

Gérard Galy – Marc Fraysse

Radiopharmacie et médicaments radiopharmaceutiques



Editions
TEC
& **DOC**

Lavoisier

Radiopharmacie et médicaments radiopharmaceutiques

Chez le même éditeur

Le préparateur en pharmacie : guide théorique et pratique

J.-M. Gazengel, A.-M. Orecchioni, 2^e édition, 2012

Mesure du rayonnement alpha

CETAMA, E. Ansoborlo, J. Aupiais, N. Baglan, 2012

Dosimétrie externe. Applications à la radioprotection

A. Faussot, 2011

Guide du bon usage du médicament

G. Bouvenot, C. Caulin, 2^e édition, 2011

Chimie analytique et équilibres ioniques

J.-L. Burgot, 2^e édition, 2011

Méthodes instrumentales d'analyse chimique et applications : méthodes chromatographiques, électrophorèses, méthodes spectrales et thermiques

G. Burgot, J.-L. Burgot, 3^e édition, 2011

Manuel pratique de radioprotection

D.-J. Gambini, R. Granier, 3^e édition, 2007

Dictionnaire pharmaceutique. Pharmacologie et chimie des médicaments

Y. Landry, Y. Rival, 2006

Radiopharmacie et médicaments radiopharmaceutiques

Docteur Gérard GALY

Docteur en pharmacie – Radiopharmacien – Diplôme d'études approfondies : Méthodes nucléaires en physique, chimie, biologie et médecine – Personne compétente en radioprotection – Praticien hospitalier honoraire au Centre hospitalier universitaire de Lyon (Hospices civils de Lyon) – Maître de conférences retraité de l'Université Claude Bernard de Lyon

Docteur Marc FRAYSSE

Docteur en pharmacie – Radiopharmacien – Diplôme d'études approfondies (DEA 3R) : Radioéléments, Rayonnement, Radiochimie – Personne compétente en radioprotection – Praticien hospitalier en pharmacie hospitalière au Centre hospitalier universitaire de Lyon Sud (Hospices civils de Lyon) – Maître de conférences à l'Institut national des sciences et techniques nucléaires (CEA/INSTN de Saclay)



Direction éditoriale : Emmanuel Leclerc
Édition : Elodie Lecoquerre
Couverture : Isabelle Godenèche
Fabrication : Estelle Perez
Composition : STDI, Lassay-les-Châteaux
Impression : EMD, Lassay-les-Châteaux

© LAVOISIER, 2012
ISBN : 978-2-7430-1443-8

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (20, rue des Grands Augustins, 75006 Paris), est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et, d'autre part, les analyses et courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (loi du 1^{er} juillet 1992 – art. L. 122-4 et L. 122-5 et Code pénal art. 425).

Remerciements

Ont apporté leur concours à la relecture et à la correction de ce livre :

Claire BOLOT, *Praticien hospitalier, Radiopharmacien, CHU Lyon*

Marie Dominique DESRUET, *Praticien hospitalier, Radiopharmacien, CHU Grenoble*

François HALLOUARD, *Interne en radiopharmacie, CHU Lyon*

Akli HAMMADI, *Professeur à l'Institut national des sciences et techniques nucléaires, CEA Saclay*

Catherine HARTHE, *Ingénieur en chef, Personne compétente en radioprotection, CHU Lyon*

Claire HOUZARD, *MCU-PH, Médecin nucléaire, CHU Lyon*

Marie Line INTILIA, *Directrice centre de formation C.F.P.P.H. de Lyon, IFCS Lyon*

Guillaume LOUBET, *Médecin nucléaire, CHI Fréjus-Saint Raphaël*

David MATANZA, *Assistant spécialiste, Radiopharmacien, CHU Lyon*

Véronique RAVEROT, *Pharmacien biologiste, Praticien hospitalier, CHU Lyon*

Nathalie RIZZO-PADOIN, *MCU-PH, Radiopharmacien, CHU Paris*

Mathieu TAFANI, *MCU-PH, Radiopharmacien, CHU Toulouse*

Les auteurs remercient vivement ces praticiens pour leur disponibilité et leurs observations pertinentes.

Préface

La médecine nucléaire est une spécialité fondée sur l'utilisation des rayonnements ionisants émis par une molécule contenant un radionucléide artificiel nommé radiotracer. Elle utilise l'administration de médicaments radiopharmaceutiques à des fins diagnostiques ou thérapeutiques. Discipline incontournable, cette spécialité médicale est avant tout une technique d'imagerie de la fonction qui continue de progresser malgré le développement des techniques non irradiantes. Son dynamisme au cours de ces dernières années est lié au développement conjoint de quatre axes de base : la recherche clinique, la radiochimie, la radiopharmacie et l'équipement d'imagerie.

La radiopharmacie est une discipline récente. Depuis le 8 décembre 1992, une molécule contenant un radiotracer et administrée à l'homme dans un but diagnostique ou thérapeutique est désignée sous le nom de médicament radiopharmaceutique. Sa gestion, sa préparation, son contrôle et sa dispensation doivent dès lors être placés sous la responsabilité d'un pharmacien ayant reçu une formation spécialisée. Les professionnels de la radiopharmacie obtiennent à l'issue de leur formation une double compétence, pharmaceutique et nucléaire.

En effet, compte tenu de leur risque potentiel sur l'être humain, les médicaments radiopharmaceutiques doivent satisfaire à la fois aux exigences de qualité pharmaceutique qui s'appliquent à tout médicament et aux exigences réglementaires permettant d'assurer la radioprotection des personnels et des patients.

Le défi est de taille car il s'agit de réaliser **un diagnostic de plus en plus fin et précoce**, et de **cibler précisément les interventions** vers les organes ou les tissus atteints. **L'attente des patients conduit à juste titre vers une demande de soin de qualité maximum tout en limitant les risques.** Relever ce défi nécessite non

seulement une mobilisation des chercheurs et des praticiens mais aussi la mise en place de formations hautement spécialisées tout au long de la vie professionnelle. Afin de répondre aux attentes des praticiens et des patients, ces formations doivent constamment évoluer en intégrant les dernières avancées scientifiques ainsi que les évolutions techniques et technologiques.

Dans le domaine de la radiopharmacie, l'évolution de la médecine nucléaire et précisément la rigueur ainsi que les compétences professionnelles qu'impose la dispensation du médicament radiopharmaceutique ont conduit les pouvoirs publics à adapter l'enseignement de cette spécialité pharmaceutique aux réalités et aux nécessités actuelles.

Le livre *Radiopharmacie et Médicaments radiopharmaceutiques* rédigé par Gérard Galy et Marc Fraysse arrive à un moment particulièrement opportun et s'inscrit tout à fait dans cette démarche. De par la qualité des données fournies et son niveau général, ce livre est un document pédagogique remarquable qui vient combler un vide. En effet, cet ouvrage est le premier à fournir une vue d'ensemble de la radiopharmacie et à exposer de manière approfondie certains de ses aspects. Professionnels de la radiopharmacie et pédagogues compétents, les auteurs ont tenu à ce que ce livre apporte au lecteur une information scientifique de haut niveau, mais aussi qu'il puisse l'aider à prendre certaines décisions pratiques.

Cet ouvrage présente les différents aspects de l'exercice de cette discipline, et plus particulièrement ce qui la différencie des autres activités de la pharmacie hospitalière. Par ailleurs, ce livre est étayé d'exemples relatifs à la gestion, à la préparation, au contrôle et à la pharmacovigilance de ces médicaments. En complément, les chapitres s'achèvent sur une partie regroupant des exercices et des études de cas. Ces derniers chapitres permettront au lecteur de réaliser son auto-évaluation et de mesurer ainsi sa progression.

Outre l'objectif de formation des étudiants (préparateurs en pharmacie, radiopharmaciens, radiochimistes, etc.), la lecture de ce livre pourra apporter un éclairage aux personnes désireuses de renforcer leurs connaissances dans ce domaine. Cet ouvrage de référence trouvera donc toute sa place non seulement dans les bibliothèques universitaires mais aussi dans les services hospitaliers, le monde industriel ainsi qu'auprès des autorités décisionnelles et d'inspection.

Transmettre un savoir, c'est amener l'apprenant à se passionner pour les connaissances qu'il va acquérir tout au long de sa vie universitaire puis professionnelle. À l'aide d'une pédagogie appropriée, seuls les hommes et les femmes de terrain peuvent relever ce défi et l'atteindre. Aussi je souhaiterai conclure en félicitant les auteurs de cet excellent livre.

Akli Hammadi

Professeur à l'Institut national des sciences et techniques nucléaires
Responsable du Programme nucléaire de santé et radioprotection à l'INSTN
Membre de l'Association européenne de médecine nucléaire

Préface

C'est pour moi un très agréable devoir que de présenter au lecteur l'ouvrage écrit par Gérard Galy et Marc Fraysse, *Radiopharmacie et Médicaments radiopharmaceutiques*.

Conçu à l'origine pour rassembler les données théoriques sur l'organisation, la conduite et la mise en œuvre des préparations des médicaments radiopharmaceutiques au programme de la formation des préparateurs en pharmacie hospitalière, ce livre a très largement dépassé son objectif initial.

En effet, les 14 chapitres articulés en 5 parties, rassemblent l'essentiel des connaissances actuelles concernant la radiopharmacie. Chaque chapitre est rédigé de façon simple mais précise, fort bien illustré de nombreux schémas et figures. On remarquera que des encarts « À retenir » permettent régulièrement de synthétiser les données essentielles à mémoriser pour l'élève ou l'étudiant.

La première partie regroupe les quatre chapitres voués aux notions fondamentales de physique nucléaire et de radioactivité, à la production des radionucléides, aux détecteurs et à la radiochimie. La deuxième partie concerne la radiobiologie, la radioprotection et l'essentiel de la réglementation relative à l'utilisation médicale des radionucléides. La troisième partie synthétise les principales applications diagnostiques, thérapeutiques et biologiques des médicaments radiopharmaceutiques. La quatrième partie décrit de façon exhaustive la radiopharmacie à l'hôpital au travers de sa conception, de son organisation et de ses diverses missions. Enfin, dans la cinquième et dernière partie, des exercices et des problèmes permettront à chacun d'évaluer son niveau de connaissances. À la suite de chacune de ces parties, une bibliographie mise à jour et moderne (on remarquera le nombre important de références webographiques) permet aisément de retrouver les articles ou revues les plus importants des chapitres traités.

Comme je le faisais observer plus haut, cet ouvrage sur la radiopharmacie très complet et très didactique, s'adresse à un public beaucoup plus large qu'initialement prévu. Par ses qualités pédagogiques et la somme d'informations qu'il renferme, il me semble qu'il deviendra nécessaire à tout acteur de cette discipline, qu'il soit radiopharmacien, interne en DESC de Radiopharmacie-Radiobiologie, étudiant hospitalo-universitaire ou bien sûr élève et préparateur en pharmacie hospitalière. En tant qu'enseignant, je remarque également que de nombreux chapitres concernent directement les étudiants de PACES (première année commune des études de santé) de par les thèmes abordés dans les première et deuxième parties de cet ouvrage, et que l'on retrouve dans l'UE3 (Organisation des appareils et des systèmes. Bases physiques des méthodes d'exploration-Aspects fonctionnels).

Au travers de cet ouvrage, Gérard Galy et Marc Fraysse ont réussi un pari ambitieux : celui de mettre à la disposition de la communauté radiopharmaceutique le premier livre en français consacré à cette discipline. C'était un manque qu'il fallait combler ; nos amis lyonnais l'ont parfaitement réalisé avec maîtrise et pertinence.

Cette parution tombe à point nommé, à un moment où la radiopharmacie en France finit de se structurer. Les enseignants du DESC de radiopharmacie et radiobiologie forment chaque année 15 à 20 jeunes radiopharmaciens. Dans la grande majorité des établissements de soins publics qui disposent d'un service de médecine nucléaire, une radiopharmacie fonctionne avec au moins un radiopharmacien senior. Tous les ans, plus de 400 nouveaux préparateurs en pharmacie hospitalière découvrent la radiopharmacie et nombreux sont ceux qui intègrent nos services. Notre société savante, la SoFRa, interlocuteur dorénavant reconnu par la communauté médicale et par les tutelles, s'implique fortement dans la formation, la diffusion d'informations pratiques et scientifiques, le développement de la recherche clinique et fondamentale autour des nouveaux médicaments radiopharmaceutiques.

C'est pourquoi, la Société française de radiopharmacie que j'ai l'honneur de présider, ne peut que se féliciter de la parution du livre de Gérard Galy et Marc Fraysse et œuvrer à sa diffusion la plus large possible.

Mathieu Tafani

Radiopharmacien

Maître de conférences des universités

Praticien hospitalier au CHU de Toulouse

Président de la SoFRa

Sigles et abréviations

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (voir ANSM)

AIEA : Agence internationale de l'énergie atomique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANDRA : Agence nationale pour la gestion des déchets radioactifs

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARS : Agence régionale de santé

ASN : Autorité de sûreté nucléaire

BPF : Bonnes pratiques de fabrication

BPP : Bonnes pratiques de préparation

BPPH : Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière

CCM : Chromatographie sur couche mince (TLC)

CDA : Couche de demi-atténuation

CEA : Commissariat à l'énergie atomique

CERN : Centre européen de recherche nucléaire

CHSCT : Comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail

CIPR : Commission internationale de protection radiologique

CLHP : Chromatographie liquide haute performance (ou haute pression)

CSP : Code de la santé publique

DASRI : Déchets d'activités de soins à risques infectieux

- DM : Dispositifs médicaux
dpm : Désintégration par minute
dps : Désintégration par seconde
EANM : *European Association of Nuclear Medicine*
EMA : *European Medicines Agency*
HAS : Haute autorité de santé
IRSN : Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire
ITLC : *Instant Thin Layer Chromatography*
LAI : Limite annuelle d'incorporation
LDCA : Limite dérivée de concentration dans l'air
LNHB : Laboratoire national Henri Becquerel
MDS : Médicaments dérivés du sang
MER : Manipulateur en électroradiologie médicale
MRP : Médicament radiopharmaceutique
OMS : Organisation mondiale de la santé
PCR : Personne compétente en radioprotection
PM : Photomultiplicateur d'électrons
PRC : Pureté radiochimique
PSM : Poste de sécurité microbiologique
PUI : Pharmacie à usage intérieur
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
R_f : Rapport frontal en chromatographie
SOFRA : Société française de radiopharmacie
SPECT : *Single Photon Emission Computed Tomography* (photons γ)
SPECT-CT : *Single Photon Emission Computed Tomography* (photons γ) –
Computed Tomography (photons X)
Tc-R : Technétium réduit hydrolysé sous forme colloïdale
TEMP : Tomographie par émission monophotonique (SPECT)
TEP : Tomographie par émissions de positons (PET)
THT : Très haute tension
TLC : *Thin Layer Chromatography* (CCM)
ZAC : Zone d'atmosphère contrôlée

Table des matières

Introduction	1
--------------------	---

Partie 1

Théorie et notions fondamentales

Chapitre 1

Bases physiques et radioactivité

1. Les particules élémentaires	7
1.1. Dimensions.....	7
1.2. Les particules élémentaires.....	7
2. Composition du noyau atomique	8
2.1. Nucléons.....	8
2.2. Définition d'un nucléide	9
2.3. Représentation symbolique d'un nucléide	10
2.4. Dimension du noyau atomique	10
2.4.1. Rayon nucléaire	10
2.4.2. Masse volumique nucléaire.....	10
2.4.3. Unité de masse atomique	11
2.5. Défaut de masse et énergie de liaison.....	11
2.5.1. Défaut de masse	11
2.5.2. Énergie totale de liaison nucléaire.....	12
2.5.3. Énergie moyenne de liaison par nucléon.....	12
2.6. Stabilité nucléaire.....	14
2.6.1. Définition	14

2.6.2. Diagramme de la stabilité.....	15
2.6.3. Vallée de la stabilité.....	15
3. Nucléides instables et radioactivité.....	16
3.1. Radioactivité.....	16
3.1.1. Définition.....	16
3.1.2. Historique.....	17
3.2. Transformations radioactives.....	17
3.2.1. Lois de conservation.....	17
3.2.2. Transformations isobariques.....	17
3.2.3. Transformations par partition.....	26
3.2.4. Transformations isomériques.....	27
4. Décroissance radioactive.....	29
4.1. Constante radioactive.....	29
4.2. Loi de décroissance.....	30
4.3. Période radioactive (période physique).....	31
4.4. Notion d'activité.....	32
4.5. Filiations radioactives.....	33
5. Radioactivité et rayonnements.....	33
5.1. Le rayonnement α	33
5.1.1. Principales caractéristiques.....	33
5.1.2. Spectre énergétique.....	34
5.1.3. Interaction des particules α avec la matière.....	35
5.2. Le rayonnement β	36
5.2.1. Principales caractéristiques.....	36
5.2.2. Spectre énergétique.....	36
5.2.3. Interaction des particules β avec la matière.....	37
5.3. Le rayonnement γ	39
5.3.1. Principales caractéristiques.....	39
5.3.2. Spectre énergétique.....	39
5.3.3. Interaction des photons γ avec la matière.....	40
6. Radioactivité naturelle.....	42
6.1. Importance de la radioactivité naturelle.....	42
6.2. Filiations radioactives naturelles.....	42
6.3. Radionucléides de très longue période.....	43
6.4. Radioactivité atmosphérique.....	43

Chapitre 2

Production des radionucléides artificiels

1. Les réacteurs nucléaires.....	45
1.1. Les neutrons thermiques.....	47
1.2. Les neutrons rapides.....	47
2. Les produits de cyclotron.....	48
3. Les produits de fission de l'uranium 235.....	50
4. Les générateurs d'isotopes à vie courte.....	50
4.1. Principe.....	50
4.2. Le générateur ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$	51
4.2.1. Filiation radioactive.....	51

4.2.2. Schéma de principe du générateur ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$	52
4.2.3. Activité dans la colonne du générateur ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$	53
4.2.4. Élu­tion du générateur ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$	55
4.2.5. Utilisation rationnelle d'un générateur ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$	59
4.2.6. Problèmes d'élu­tion	62
4.3. Le générateur ^{81}Rb - $^{81\text{m}}\text{Kr}$	63
4.3.1. Filiation radioactive.....	64
4.3.2. Présentation du générateur ^{81}Rb - $^{81\text{m}}\text{Kr}$	65
4.3.3. Utilisation du générateur ^{81}Rb - $^{81\text{m}}\text{Kr}$	66
4.4. Le générateur ^{82}Sr - ^{82}Rb	66
4.4.1. Filiation radioactive.....	66
4.4.2. Présentation et utilisation du générateur ^{82}Sr - ^{82}Rb	67
4.5. Le générateur ^{68}Ge - ^{68}Ga	67
4.5.1. Filiation radioactive.....	67
4.5.2. Présentation et utilisation du générateur ^{68}Ge - ^{68}Ga	68
4.6. Le générateur ^{90}Sr - $^{90\text{Y}}$	68
4.6.1. Filiation radioactive.....	69
4.6.2. Présentation et utilisation du générateur ^{90}Sr - $^{90\text{Y}}$	69

Chapitre 3

Détecteurs et appareils de mesure

1. Généralités	71
1.1. Le mouvement propre (<i>background</i>).....	71
1.2. Temps mort et pertes de comptage	71
2. L'activimètre.....	72
2.1. Principe – Appareillage.....	72
2.2. Domaine d'utilisation.....	74
2.3. Paramètres influençant les mesurages.....	75
2.3.1. Nature du rayonnement	75
2.3.2. Nature et pression du gaz.....	75
2.3.3. Tension de polarisation	75
2.3.4. Porte-échantillon	75
2.3.5. Conditionnement	75
2.3.6. Blindage de l'activimètre et environnement	75
2.3.7. Facteur de géométrie	75
2.4. Étalonnage.....	76
2.5. Ré-étalonnage	76
2.5.1. Variation de volumes	76
2.5.2. Conteneurs différents	76
2.5.3. Blindages différents	77
2.6. Contrôle de qualité interne.....	77
2.6.1. Le mouvement propre (<i>background</i>)	77
2.6.2. Zéro électronique	78
2.6.3. Tension de polarisation.....	78
2.6.4. Courant de polarisation (<i>bias current</i>)	79
2.6.5. Fidélité (stabilité au cours du temps ou constance)	79

2.6.6. Volume d'isosensibilité (test de géométrie)	79
2.6.7. Test de linéarité	80
2.6.8. Cohérence entre les différents affichages	81
2.6.9. Reproductibilité	81
2.7. Contrôle de qualité externe	82
2.8. Recommandations et précautions d'emploi	83
3. Le détecteur NaI(Tl)	85
3.1. Présentation du détecteur NaI(Tl)	85
3.2. Interactions des photons X et γ avec le détecteur NaI(Tl)	86
3.3. Efficacité de détection	89
3.4. Rendement de comptage	89
3.5. Résolution en énergie	90
3.6. Calibration en énergie	91
4. Les détecteurs à semi-conducteurs	92
5. Contrôle de qualité des spectromètres γ	94
5.1. Vérification de la haute tension (THT)	94
5.2. Mesure du mouvement propre	94
5.3. Mesure de la constance (fidélité)	95
5.4. Contrôle de la calibration en énergie	96
5.5. Résolution en énergie	96
6. Appareils de contrôle et de radioprotection	97
6.1. Babyline et polyradiamètre	97
6.2. Radiochromatographe	98
6.3. Spectromètres portables	100
6.4. Contaminamètre	100
6.5. Détecteurs mains pieds	101
6.6. Films dosimètres	101
6.7. Dosimètres thermoluminescents (DTL)	102
6.8. La dosimétrie opérationnelle	102
6.9. Les portiques en sortie des hôpitaux et entrée des déchetteries	103
7. Assurance qualité des appareils de mesure	104

Chapitre 4

Radiochimie

1. Choix des radionucléides	105
1.1. Radionucléides et diagnostic	105
1.1.1. Les radionucléides utilisés en imagerie médicale	105
1.1.2. Les autres radionucléides utilisés en diagnostic	106
1.2. Radionucléides et thérapie	106
2. Choix du ligand à marquer	108
3. Marquage des médicaments radiopharmaceutiques	109
4. Réactions d'oxydo-réduction	109
5. Chimie du technétium	111
5.1. Synthèse directe des complexes technétiés	112
5.1.1. ^{99m}Tc -HMPAO ou ^{99m}Tc -examétazime	113
5.1.2. ^{99m}Tc -téetrofosmine	114

5.1.3.	^{99m}Tc -MAG 3	114
5.1.4.	^{99m}Tc -HMDP	115
5.2.	Synthèse indirecte des complexes technétiés	115
5.2.1.	^{99m}Tc -sestamibi	115
5.2.2.	^{99m}Tc -L,L-ECD	116
6.	Chimie d'autres métaux (indium, lutétium, samarium, yttrium...).....	117
6.1.	^{111}In -DTPA.....	117
6.2.	^{111}In -oxinate	118
6.3.	Complexes métalliques avec le DTPA et les chélates macrocycliques	118
7.	Chimie de l'iode	119
7.1.	Marquage par substitution électrophile.....	119
7.1.1.	Oxydation électrolytique	120
7.1.2.	Oxydation enzymatique	120
7.2.	Marquage par substitution nucléophile	121
7.2.1.	Réactions d'échange d'halogènes dans les composés aliphatiques	121
7.2.2.	Réactions d'échange d'halogènes des composés aromatiques	121
8.	Chimie du fluor	121

Partie 2

Radiobiologie et radioprotection

Chapitre 5

Effets biologiques des rayonnements ionisants

1.	Interactions des rayonnements avec la matière	125
2.	Réactions radiochimiques et phénomène de radiolyse	127
2.1.	Radiolyse de l'eau.....	127
2.2.	Autres phénomènes de radiolyse	128
3.	Effets moléculaires.....	129
4.	Domages cellulaires.....	130
4.1.	Mort cellulaire	130
4.2.	Facteurs de sensibilité cellulaire	131
4.2.1.	La cellule (selon la loi de Bergonié et Tribondeaux)	131
4.2.2.	Débit de dose et fractionnement	131
4.2.3.	Type de rayonnement – Efficacité biologique relative	132
4.2.4.	Environnement cellulaire	132
5.	Les effets tissulaires	133
6.	Effets pathologiques des rayonnements ionisants chez l'homme.....	133
6.1.	Les effets déterministes ou non stochastiques (obligatoires).....	135
6.1.1.	Irradiation aiguë.....	135
6.1.2.	Irradiation chronique	137
6.2.	Les effets non déterministes ou stochastiques (aléatoires)	137
6.2.1.	Risques de cancers	139
6.2.2.	Risques génétiques	140
7.	Quelques valeurs repères	142
7.1.	Au niveau de l'exposition	142

7.1.1. Exposition naturelle moyenne annuelle en France	142
7.1.2. Quelques valeurs comparatives d'expositions courantes.....	143
7.2. Au niveau de la contamination	143
7.2.1. Radioactivité naturelle	143
7.2.2. Toxicité et activité des radionucléides	144
7.3. Variation de l'exposition d'un individu lors d'une contamination à l'iode radioactif.....	145

Chapitre 6

Radioprotection

1. Principes fondamentaux.....	147
2. Unités et grandeurs physiques	148
2.1. Unité d'activité physique	148
2.2. Unités et grandeurs utilisées en radioprotection.....	148
2.2.1. La dose absorbée	149
2.2.2. La dose équivalente.....	149
2.2.3. La dose équivalente engagée	150
2.2.4. La dose efficace	151
2.2.5. La dose efficace engagée.....	153
3. Exposition et contamination	153
3.1. Exposition externe.....	154
3.2. Exposition interne	154
3.3. Période effective	155
4. Moyens de radioprotection.....	157
4.1. Protection contre l'exposition externe (irradiation)	157
4.1.1. Influence de la distance	157
4.1.2. Influence des écrans	161
4.1.3. Influence du temps.....	164
4.2. Protection contre la contamination	165
4.2.1. Protection contre la contamination de l'environnement	165
4.2.2. Protection contre la contamination corporelle	165
4.2.3. Radioprotection des patients.....	166
5. Limites d'exposition	167
5.1. Limites d'exposition pour le public	167
5.2. Limites d'exposition pour les travailleurs exposés aux rayonnements ionisants.....	168
5.3. Dose efficace engagée par unité d'incorporation (DPUI).....	169
6. Suivi du personnel	170
6.1. Exposition externe.....	170
6.1.1. Surveillance passive ou dosimétrie passive	170
6.1.2. Surveillance active ou dosimétrie opérationnelle	170
6.2. Exposition interne	171
7. Classification des zones de travail	172
7.1. Zones à accès réglementé	172
7.2. Zonage des installations	172
8. Conduites à tenir en cas d'accidents radiologiques.....	173
8.1. Origines des accidents et plans de prévention	173

8.2. Conduite à tenir en cas d'irradiation externe d'une personne	175
8.3. Conduite à tenir en cas de contamination d'une personne	175
8.3.1. Cas d'une contamination externe	175
8.3.2. Cas d'une contamination interne	176
8.4. Conduite à tenir en cas de contamination du matériel ou des locaux	178
9. Organisation de la radioprotection et transport des matières radioactives	179
9.1. Au niveau international	179
9.1.1. Organisations internationales non gouvernementales	179
9.1.2. Organisations internationales gouvernementales	180
9.2. Au niveau national	181
9.2.1. Les principaux organismes nationaux	181
9.2.2. Organisation au sein des établissements de santé	183
9.3. La réglementation des transports	185
9.3.1. Transport routier des matières dangereuses	185
9.3.2. Les différents types de colis	186
9.3.3. Les règles d'étiquetage	187
9.3.4. Cas des générateurs ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$	188
10. Gestion des déchets radioactifs	189
10.1. Généralités	189
10.2. Différents types de déchets	190
10.2.1. Produits chimiques	190
10.2.2. Produits à risques infectieux	193
10.2.3. Produits radioactifs	195
10.3. Gestion des déchets radioactifs hospitaliers	196
10.3.1. Principe de gestion	196
10.3.2. Gestion des déchets solides	197
10.3.3. Gestion des déchets liquides	199
10.3.4. Gestion des déchets gazeux	200
10.3.5. Gestion des déchets « diffus »	201
10.3.6. Gestion des sources scellées hors d'usage ou périmées	201
10.4. Organisation pratique	202
10.4.1. Locaux	202
10.4.2. Matériels	203
10.4.3. Les différentes étapes dans la gestion des déchets	203
10.4.4. Cas des déchets « multirisques »	204

Chapitre 7

Règlementation relative à l'utilisation des radionucléides par les personnels de santé

1. Radionucléides et Code de la santé publique	208
1.1. Rayonnements ionisants	208
1.2. Mesures générales de protection de la population contre les rayonnements ionisants	209
1.3. Régime des autorisations et déclarations	210
1.4. Acquisition, distribution, importation, exportation, cession, reprise et élimination des sources radioactives	212

1.5. Protection des personnes exposées à des rayonnements ionisants à des fins médicales ou médico-légales	212
1.6. Situation d'urgence radiologique et d'exposition durable aux rayonnements ionisants	214
1.7. Contrôle	215
1.8. Homologation des décisions techniques de l'Autorité de sûreté nucléaire ...	216
2. Radionucléides et Code du travail	217
2.1. Femmes enceintes, venant d'accoucher ou allaitant – Travaux exposant aux rayonnements ionisants	217
2.2. Jeunes travailleurs – Travaux interdits	218
2.3. Prévention des risques d'exposition aux rayonnements ionisants	219
2.3.1. Principes et dispositions d'application	219
2.3.2. Aménagement technique des locaux de travail	220
2.3.3. Condition d'emploi et de suivi des travailleurs exposés	222
2.3.4. Surveillance médicale	223
2.3.5. Situations anormales de travail	223
2.4. Organisation de la radioprotection	224

Partie 3

Domaines d'application des médicaments radiopharmaceutiques

Chapitre 8

Médicaments radiopharmaceutiques et diagnostic

1. Les maladies ostéo-articulaires	234
1.1. ^{99m}Tc -HMDP	234
1.2. ^{99m}Tc -MDP	238
1.3. ^{18}F -NaF	238
2. Pathologies pulmonaires	239
2.1. Perfusion pulmonaire – ^{99m}Tc -MAA	239
2.2. Ventilation pulmonaire	241
2.2.1. ^{81m}Kr gaz	241
2.2.2. ^{99m}Tc -aérosol	243
3. Traceurs cérébraux	244
3.1. ^{99m}Tc -HMPAO	244
3.2. ^{99m}Tc -bicisate	246
3.3. ^{123}I -ioflupane	248
4. Pathologies cardiaques	250
4.1. ^{99m}Tc -MIBI	250
4.2. ^{99m}Tc -tétofosmine	253
4.3. ^{82}Rb -rubidium	254
4.4. ^{201}Tl -thallium	255
5. Pathologies endocriniennes	257
5.1. Thyroïde	257
5.1.1. ^{99m}Tc -pertechnéate de sodium	257
5.1.2. ^{123}I -iodure de sodium	259

5.2. Parathyroïdes.....	260
5.3. Tissu adrénérgeique – ^{123}I -MIBG	261
5.4. Corticosurrénale – ^{131}I 6-iodométhylnorcholestérol	262
6. Néphrologie et urologie.....	264
6.1. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA	264
6.2. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA	266
6.3. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG 3	267
7. Foie et sphère gastro-intestinale	267
7.1. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -colloïdes	267
7.2. Érythrocytes marqués.....	269
8. Infections et syndromes inflammatoires	270
8.1. ^{67}Ga -citrate de gallium	270
8.2. Leucocytes marqués	272
9. Oncologie	273
9.1. ^{18}F -FDG.....	273
9.2. ^{111}In -pentéthréotide	275
9.3. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -nanocolloïdes d'albumine humaine	276

Chapitre 9

Médicaments radiopharmaceutiques et thérapie

1. Les synoviorthèses.....	279
2. Thérapie à l'iodure de sodium ^{131}I	282
3. Thérapie à ^{131}I -MIBG.....	286
4. Radiothérapie métabolique des métastases osseuses douloureuses.....	288
5. Radiothérapie interne vectorisée (RIV) ^{90}Y -ibritumomab tiuxétan.....	291

Chapitre 10

Médicaments radiopharmaceutiques et explorations biologiques

1. Détermination radio-isotopique du volume sanguin.....	295
1.1. Mesure du volume globulaire	296
1.1.1. Principe de la mesure	296
1.1.2. Consignes pour le patient.....	296
1.1.3. Résultats.....	297
1.2. Mesure du volume plasmatique.....	297
1.2.1. Consignes pour le patient.....	298
1.2.2. Résultats.....	298
2. Mesure de la durée de vie des plaquettes	298
2.1. Principe de la mesure	298
2.2. Consignes pour le patient.....	299
2.3. Résultats.....	299
3. Mesure du débit de filtration glomérulaire par injection de ^{51}Cr -EDTA.....	299
3.1. Principe de la mesure	299
3.2. Consignes pour le patient.....	300
3.3. Résultats.....	300

4. Mesure de la durée de vie des hématies	301
4.1. Principe de la mesure	301
4.2. Consignes pour le patient.....	301
4.3. Résultats.....	301
5. Recherche et quantification dans les selles d'une hémorragie digestive.....	302
5.1. Principe de la mesure	302
5.2. Consignes pour le patient.....	302
5.3. Résultats.....	302

Partie 4

La radiopharmacie à l'hôpital

Chapitre 11

Installation, organisation et conception d'une radiopharmacie

1. Installation et organisation d'une radiopharmacie	307
2. Locaux et personnel.....	310
2.1. Conception générale et aménagements spécifiques pour la manipulation des radionucléides.....	310
2.1.1. Locaux	311
2.1.2. Équipements	312
2.2. Descriptif des locaux et équipements d'une radiopharmacie	313
2.2.1. Local de livraison des colis	313
2.2.2. Local de préparation des médicaments radiopharmaceutiques.....	313
2.2.3. Local de contrôle de qualité	319
2.2.4. Local de stockage des déchets	319
2.2.5. Locaux administratifs (bureaux, local destiné à la documentation...).	320
2.2.6. Local de repos	320
2.3. Personnel	321

Chapitre 12

Fonctionnement de la radiopharmacie à l'hôpital

1. Les missions radiopharmaceutiques	323
1.1. Approvisionnement et gestion des MRP.....	324
1.2. Préparation des MRP.....	326
1.2.1. Médicaments radiopharmaceutiques prêts à l'emploi.....	331
1.2.2. Préparations réalisées à partir de trousse et précurseurs	332
1.2.3. Préparations réalisées à partir de cellules sanguines	333
1.3. Contrôles de qualité des MRP.....	340
1.3.1. Contrôles à réception	341
1.3.2. Aspect.....	341
1.3.3. Mesure de l'activité	342
1.3.4. Mesure du pH	342
1.3.5. Identification du radionucléide.....	342

1.3.6. Pureté radiochimique (PRC)	343
1.3.7. Pureté radionucléidique (PRN)	350
1.3.8. Pureté chimique.....	350
1.3.9. Stérilité	351
1.3.10. Pyrogènes et endotoxines bactériennes	352
1.4. Dispensation des MRP et circuit du médicament	353
1.4.1. La prescription	355
1.4.2. La dispensation	357
1.4.3. Le transport du médicament radiopharmaceutique	358
1.4.4. Administration des MRP.....	359
2. Autres missions associées à l'activité radiopharmacie.....	362
2.1. Pharmacovigilance	362
2.2. Matéiovigilance.....	364
2.3. Radiovigilance-radioprotection.....	366
2.4. Hygiène.....	368

Partie 5

Illustrations et exercices d'application

Chapitre 13

Exercices d'application corrigés

1. Exercices	375
1.1. Radioactivité	375
1.2. Préparations radiopharmaceutiques.....	379
1.3. Contrôles de qualité.....	385
1.4. Radioprotection.....	387
2. Corrigés	390
2.1. Radioactivité	390
2.2. Préparations radiopharmaceutiques.....	393
2.3. Contrôles de qualité.....	399
2.4. Radioprotection.....	400

Chapitre 14

Cas et problèmes résolus	405
--------------------------------	-----

Annexes

Annexe I. Tables de décroissance.....	416
Annexe II. Textes relatifs au diplôme de préparateur en pharmacie hospitalière	425
Index	433

Radiopharmacie et médicaments radiopharmaceutiques

Docteur en pharmacie et radiopharmacien, **Gérard Galy** est praticien hospitalier honoraire au centre hospitalier universitaire de Lyon (hospices civils de Lyon). Titulaire d'un DEA Méthodes nucléaires en physique, chimie, biologie et médecine, il fut également maître de conférences à l'université Claude Bernard de Lyon.

Docteur en pharmacie et radiopharmacien, **Marc Fraysse** est praticien hospitalier en pharmacie hospitalière au centre hospitalier universitaire de Lyon (hospices civils de Lyon). Titulaire d'un DEA Radioéléments, rayonnements, radiochimie, il est également maître de conférences à l'Institut national des sciences et techniques nucléaires de Saclay (CEA/INSTN).

Conditionné par la nature des produits manipulés et leur risque potentiel sur la santé, l'exercice de la radiopharmacie est soumis aux exigences de qualité pharmaceutique qui s'appliquent à tout médicament mais aussi aux exigences réglementaires liées à la radioprotection des personnels et des patients.

Véritable ouvrage de référence, **Radiopharmacie et médicaments radiopharmaceutiques** rassemble toutes les connaissances théoriques et pratiques nécessaires au radiopharmacien en charge de la gestion, de la préparation, du contrôle et de la délivrance des médicaments radiopharmaceutiques. Il présente les bases scientifiques, réglementaires et techniques, de mise en œuvre de la radiopharmacie en milieu hospitalier et aborde :

- les théories et notions fondamentales de physique nucléaire et de radioactivité : production des radionucléides artificiels, détecteurs et appareils de mesure, radiochimie ;
- la radiobiologie et la radioprotection : effets biologiques des rayonnements ionisants, radioprotection, réglementation relative à l'utilisation des radionucléides par les personnels de santé ;
- les domaines d'application des médicaments radiopharmaceutiques : diagnostic, thérapie, explorations biologiques ;
- la gestion de la radiopharmacie à l'hôpital : conception, installation, organisation et fonctionnement.

Enrichi de nombreux schémas, tableaux et encadrés, cet ouvrage complet et didactique propose également des exercices d'application et des problèmes corrigés issus de la pratique professionnelle.

Destiné aux radiopharmaciens et aux préparateurs en pharmacie hospitalière, en formation et en exercice, cet ouvrage intéressera également tous les professionnels de santé des services de médecine nucléaire, les acteurs de la recherche et de l'industrie pharmaceutique ainsi que les instances décisionnelles et d'inspection. Par ailleurs, les chapitres consacrés à la radioactivité, la radioprotection et la radiobiologie seront utiles à l'ensemble des personnes désireuses d'acquérir les connaissances de base sur le nucléaire et les risques associés.

www.lavoisier.fr



978-2-7430-1443-8