférieure à :
 - 5 kBq si la radiotoxicité des radioéléments en cause est très élevée (groupe 1 : non utilisés en médecine nucléaire)
 - 50 kBq si la radiotoxicité des radioéléments en cause est élevée (groupe 2 : ^{125}I , ^{131}I)
 - 500 kBq si la radiotoxicité des radioéléments en cause est modérée (groupe 3 : ^{32}P , ^{57}Co , ^{58}Co , ^{67}Ga , ^{89}Sr , ^{90}Y , ^{111}In , ^{123}I , ^{153}Sm , ^{186}Re , ...)
 - 5 MBq si la radiotoxicité des radioéléments en cause est faible (groupe 4 : ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{133}Xe , ^{201}Tl ...)
- que l'activité totale rejetée par an soit inférieure à 37 GBq
- et que l'activité journalière rejetée ne dépasse pas la quantité qui, diluée dans le volume total moyen d'eaux usées rejetées en 24h par l'établissement, donnerait la concentration maximale admissible pour un travailleur à raison de 40 heures d'exposition par semaine. Pour chaque radioélément, ces quantités sont clairement définies dans les fiches techniques de radioprotection de l'INRS / OPRI.

Cette élimination directe dans les conduites d'évacuation doit satisfaire certaines conditions :

- les conduits d'évacuation de l'évier destiné au rejet doivent être directement reliés au collecteur principal de l'établissement.

- les matières radioactives insolubles ou en suspension ne doivent pas être rejetées dans ces conduits d'évacuation. Elles doivent être recueillies par filtration et traitées comme des déchets radioactifs solides.

- le pH des solutions doit être ajusté de manière à assurer au rejet un haut degré de solubilité et de dispersion dans l'eau

2) Pour des activités plus importantes, il est nécessaire de contrôler les rejets dans les canalisations, ce qui peut être obtenu de 2 façons :

- en étalant la durée des rejets (cet étalement peut être obtenu en utilisant un vase à débit constant),
- en pratiquant des rejets différés après entreposage pour décroissance des solutions contenant des isotopes de période courte.

L'entreposage peut s'effectuer dans des bonbonnes, fabriquées en matériau incassable et inattaquable par les liquides en cause, munies d'une fermeture hermétique, portant le trèfle conventionnel rouge et étiquetées comme les sacs de déchets solides. Ces bonbonnes seront placées dans le local de stockage prévu.

L'entreposage peut également s'effectuer dans des cuves de dilution. Les effluents liquides sont alors dirigés, à partir d'un nombre restreint de points d'évacuation réservés uniquement à cet effet et signalés en conséquence, par des canalisations spécialisées, dans au moins 2 cuves de stockage. Celles-ci, installées dans un local indépendant et fermant à clé, sont constituées en matériau facilement décontaminable. Elles sont situées au-dessus d'un cuvelage de sécurité permettant la rétention de liquide en cas de fuite. Elles sont équipées d'un dispositif de prélèvement en position haute et d'un indicateur de niveau avec renvoi dans l'unité de médecine nucléaire. Elles présentent les garanties d'étanchéité nécessaires et disposent d'une capacité totale permettant au moins le stockage des effluents produits en une année. Ces cuves-tampons fonctionnent alternativement en remplissage et en stockage de décroissance. La vidange d'une cuve ne doit intervenir qu'après vérification de l'activité volumique des effluents qu'elle contient : l'évacuation ne peut intervenir que si l'activité volumique est inférieure à 7 Bq/L, elle s'effectue par une canalisation étanche et accessible aboutissant directement à un cours d'eau ou un émissaire de débit minimal de 5 m³/s.

-
- 3) Les solutions aqueuses d'isotopes de période longue dont le rejet ne peut être effectué dans les conditions définies précédemment, doivent faire l'objet d'une prise en charge par l'A.N.D.R.A.

4.4. Déchets gazeux

Les effluents gazeux doivent être rejetés par une cheminée d'évacuation unique, de section et de hauteur suffisantes, disposée de façon à éviter tout recyclage, et équipée d'un dispositif permettant l'enregistrement de l'activité.

Les concentrations de gaz ou d'aérosols radioactifs aux points d'évacuation dans le milieu environnant ne doivent pas être supérieures aux concentrations maximales admissibles pour les personnes non exposées professionnellement, c'est à dire au tiers de la LDCA (limite dérivée de concentration dans l'air) pour le radioélément considéré.

D-10

ESSAIS CLINIQUES

1. INTRODUCTION

La réalisation d'essais ou expérimentations de produits radiopharmaceutiques est régie par la loi du 20 décembre 1988 modifiée (loi Huriet-Serusclet), complétée par la loi 94-43 du 18 janvier 1994 (art. L. 1333-2 (ancien L. 44-2) du C.S.P.) autorisant l'utilisation de radioéléments artificiels en recherche biomédicale.

Dans les services de médecine nucléaire, ces expérimentations peuvent correspondre :

- d'une part, aux essais cliniques de médicaments radiopharmaceutiques, afin d'en étudier leur pharmacocinétique, leur pharmacodynamie, leur tolérance, ou dans le cadre d'évaluation de stratégie diagnostique ou thérapeutique,

- d'autre part, aux investigations cliniques des dispositifs médicaux (norme NF EN 540 relative aux investigations cliniques des dispositifs médicaux sur les sujets humains, 1993, AFNOR).

Parmi les essais cliniques, il est possible de distinguer les deux catégories de recherche avec ou sans bénéfice individuel direct.

2. PRINCIPES DE BASE

La recherche biomédicale d'un produit radiopharmaceutique est soumise aux recommandations faites dans le guide de Bonnes Pratiques Cliniques auxquelles s'ajoute le respect des règles de radioprotection.

Qu'il soit avec ou sans bénéfice individuel direct, l'essai clinique doit respecter le cadre éthique, juridique et scientifique défini par la loi Huriet-Serusclet portant sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

Il est nécessaire d'informer toute personne se prêtant à la recherche biomédicale (avec une information toute particulière sur les risques d'irradiation) et de recevoir son consentement écrit avant de la débiter.

Dans un service de médecine nucléaire, peut être considérée comme investigateur toute personne physique qui, présentant la compétence établie pour la spécialité, dirige et surveille la réalisation de la recherche.

Toutes les personnes contribuant à la réalisation d'un essai clinique (promoteur, investigateur, pharmacien, personnel paramédical...) doivent connaître les modalités du protocole.

3. METHODOLOGIE DE CONDUITE DES ESSAIS CLINIQUES

L'intervention du pharmacien responsable des essais cliniques en collaboration avec le radiopharmacien doit s'inscrire dans un cadre d'assurance de la qualité.

Le rôle du radiopharmacien est de mettre en place une organisation interne au service, adaptée à chaque essai, intégrant toutes les missions à réaliser notamment la détention et la dispensation du produit radiopharmaceutique en recherche biomédicale.

Ceci implique un personnel formé dont les qualités doivent être en relation avec le profil et le niveau d'activité. Les opérations à effectuer sont étudiées, écrites au sein de procédures spécifiques, et sont, de ce fait, codifiées et intégrées dans le système d'assurance de la qualité du service.

Les procédures renseignent sur les modalités :

- de prescription du produit : nominative, d'un prescripteur autorisé, aux seuls patients identifiés dans l'essai,
- de commande et de réception,
- de préparation spécifique selon les Bonnes Pratiques de Fabrication,
- de dispensation avec notamment les renseignements sur les conditions de conservation et d'administration,
- d'élimination des produits pharmaceutiques et/ ou biologiques, radioactifs ou non,
- d'archivage de toutes les informations relatives à l'essai,
- de radioprotection vis à vis du patient, du personnel et de l'environnement.

L'évaluation de l'organisation mise en place pour un essai doit être effectuée en réalisant des relevés, des contrôles et des analyses des causes d'erreurs. Elle permet d'apporter des actions correctives afin d'éliminer les dysfonctionnements de tous les intervenants, pharmaceutiques ou non.

4. CONDUITE DES ESSAIS CLINIQUES

Le radiopharmacien intervient au cours des trois étapes d'un essai clinique mettant en œuvre un produit radiopharmaceutique :

- sa mise en place,
- son déroulement proprement dit,
- et sa clôture.

4.1. Mise en place de l'essai clinique

Le promoteur de tout essai clinique impliquant des produits radiopharmaceutiques, doit informer le pharmacien responsable des essais cliniques et le radiopharmacien.

Le radiopharmacien doit s'assurer qu'il dispose de toutes les informations nécessaires à la réalisation de l'acte pharmaceutique. En effet, en plus de celles décrites à l'article R. 5124-1 du C.S.P., il doit veiller au recueil d'informations spécifiques aux radiopharmaceutiques comme les modalités particulières de réception et stockage des produits. Il doit également vérifier l'existence d'une autorisation C.I.R.E.A. pour le radioélément artificiel mis en œuvre dans l'essai.

Il est recommandé, avant la mise en œuvre de tout essai, d'établir un accord écrit liant le promoteur et l'équipe pharmaceutique hospitalière, en particulier le radiopharmacien. Cet accord doit préciser les responsabilités respectives de chacun.

4.2. Déroulement de l'essai clinique

Le radiopharmacien participe à l'information du personnel du service de médecine nucléaire susceptible d'intervenir au cours de l'étude.

Il constitue généralement un dossier individuel par essai dont le rangement et l'indexation répondent aux règles de confidentialité et d'archivage des essais cliniques.

Tous les renseignements concernant la gestion et la dispensation des produits radiopharmaceutiques doivent y figurer, tout comme les conditions d'administration ou d'utilisation qui font l'objet également de protocoles communiqués aux différentes personnes impliquées.

Dans le cas d'essais mettant en jeu des radioéléments artificiels, les livraisons, détention et dispensation du radioélément artificiel mis en œuvre ne pourront se faire qu'en zone contrôlée. Ainsi, outre les conditions légales de détention dans le cadre d'un essai (accès réglementé, fermé à clef), ces produits seront stockés conformément aux règles de radioprotection.

Une entente peut être faite avec le pharmacien responsable des essais cliniques pour que les trousseaux soient réceptionnés et détenus au sein même du service de médecine nucléaire, sous la responsabilité du radiopharmacien. Ce dernier lui transmettra, dans tous les cas, les accusés de réception correspondants.

4.3. Clôture de l'essai clinique

Les modalités de clôture d'un essai clinique sont détaillées au sein d'une procédure spécifique. Doivent y figurer les conditions d'élimination des produits totalement ou partiellement utilisés et les produits non utilisés. Il est possible de les retourner au promoteur ou de les détruire. La destruction des produits radioactifs pourra suivre le circuit d'élimination des déchets radioactifs défini dans l'établissement de santé.

Tous les documents relatifs à l'essai, son déroulement, sa clôture sont archivés selon les dispositions légales en vigueur. Ils doivent être conservés pendant une durée de 15 ans (art. R. 5118 du C.S.P. - décret n°93-982 du 8 août 1993) qui passe à 40 ans si ces essais cliniques mettent en œuvre des préparations radiopharmaceutiques contenant des M.D.S.

D-11
FORMATION

1. INTRODUCTION

Le fonctionnement d'une radiopharmacie nécessite des personnels qualifiés dans le respect de la législation en vigueur. Ils sont placés sous la responsabilité d'un pharmacien qui doit avoir reçu une formation spécifique à l'activité de radiopharmacie avec actualisation de ses compétences.

2. ACCES AUX FONCTIONS

Dans un service de médecine nucléaire, les personnes ayant une activité de préparation, de contrôle ou de dispensation des médicaments radiopharmaceutiques doivent présenter les qualifications adéquates à cette activité.

Elles doivent avoir reçu une formation adaptée à l'utilisation des radioéléments artificiels en sources non scellées ainsi qu'à leur manipulation dans le respect des règles d'hygiène et de radioprotection.

Un organigramme définit les différentes catégories de personnel impliquées et spécifie leurs responsabilités respectives.

La mission générale du radiopharmacien est d'assurer l'exercice de la radiopharmacie conformément aux dispositions réglementaires en vigueur dans le respect des règles pharmaceutiques, d'hygiène et de radioprotection (L. 5126-5 (ancien L. 595-2) du C.S.P.).

La formation nécessaire à l'exercice de celle-ci est assurée par l'Institut des Sciences et Techniques Nucléaires (I.N.S.T.N.). Elle est sanctionnée depuis 1988 par l'obtention du D.E.S.C. de Radiopharmacie et Radiobiologie, délivré par les universités. Auparavant, une attestation relative à l'utilisation des radioéléments artificiels était délivrée.

3. FORMATION CONTINUE

Le radiopharmacien doit encadrer et former le personnel participant à l'activité de radiopharmacie. En particulier, lors de la mise en place d'une activité nouvelle ou lors de modifications de procédures, il doit s'assurer que le personnel concerné est en mesure de les mettre en œuvre.

Il réalise ainsi périodiquement avec les médecins, le cadre du service et la personne compétente, un inventaire des besoins de formation par secteur d'activités. Un plan de formation peut être établi pour chaque catégorie de personnel, y compris celle affectée à l'entretien de l'unité de radiopharmacie.

4. DIFFERENTS TYPES DE FORMATION

Plusieurs types de formation continue sont à la disposition des personnels. Elles peuvent être différenciées en deux grands types : celles dites « internes » à l'établissement de santé, les autres dispensées par des structures externes à l'établissement.

Les thèmes traités concernent plus particulièrement les préparations et les contrôles de qualité des radiopharmaceutiques, le développement des nouveaux médicaments radiopharmaceutiques, l'hygiène et la radioprotection, la gestion des déchets.

D-12
VIGILANCES

L'ensemble des systèmes opérationnels pour la pharmacovigilance et la matériovigilance y compris les règles particulières de traçabilité concernant les dérivés stables du sang est applicable aux médicaments radiopharmaceutiques, générateurs, trousse et précurseurs.

En parallèle, l'European Association of Nuclear Medicine (E.A.N.M.) organise un recensement des problèmes de pharmacovigilance et matériovigilance rencontrés avec les médicaments radiopharmaceutiques, générateurs, trousse et précurseurs.

Deux formulaires de déclaration sont disponibles dans l'European Journal of Nuclear Medicine :

- Report of an adverse reaction attributed to a radiopharmaceutical
- Report of Radiopharmaceutical Defect

La réglementation concernant l'autorisation de détention et d'utilisation, le mode d'approvisionnement, le suivi et la traçabilité des radioéléments artificiels, fait partie de la vigilance des médicaments radiopharmaceutiques, générateurs et précurseurs (articles R. 5237, R. 5237-1 et R. 5237-2 du C.S.P.).

La perte ou le vol de radioéléments artificiels doit être immédiatement déclaré aux autorités : Préfet et O.P.R.I. (article R. 5237-4 du C.S.P.).

Les titulaires d'autorisation doivent se soumettre au contrôle du respect des obligations qui leur sont imposées (article R. 5238 du C.S.P.).

D-13

ORGANISATION GENERALE

ET GESTION

DE LA RADIOPHARMACIE

1. INTRODUCTION

L'organisation et la gestion de la radiopharmacie, sous la responsabilité d'un pharmacien qualifié en radiopharmacie, se calquent sur celles de la pharmacie à usage intérieur. Mais elles sont aussi soumises aux contraintes liées à la manipulation de radioéléments artificiels en sources non scellées.

Le radiopharmacien est chargé d'assurer une prestation pharmaceutique axée sur la sécurité et la qualité pour le patient, en relation avec l'ensemble des services hospitaliers, mais plus particulièrement avec le service de médecine nucléaire (médecins, radiophysicien, personne compétente en radioprotection...). Il participe au développement et à la mise en place de nouveaux actes diagnostiques et thérapeutiques en clinique comme en recherche.

Pour la réalisation de ses missions, le pharmacien qualifié en radiopharmacie doit définir l'organisation générale de la radiopharmacie. L'organisation mise en place doit être en rapport avec les objectifs de soins des patients, les orientations du service de médecine nucléaire et plus généralement de l'établissement et la gestion optimale des ressources.

Une gestion efficace contribue à l'optimisation des activités techniques quotidiennes, des projets de recherche et des tâches administratives de la radiopharmacie. L'organisation et la gestion doivent s'inscrire dans une démarche en faveur de la qualité, avec pour objectif l'accréditation.

2. OBJECTIFS

L'organisation générale et la gestion de la radiopharmacie répondent à plusieurs objectifs :

- fixer les orientations radiopharmaceutiques en accord avec les objectifs du projet de service et du projet d'établissement,
- organiser le fonctionnement de la radiopharmacie en tenant compte de la réglementation (tant du point de vue pharmaceutique que de la radioprotection), des obligations professionnelles et des ressources allouées,

- animer l'équipe impliquée dans la réception, la préparation, le contrôle et la dispensation des radiopharmaceutiques, en l'intéressant au projet de service et en assurant une formation adaptée aux fonctions,

- évaluer l'activité radiopharmaceutique.

3. PRINCIPES GUIDANT L'ORGANISATION ET LA GESTION DE LA RADIOPHARMACIE

3.1. Principes guidant la fixation des orientations radiopharmaceutiques

Le radiopharmacien doit répondre aux besoins des patients. Cependant, répondre aux attentes des partenaires (direction de l'établissement, médecins, manipulateurs en électroradiologie, personnel infirmier, personnel de la pharmacie ...) contribue à la satisfaction des besoins du patient.

Le radiopharmacien doit élaborer un projet qui doit s'inscrire dans le projet de service de la pharmacie à usage intérieur et celui de la médecine nucléaire.

Ce projet prévoit l'organisation générale, les orientations d'activité ainsi que les actions à mettre en œuvre pour améliorer la qualité et l'évaluation des prestations fournies par la radiopharmacie.

3.2. Principes guidant l'organisation et le fonctionnement de la radiopharmacie

Le radiopharmacien doit s'assurer de l'organisation efficace du travail et de l'optimisation du temps disponible.

Il doit initier la mise en place d'un système d'assurance de la qualité au sein de son secteur. Les procédures et les modes opératoires associés doivent être écrits et révisés périodiquement. L'ensemble du personnel impliqué dans les activités de radiopharmacie doit participer à la rédaction de ces procédures et à leur application.

Le programme d'assurance de la qualité doit intégrer les opérations de contrôles (dont font partie les contrôles de qualité des préparations radiopharmaceutiques) qui permettent d'identifier les dysfonctionnements et les erreurs ainsi que les opérations d'audit. Ce programme comprend le principe de leurs actions correctives.

3.3. Principes guidant l'animation de l'équipe

Des fiches pour chaque poste de travail doivent être établies par le radiopharmacien, en collaboration avec le service de médecine nucléaire. Elles doivent définir clairement les qualifications minimales nécessaires, la personne responsable de l'encadrement, les responsabilités et obligations, les délégations de fonction.

Le radiopharmacien doit s'assurer que le personnel connaît les missions et les objectifs de la radiopharmacie. Il doit favoriser la collaboration entre les membres de l'équipe radiopharmaceutique et les autres services.

Le radiopharmacien doit se tenir informé des évolutions scientifiques, biomédicales, technologiques, législatives et sociales susceptibles d'affecter la capacité de la radiopharmacie à réaliser ses missions.

3.4. Principes guidant l'évaluation de l'activité

L'évaluation de la radiopharmacie doit être centrée sur les prestations au bénéfice du patient. Elle porte sur le maintien de l'esprit d'équipe, la formation continue du personnel, la performance des méthodes et des techniques, la maintenance des installations matérielles, tout en tenant compte des impératifs financiers.

L'évaluation et l'amélioration du système d'assurance de la qualité doivent être permanentes.

D-14

EVOLUTION

DE LA MEDECINE NUCLEAIRE :

MEDICAMENTS

RADIOPHARMACEUTIQUES

EMETTEURS DE POSITONS

1. TOMOGRAPHIE D'EMISSION DE POSITONS

Un examen par Tomographie d'Emission de Positons (T.E.P.) consiste à administrer au patient un médicament radiopharmaceutique émetteur de positons (rayonnement β^+). Un positon, par annihilation avec un électron (e^-), donne naissance à deux photons de même énergie (511keV) émis à 180° l'un de l'autre. Ces photons sont simultanément détectés par une gamma-caméra dédiée. Cette détection peut être aussi réalisée par une gamma-caméra conventionnelle mais modifiée pour la détection en coïncidence. Il s'agira alors d'un examen de Tomographie d'Emission par Détection de Coïncidence (T.E.D.C.).

2. MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES EMETTEURS DE POSITONS

2.1. Définition

Les émetteurs de positons sont soit des radioisotopes d'éléments qui existent dans la plupart des molécules (^{11}C , ^{15}O , ^{13}N), soit des halogènes (^{18}F , ^{76}Br). Les radioisotopes des éléments constitutifs des molécules sont incorporés aux molécules biologiques ou organiques (médicament) sans altérer leurs caractéristiques physico-chimiques et biologiques. Ces traceurs se distribuent puis sont utilisés par les cellules comme leurs analogues non marqués. Ainsi, la tomographie par émission de positons permet d'étudier quantitativement la distribution tridimensionnelle dans le corps humain de molécules couplées à des émetteurs de positons.

Les principaux émetteurs de positons utilisés (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F) sont produits par un cyclotron. Ils sont soit utilisés directement après une phase de purification ($(^{18}\text{F})\text{Fna}$) soit servent aux marquages de molécules ($(^{15}\text{O})\text{H}_2\text{O}$, $(^{18}\text{F})\text{Fluoro-2-désoxy-D-glucose}$ ($^{18}\text{F})\text{FDG}$, $(^{18}\text{F})\text{Fluoro-DOPA}$, $^{11}\text{C-Méthionine}$). Le $(^{18}\text{F})\text{FDG}$ est actuellement le plus utilisé des médicaments radiopharmaceutiques destinés à la T.E.P. Il fait l'objet d'une monographie aux Pharmacopées Européenne et Américaine.

2.2. De la production à l'utilisation

Pour les radionucléides à période radioactive très courte (^{11}C : 20,4 minutes, ^{13}N : 10 minutes, ^{15}O : 124 secondes), il est impératif que leur production, la synthèse de la molécule marquée, la mise en forme pharmaceutique, le contrôle de qualité et la dispensation se fassent sur le site même d'utilisation. Les molécules marquées au Fluor 18 (^{18}F)FDG, (^{18}F)FNa, (^{18}F)DOPA), émetteur de positons de période plus longue (109,8 minutes), peuvent être préparées à distance du centre d'utilisation.

Les caractéristiques de désintégration de ces isotopes (émission β^+ , photons de haute énergie) imposent l'utilisation au sein de la radiopharmacie de matériel de radioprotection adapté pour leurs manipulations : enceinte blindée, protège seringues pour les rayonnements de haute énergie. Compte tenu de leur très courte période physique, les déchets radioactifs générés peuvent être rapidement éliminés.

2.2.1. Centre de T.E.P. disposant d'un cyclotron

L'installation d'un cyclotron au sein d'un établissement hospitalier est subordonnée à des contraintes administratives (installation classée), de radioprotection, et de personnel.

Comme tout médicament radiopharmaceutique, ces molécules marquées devront être produites par du personnel formé et compétent, sous la responsabilité du radiopharmacien, selon des procédures définies et en accord avec les B.P.F. Ces procédures sont à élaborer par une équipe pluridisciplinaire, à savoir le radiopharmacien, le radiochimiste et le radiophysicien.

Les molécules marquées avec un émetteur de positons produit par le cyclotron sont des médicaments radiopharmaceutiques dont la préparation comporte le plus souvent plusieurs étapes chimiques complexes. Il existe des modules de synthèse semi-automatisés (^{18}F)Fluoro-2-déoxy-D-glucose (^{18}F)FDG, (^{18}F)Fluoro-DOPA, ^{11}C -Méthionine), des kits à

usage unique, et des systèmes automatisés effectuant la dilution, la répartition en flacons monodoses et la stérilisation finale.

Du fait de leur courte période physique, la radiosynthèse, la purification et le contrôle de qualité de ces radiopharmaceutiques doivent se faire dans un laps de temps très court. Il peut être ainsi défini des contrôles libératoires et des contrôles post-libératoires en tenant compte de la méthode de synthèse utilisée et des impuretés éventuelles et des données des monographies des Pharmacopées. L'heure limite d'utilisation est déterminée par des études de stabilité et une activité spécifique minimale. En amont, le radiopharmacien doit analyser, identifier et contrôler les matières premières pour leur donner une qualification pharmaceutique.

2.2.2. Centre de T.E.P. ne disposant pas de cyclotron

Ces centres ne pourront recevoir que des molécules marquées au Fluor18 prêtes à être administrées. Pour les médicaments disposant d'une A.M.M., les contrôles sont ceux des médicaments radiopharmaceutiques et sont effectués sous la responsabilité du radiopharmacien. Actuellement, seul le (¹⁸F)FDG Flucis® possède une A.M.M.

Quant aux molécules provenant d'un établissement non pharmaceutique, le radiopharmacien devra s'assurer de la qualité pharmaceutique du produit qu'il va dispenser.

6

GLOSSAIRE

-
- **Accréditation** : procédure externe à un établissement, mise en œuvre à sa demande, dont le but est d'obtenir une reconnaissance de la qualité de cet établissement par les pairs et éventuellement par le public. Son rôle est aussi d'inciter les établissements à atteindre certains standards.
 - **Activimètre** : appareil permettant la mesure de l'activité des radioisotopes ou produits en contenant (médicaments radiopharmaceutiques).
 - **Activité** : nombre de transformations nucléaires spontanées se produisant par unité de temps au sein d'une source radioactive (grandeur physique). Unité : Bq.
 - **Activité spécifique** : activité rapportée à l'unité de masse. Unité : Bq.kg⁻¹ ou Bq.mol⁻¹.

Synonyme d'activité massique

- **Activité volumique** : activité rapportée à l'unité de volume . Unité : Bq.L⁻¹.
- **Annihilation** : transformation complète de l'énergie totale (masse et énergie cinétique) de deux antiparticules en énergie de rayonnement électromagnétique. Il s'agit généralement d'un positon et d'un électron donnant naissance à deux photons gamma de 511 keV chacun, émis à 180° l'un de l'autre. Ce phénomène est à l'origine de la détection des rayonnements bêta + (Tomographie par Emission de Positons).
- **Anthropogammamétrie** : mesure qualitative et quantitative de toute substance radioactive incorporée par une personne, par détection externe des rayonnements qu'elle émet.
- **Assurance de la qualité** : ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité et démontrées, en tant que de besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité.
- **Becquerel** : unité d'activité égale à une désintégration par seconde. Symbole : Bq. (S.I.)
- **Catégorie A** : voir **Personne directement affectée aux travaux sous rayonnement**.
- **Catégorie B** : voir **Personne non directement affectée aux travaux sous rayonnement**.

-
- **Commission Interministérielle des Radioéléments Artificiels** : commission assurant l'instruction sur les plans technique et réglementaire des dossiers de demande d'autorisation de détention et d'utilisation des radioéléments artificiels.
 - **Contamination radioactive** : présence indésirable de substances radioactives à la surface (**contamination externe**) ou à l'intérieur (**contamination interne**) d'un milieu (organisme).
 - **Contrôle de la qualité** : vérification réalisée de manière autoritaire ou obligatoire, le plus souvent à la demande d'un supérieur hiérarchique et parfois à l'insu, de la qualité des soins qui se veut participative et volontaire.
 - **Curie** : ancienne unité d'activité. Symbole : Ci. Equivalence : $1 \text{ Ci} = 3,7 \cdot 10^{10} \text{ Bq}$.
 - **Cyclotron** : accélérateur circulaire de particules lourdes (protons, particules alpha).
 - **Débit de dose équivalente** : dose équivalente par unité de temps. Symbole : H.
Unité : $\text{Sv}\cdot\text{s}^{-1}$.
 - **Débit de dose absorbée** : dose absorbée par unité de temps. Symbole : Da. Unité : $\text{Gy}\cdot\text{s}^{-1}$.
 - **Décontamination radioactive** : opération physique, chimique ou mécanique destinée à éliminer ou réduire un dépôt radioactif contaminant.
 - **Décroissance radioactive** : diminution dans le temps de l'activité d'une source radioactive.
 - **Désintégration** : processus de transformation spontanée du noyau d'un atome entraînant la modification du numéro atomique.
 - **Directives EURATOM** : directives relatives à la protection radiologique des personnes soumises à des examens et traitements médicaux et à celle des populations et travailleurs contre les dangers résultants des rayonnements ionisants.
 - **Dose absorbée** : rapport de l'énergie absorbée sur l'élément de masse. Unité : Gy

-
- **Dose efficace** : somme des doses équivalentes reçues par les tissus ou organes exposés pondérée d'un facteur de pondération tissulaire (W_T) qui tient compte de la radiosensibilité différente des organes ou tissus. Symbole : E. Unité : Sv.
Synonyme de **équivalent de dose efficace**.
 - **Dose équivalente** : produit de la dose absorbée par les tissus, par un facteur de pondération de rayonnement (W_R) variable selon la nature du rayonnement, rendant compte de l'effet radiobiologique de ce rayonnement. Symbole : H. Unité : Sv.
Synonyme d'**équivalent de dose**.
 - **Dosimètre** : appareil permettant la mesure de l'exposition externe (dose absorbée).
 - **Dosimétrie** : ensemble des méthodes d'évaluation ou de mesure des expositions ou des doses absorbées.
 - **Élément radioactif** : élément dont le noyau instable se désintègre.
 - **Exposition** : synonyme d'**irradiation**.
 - **Facteur de calibration** : facteur fixé par le laboratoire pour chaque isotope, en fonction de leur jour de production, permettant de calculer, à partir de l'activité commandée, l'activité qui sera livrée.
 - **Générateur** : tout système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique.
 - **Gray** : unité de dose absorbée. Symbole : Gy. Equivalence : $1 \text{ Gy} = 1 \text{ Joule.kg}^{-1}$.
 - **Irradiation** : exposition de l'organisme ou d'une partie de l'organisme à des rayonnements ionisants.
 - **Irradiation externe** : irradiation à partir d'une substance radioactive située à l'extérieur de l'organisme.
 - **Irradiation interne** : irradiation à partir d'une substance radioactive située à l'intérieur de l'organisme (par ingestion, inhalation, injection...).

-
- **Isotopes** : nucléides présentant le même numéro atomique (même nombre de protons), mais des nombres de masse différents.
 - **Médicament radiopharmaceutique** : tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales.
 - **Office de Protection contre les Rayonnements Ionisants** : établissement public de l'Etat (sous la tutelle du Ministère de la Santé et du Ministère du Travail) chargé d'exercer des missions d'expertise, de surveillance et de contrôle visant à assurer la protection de la population contre les rayonnements ionisants.
 - **Particule β^-** : rayonnement composé d'électrons émis par un radioélément
 - **Période physique** : temps au bout duquel la moitié des noyaux initialement présents se sont désintégrés. Symboles : T_P ou $T_{1/2}$ ou $T\phi$. Synonyme de **période radioactive**.
 - **Personne compétente en radioprotection** : personne désignée par l'employeur, chargée de la surveillance relative à la protection contre les dangers des rayonnements ionisants.
 - **Personne directement affectée aux travaux sous rayonnement** : personne qui travaille habituellement dans une zone contrôlée (**catégorie A**). Sigle : D.A.T.R.
 - **Personne non directement affectée aux travaux sous rayonnement** : personne qui, exposée à des rayonnements ionisants du fait de ses activités professionnelles, ne travaille pas habituellement en zone contrôlée. (**catégorie B**). Sigle : non D.A.T.R.
 - **Photon** : corpuscule, quantum d'énergie dont le flux constitue le rayonnement électromagnétique.
 - **Positron** : particule élémentaire de même masse que l'électron, mais de charge positive.
 - **Précurseur** : tout radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une substance avant administration.

-
- **Préparation hospitalière** : tout médicament, à l'exception des produits de thérapie génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée dans une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, ou d'un établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé. Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur dudit établissement. Elles font l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la santé.
 - **Préparation magistrale** : tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé.
 - **Pureté chimique** : rapport, exprimé en pourcentage, de la masse de matière présente sous la forme chimique indiquée, à la masse totale de matière, contenue dans la source, exception faite des excipients et solvants éventuels.
 - **Pureté radiochimique** : rapport, exprimé en pourcentage, de la radioactivité du radioélément considéré qui se trouve présent dans la source sous la forme chimique indiquée, à la radioactivité totale de ce même radioélément présent dans la source.
 - **Pureté radionucléidique** : rapport, exprimé en pourcentage, de la radioactivité du radioélément considéré à la radioactivité totale de la source.
 - **Qualité** : ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites.
 - **Radioactivité** : voir **activité**.
 - **Radiochromatogramme** : tracé obtenu au moyen d'un radiochromatographe, représentant la répartition de la radioactivité présente dans un échantillon.
 - **Radiochromatographe** : appareil constitué d'un détecteur de radioactivité et de son électronique associée, d'un plateau porte échantillon et d'un enregistreur x,t qui permet de visualiser la répartition de la radioactivité.

-
- **Radioélément** : synonyme d'élément radioactif.
 - **Radioisotope** : synonyme d'élément radioactif.
 - **Radionucléide** : synonyme d'élément radioactif.
 - **Radioprotection** : ensemble des moyens destinés à protéger les individus des rayonnements ionisants, tout en permettant leur utilisation.
 - **Radiothérapie métabolique** : utilisation des médicaments radiopharmaceutiques dans un but thérapeutique.
 - **Radiotoxicité** : toxicité due aux rayonnements ionisants.
 - **Rayonnement bêta** : voir **particule bêta**.
 - **Rayonnement gamma** : rayonnement électromagnétique d'origine nucléaire. Symbole : γ .
 - **Référentiel** : ensemble de références sur lequel il convient de s'appuyer pour conduire une activité ou pour effectuer un audit de cette activité.
 - **Scintigraphie** : méthode d'imagerie basée sur la détection externe des rayonnements gamma émis après administration dans l'organisme du médicament radiopharmaceutique approprié, permettant l'exploration fonctionnelle et/ou anatomique de l'organe considéré.
 - **Sievert** : unité de dose équivalente ou de dose efficace. Symbole : Sv.
 - **Source non scellée** : source dont la présentation et les conditions normales d'emploi ne permettent pas de prévenir toute dispersion de substance radioactive.
 - **Source scellée** : source constituée par des substances radioactives solidement incorporées dans des matières solides inactives ou scellées dans une enveloppe inactive présentant une résistance suffisante pour éviter, dans les conditions normales d'emploi, toute dispersion de substance radioactive.
 - **Traçabilité** : - ensemble des procédures et des contrôles permettant de suivre un produit de sa fabrication à son administration à un patient.
 - aptitude à retrouver l'historique, l'utilisation ou la localisation d'une entité aux moyens d'identifications enregistrées.
-

-
- **Trousse** : toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique final.
 - **Zone contrôlée** : zone dans laquelle les 3/10 des doses maximales admissibles annuelles sont susceptibles d'être dépassées.
 - **Zone surveillée** : zone dans laquelle les 1/10 des doses maximales admissibles annuelles sont susceptibles d'être dépassées.

7

ABREVIATIONS

A.F.S.Sa.P.S.	Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé
A.M.M.	Autorisation de Mise sur le Marché
A.N.D.R.A.	Agence Nationale de Traitement et de Gestion des Déchets Radioactifs
B.N.M.	Bureau National de Métrologie
B.P.C.	Bonnes Pratiques Cliniques
B.P.F.	Bonnes Pratiques de Fabrication
B.P.P.O.	Bonnes Pratiques de Préparations Officinales
Bq	Symbole du Becquerel
C.C.M.	Chromatographie Couche Mince
C.C.P.P.R.B.	Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale
C.E.A.	Commissariat à l'Energie Atomique
C.H.S.C.T.	Comité d'Hygiène et de Sécurité et des Conditions de Travail
C.I.R.E.A.	Commission Interministérielle des Radioéléments Artificiels
c.p.m.	Coups par minute
C.S.P.	Code de la Santé Publique
D.A.T.R.	Directement Affectée aux Travaux sous Rayonnements
D.E.S.C.	Diplôme d'Etudes Spécialisées Complémentaires
E.A.N.M.	Association Européenne de Médecine Nucléaire
F.D.G.	Fluoro-2-désoxy-D-glucose
Gy	Symbole du Gray
I.N.R.S.	Institut National de Recherche et de Sécurité
I.N.S.T.N.	Institut National des Sciences et Techniques Nucléaires
L.D.C.A.	Limite Dérivée de Concentration dans l'Air
O.P.R.I.	Office de Protection contre les Rayonnements Ionisants
S.I.	Système International
Sv	Symbole du Sievert
T.E.D.C.	Tomographie d'Emission par Détection de Coïncidence
T.E.P.	Tomographie par Emission de Positons
T.H.E.	Très Haute Efficacité

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

RÉFÉRENCES RELATIVES AUX MÉDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES

Textes

Arrêté du 10 novembre 1967 relatif à la compétence des médecins pouvant être autorisés à utiliser les radioéléments artificiels en sources non scellées à des fins médicales. (J.O. 23/11/67).

Arrêté du 26 mars 1974 relatif à la compétence des personnes pouvant être autorisées à utiliser des radioéléments en sources non scellées à des fins médicales. (J.O. 20/04/74) modifié par l'arrêté du 15 octobre 1992 (J.O. 05/11/92).

Bonnes pratiques de fabrication. Ligne directrice particulière n 2 : radiopharmaceutiques. Ministères des Affaires Sociales de la Santé et de la Ville. Agence du Médicament – Direction des Journaux Officiels. 1998, B.O. n° 98/5.

Code de la Santé Publique. Paris, Ed. DALLOZ, 1999 ou Ed. TISSOT (édition permanente).

Directive n°89/343 du 3 mai 1989 du Conseil des Communautés européennes

Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et aux médicaments – (J.O. 11/12/92)

Préparations radiopharmaceutiques. Pharmacopée Française, Maisonneuve Ed., Sainte Ruffine, janvier 1989, X^{ème} Ed.

Bibliographie

Barbier Y. Le contrôle de qualité des radiopharmaceutiques – Approche pragmatique. Bulletin de l'Acomen, 1994, 1: 5-9.

Barbier Y., Galy G. Les radiopharmaceutiques. Guide pratique du contrôle de qualité en Médecine Nucléaire. Editions de l'ACOMEN

Bertrand-Barat J., Rogues A.-M., Brunet-Desruet M.-D., Couret I., Fraysse M., Saurat S., Bounaud M.-P., Fialdes P., Tafani M. Préparation des radiopharmaceutiques dans le respect des règles d'hygiène. *Médecine Nucléaire – Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 1999, 23 (2), 105-117.

Deletraz-Delporte M., Scherrmann J.M. Exercice de la radiopharmacie en France. *Revue de l'Acomen*, 1996, 2,1 : 28-33

Dossier du C.N.H.I.M. Médicaments radiopharmaceutiques : utilisation pratique. 1998, XIX, n°5-6.

Guilloteau D. Les médicaments radiopharmaceutiques et la radiopharmacie. *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 1994, 18 : 283-287.

Guilloteau D., Galy G., Barbier Y. Le contrôle de qualité des radiopharmaceutiques. *Revue de l'Acomen*, 1996, 2,1 : 34-38.

Malzac D. Caractéristiques et dispensation en Médecine Nucléaire des radiopharmaceutiques technétiés. Thèse pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie. Université Montpellier I. 1996

Robbins P.J. Chromatography of technetium-99m radiopharmaceuticals : A Practical Guide. The Society of Nuclear Medicine, Ed. New-York, 1984

Saha G.B. Fundamentals of Nuclear Pharmacy. Edition. Springer 1998

Sampson C.B. Textbook of radiopharmacy : Theory and Practice. 2nd edition. Gordon and Breach Science Publishers. Amsterdam 1994.

Tafani J.A.M., Bagheri H. La pharmacovigilance appliquée aux radiopharmaceutiques : Expérience réalisée à Toulouse. *Revue de l'Acomen*, 1996, 1 : 42-44.

Thirion B. La pharmacovigilance appliquée aux radiopharmaceutiques : Situation générale. *Revue de l'Acomen*, 1996, 1 : 39-41.

RÉFÉRENCES RELATIVES À LA RADIOPROTECTION

Avis aux utilisateurs de radioéléments soumis au régime d'autorisation prévu par le Code de la Santé Publique, relatif à l'élimination des déchets radioactifs (sources non scellées exclusivement) (J.O. 06/06/70).

Arrêté du 30 octobre 1981 relatif aux conditions d'emploi des radioéléments artificiels utilisés en sources non scellées à des fins médicales (J.O. 29/11/81).

Décret n°86-1103 du 2 octobre 1986 relatif à la protection des travailleurs contre les dangers des rayonnements ionisants (J.O. 12/10/86) modifié par les décrets n° 88-662 du 6 mai 1988 (J.O. du 08/05/88) et n° 91-963 du 19 septembre 1991 (J.O. 21/09/91).

Circulaire DH/8 D n° 200 du 3 août 1987, relative à la radioprotection en milieu hospitalier.

Arrêté du 1^{er} juin 1990 définissant les méthodes de contrôle prévues par le décret n°86-1103 du 2 octobre 1986 relatif à la protection des travailleurs contre les dangers des rayonnements ionisants.

Directive 96/29/EURATOM du 13 mai 1996 fixant les normes de base relatives à la protection sanitaire de la population et des travailleurs contre les dangers résultant des rayonnements ionisants.

Directive 97/43/EURATOM du 30 juin 1997 relative à la protection sanitaire des personnes contre les dangers des rayonnements ionisants lors d'expositions à des fins médicales.

Arrêté du 23 mars 1999 précisant les règles de la dosimétrie externe des travailleurs affectés à des travaux sous rayonnements (J.O. 28/04/99).

Notice SCPRI N°3510 : Aménagement d'une unité de médecine nucléaire destinée au diagnostic in vivo.

Note SCPRI N°3511 : Effluents liquides radioactifs des unités de médecine nucléaire : conditions d'évacuation.

Fiches techniques de radioprotection pour l'utilisation de radionucléides en sources non scellées. INRS – OPRI.

9

INDEX

A.N.D.R.A.

75, 77, 79

Administration des médicaments

55, 56

Aide au diagnostic et à la thérapeutique

58

Analyse de prescription

30-32, 54

Anomalie

47

Archivage - Archives

38, 39, 41, 42, 51, 75, 85

Assurance de la qualité

29, 51, 93, 94

Autorisation C.I.R.E.A.

24, 25, 30, 53

B.N.M.

38

Bon usage

55

Conditionnement

40, 50, 55

Conseils

49, 55, 73, 74

Contrôle de la qualité

42-46, 98

Déchets

47-49, 64, 71, 74-80

I.N.S.T.N.

87

Dispensation

49, 53-55

Dispositifs médicaux

60, 61

Documents opposables

43

Dossier pharmaceutique

39

Equipement

31, 35-38, 42, 45, 46, 48, 60, 61, 64, 68-70

Essais cliniques

82-85

Etiquetage

41

Faisabilité d'une préparation

30, 31

Fiche de fabrication

32

Formation

33, 34, 55, 56, 67, 87, 88, 94

Gestion des achats

23-25

Gestion de stock

27

Hygiène

34, 36, 39, 40, 63, 64

Information

21, 22, 55, 56, 94

Prescription médicale

30, 54

Livret thérapeutique

22

Locaux

35, 36, 42, 64, 65, 70

Marquages cellulaires

40, 46

Matériovigilance

60, 90

Matières premières

38, 43, 44

O.P.R.I.

35, 66

Ordonnancier

41, 50, 51

Patient

72-74

Personne compétente en radioprotection

65, 67, 88

Personnel

33, 34, 42, 65-67, 71, 72, 87, 88, 94

Pharmaco-économie

19, 20

Pharmacovigilance

47, 50, 90

**Préparation des médicaments
radiopharmaceutiques**

28, 29, 33, 39, 40, 97, 98

Radiopharmaceutiques aseptiques

33, 39

Radioprotection

22, 34-38, 40, 47, 48, 50, 55, 56, 63-80

Registre

38, 39

Sources d'information

31, 43

Stockage

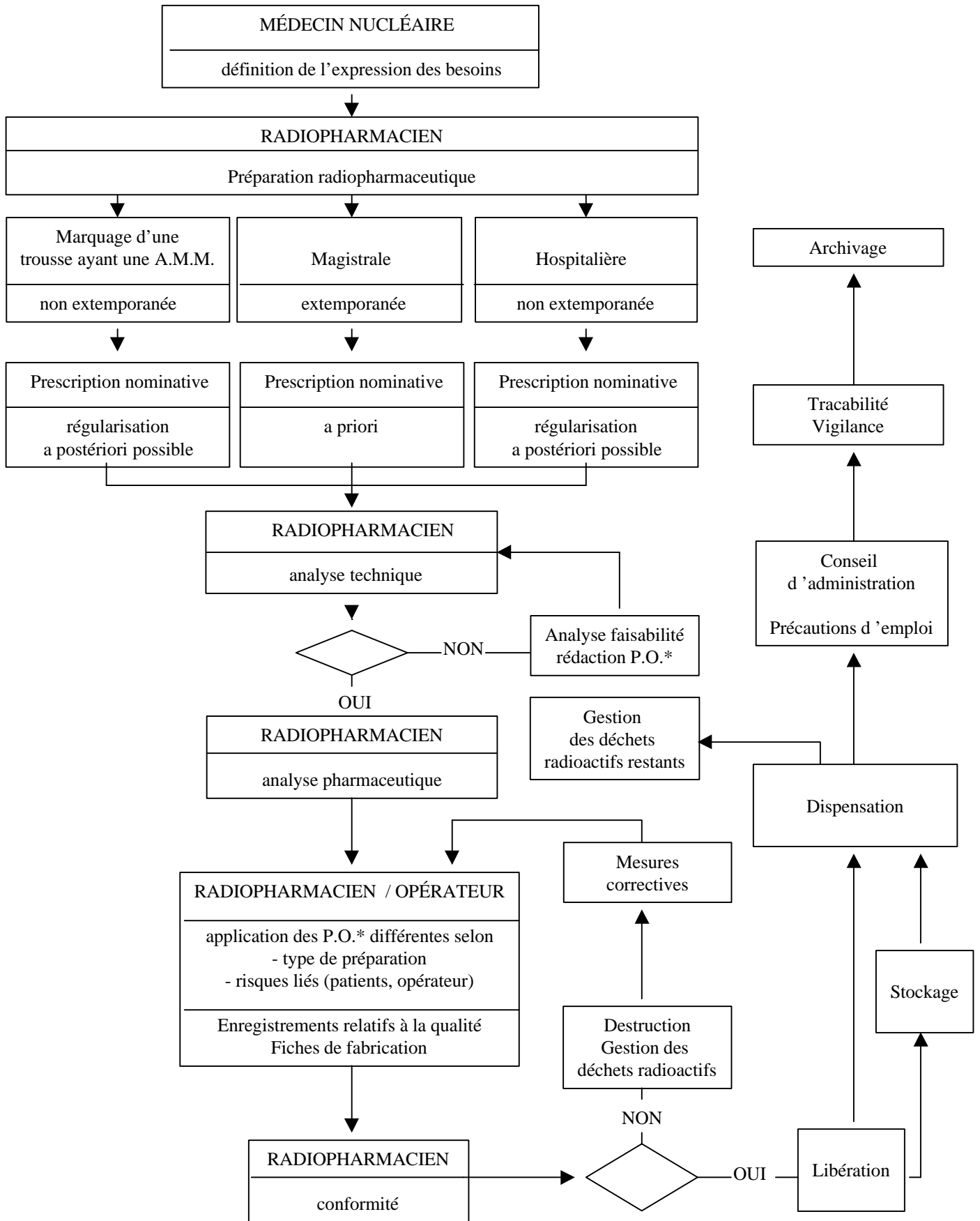
38, 39, 49

Tomographie d'émission de positons

96-98

Transport

50



* : Procédures Opérationnelles

CONSIGNES RELATIVES A LA MANIPULATION DES PRODUITS RADIOACTIFS

Annexe au règlement intérieur applicable en zone contrôlée

Manipulation des sources

Vous ne devez pas	Vous devez
<ul style="list-style-type: none">- manipuler les sources à mains nues- vous approcher inutilement des flacons renfermant des sources- pipeter les solutions à la bouche- prolonger inutilement la durée des manipulations de sources radioactives- manipuler sans écrans des émetteurs β ou γ énergétiques lorsque l'activité est supérieure au mCi- procéder à des transvasements de substances radioactives sans précautions spéciales- évaporer à l'air libre des solutions radioactives- nettoyer la vaisselle contaminée dans un évier non affecté à cet usage	<ul style="list-style-type: none">- porter les gants qui vous sont fournis pour manipuler les sources- travailler à distance maximale des sources, compatible avec une bonne exécution des opérations (utilisation de pinces)- ne pipeter les solutions qu'avec des dispositifs pneumatiques- réduire au minimum la durée des manipulations de sources radioactives- utiliser des écrans protecteurs adaptés à la nature du rayonnement- n'effectuer de transvasement de substances radioactives qu'au dessus d'un plateau recouvert par une feuille protectrice périodiquement renouvelée- n'évaporer les solutions radioactives qu'à l'abri d'une hotte ventilée- nettoyer la vaisselle contaminée exclusivement dans l'évier prévu à cet effet

Gestion des sources

Vous ne devez pas	Vous devez
<ul style="list-style-type: none">- ranger, après livraison, des produits radioactifs dans l'enceinte de stockage sans les inscrire sur le registre de comptabilité- prélever une quantité quelconque de substances radioactives sans le consigner sur le registre- laisser un flacon renfermant une préparation radioactive sans l'identifier de façon précise- laisser traîner des sources inutilisées dans le laboratoire- sortir des substances radioactives de la zone contrôlée sans autorisation expresse	<ul style="list-style-type: none">- inscrire sur le registre de comptabilité des sources toute livraison de produits radioactifs et les placer aussitôt dans l'enceinte de stockage- consigner toute consommation de substance radioactive sur le registre de comptabilité des sources- identifier immédiatement de façon explicite (date, nature, activité) tout flacon ou récipient dans lequel on vient d'introduire une préparation radioactive (étiquette autocollante exclusivement)- ranger immédiatement dans leur enceinte de stockage les sources radioactives inutilisées- ne sortir de substances radioactives de la zone contrôlée que sur prescription écrite du chef de service ou de son délégué

Gestion des déchets radioactifs

Vous ne devez pas	Vous devez
<ul style="list-style-type: none">- jeter des déchets radioactifs sans discrimination- jeter dans le circuit des déchets ordinaires des emballages portant des inscriptions permettant de supposer qu'ils contiennent encore des substances radioactives	<ul style="list-style-type: none">- disposer des déchets radioactifs conformément aux consignes particulières qui les concernent- ne jeter dans le circuit des déchets ordinaires les emballages vides qu'après les avoir vérifiés et les avoir dépouillés de toute indication spécifique de la présence de substances radioactives

NOTICE S.C.P.R.I. N°3554
(selon décret n°86-1103 du 2 octobre 1986)

REGLEMENT DANS LA ZONE CONTROLEE
MEDECINE NUCLEAIRE

L'unité de médecine nucléaire à l'entrée de laquelle est apposée la présente affiche constitue une zone contrôlée pour des raisons de protection contre les rayonnements ionisants.

La zone contrôlée est signalées par le panneau agréé (format 13x18 – trèfle coloré en vert) et son accès est réglementé.

Seules peuvent travailler de façon habituelle en zone contrôlée les personnes de catégorie A dûment autorisées, reconnues aptes par le médecin du travail (attestation renouvelée tous les 6 mois, compte tenu notamment des résultats de la dosimétrie photographique individuelle et des examens radiotoxicologiques).

Toute personne affectée en zone contrôlée est tenue de prendre connaissance du présent règlement qui lui est remis par l'employeur contre émargement.

Surveillance d'exposition individuelle

Externe : Dosimétrie photographique

- Toute personne affectée en zone contrôlée est tenue de porter son dosimètre individuel pendant le travail (dosimètre fixé à la blouse à hauteur du thorax, période de port: mois civil).
- Pendant les périodes d'interruption du travail, les dosimètres doivent obligatoirement être rangés sur un tableau mural nominatif comportant un dosimètre témoin, et placé hors zone contrôlée (vestiaire froid), à l'abri des rayonnements et de la chaleur (soleil, radiateur, paroi chaude, etc...).

Interne : Examens radiotoxicologiques

- Le personnel doit se soumettre aux examens prescrits par le médecin du travail.

Consignes générales

- L'accès à la zone contrôlée est réservé au personnel de l'unité. Toute autre personne ne peut y pénétrer qu'après accord du responsable.
- L'entrée et la sortie du personnel affecté en zone contrôlée s'effectuent par le sas-vestiaire dans lequel les vêtements de ville (vestiaire froid) sont échangés avec ceux de travail (vestiaire chaud). Ces derniers utilisés en zone contrôlée, ne doivent pas être portés hors de cette zone (en particulier pendant le temps des repas).
- Le lavage des mains et le contrôle de non contamination sont obligatoires avant de quitter même transitoirement, la zone contrôlée.
- Le personnel n'est pas autorisé à manger, boire ou fumer en zone contrôlée ; en conséquence il est interdit d'y introduire de la nourriture, des boissons, des cigarettes, du tabac, des articles pour fumeur, ainsi que des cosmétiques.
- La manipulation des produits radioactifs et la gestion des déchets font l'objet de consignes techniques particulières ; elles doivent être connues des intéressés auxquels il est recommandé d'éviter le port de bagues, de garder les ongles courts, et de retenir les cheveux par une coiffure appropriée.
- Tout incident ou anomalie doit être immédiatement signalé à la personne compétente en radioprotection et toutes mesures doivent être prises pour limiter sans délai l'extension d'une éventuelle contamination.

En cas d'incendie :

Arrêter la ventilation des locaux et appliquer les consignes générales d'incendie. L'intervention des pompiers n'est soumise à aucune restriction particulière, sauf le port d'un masque.

NOM ET ADRESSE DU MEDECIN DU TRAVAIL :

NOM DE LA PERSONNE COMPETENTE EN RADIOPROTECTION chargée de veiller à l'application du règlement dans la zone contrôlée :