

# D O S S I E R

d u C N H I M

Revue d'évaluation sur le médicament

Novembre-Décembre 2005, XXVI, 4-5

É  
v  
a  
l  
u  
a  
t  
i  
o  
n

## Médicaments radiopharmaceutiques : utilisation pratique

2ème édition

Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament



ISSN 0223.5242

# S o m m a i r e



## Dossier du CNHIM

2005 Tome XXVI, 4-5

Le CNHIM est une association indépendante à but non lucratif (loi 1901) dont la vocation est de dispenser une information rigoureuse et scientifique sur le médicament.

Tous les articles publiés dans Dossier sont le fruit d'un travail collectif, sur le fond et sur la forme, entre les rédacteurs-signataires, le comité de rédaction, et la rédaction du CNHIM d'une part, le comité de lecture et certains experts, spécialistes du sujet traité, d'autre part. Sur chaque sujet, Dossier du CNHIM ne publie donc pas les opinions de tel ou tel, mais réalise une analyse scientifique critique, la plus objective possible. Malgré tout le soin apporté à l'élaboration de Dossier du CNHIM, une erreur peut se glisser dans les informations diffusées. Les lecteurs doivent donc conserver la plus grande vigilance dans l'exploitation des données à leur disposition.

**Directeur de la Publication :** J.F. Latour

### Rédaction

**Rédactrice en chef :** Marie Caroline Husson

**Secrétaire de rédaction :** Christian Fréville

**Comité de rédaction :** Dominique Dardelle (Suresnes), Bérandère Gruwez (Paris), Albert Darque (Marseille), Isabelle Jolivet (Paris), Véronique Lecante (Paris), Nathalie Leguyader (Paris), Bernard Sarrut (Paris).

**Comité de lecture :** C. Advenier (Versailles), P. Assayag (Paris), A. Baumelou (Paris), P. Beauflis (Paris), C. Buffet (Bicêtre), D. Brossard (Saint-Germain en Laye), D. Cabrol (Paris), A. Certain (Paris), J.M. Extra (Paris), P. Faure (Paris), M. Feuillade de Chauvin (Paris), C. Guérin (Paris), P.M. Girard (Paris), Samuel Limat (Besançon), P. Maire (Lyon), C. Montagnier-Pétrissans (Paris), M. Ollagnier (St Etienne), B. Quinet (Paris), E. Singlas (Paris), G. Vedel (Paris), J.M. Vetel (Le Mans), T. Vial (Lyon).

Rythme de parution : 4 numéros par an  
N° ISSN 0223.5242.

N° de commission paritaire : G 82049

**IMPRESSION :** ESE - Zone industrielle,

### CENTRE NATIONAL HOSPITALIER D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT (CNHIM)

Hôpital de Bicêtre - 78, rue du Général Leclerc  
94272 Le Kremlin Bicêtre cedex - B.P. 11  
Tél : 01 46 58 07 16 - Fax : 01 46 72 94 56  
Mél : secretariatcnhim@wanadoo.fr

**Président :** J.F. Latour

**Président fondateur :** A. Mangeot +

**Secrétariat-Abonnement :** H Yahia

**Conseil d'Administration :** Ph. Arnaud (Rouen), F. Ballereau (Nantes), J.E. Bazin (Clermont Ferrand), M. Bourin (Nantes), E. Boury (Lomme), B. Certain (Paris), F. Chast (Paris), B. Dieu (Rouen), E. Dufay (Lunéville), R. Farinotti (Paris), B. Fervers (Lyon), JE Fontan (Bondy), L. Geffroy (Paris), A. Graftieux (Châlons en Champagne), J. Grassin (Tours), D. Goeury (Paris), C. Guerin (Paris), J.F. Latour (Lyon), G. Le Pallec (Paris), Ph. Lechat (Paris), M. Leduff (Rennes), AM Liebbe (Compiègne), E. Papy (Paris), J.L. Prugnaud (Paris), P. Queneau (St Etienne), S. Robert Piessard (Nantes), M. Torck (Lille), A. Vanneau (Paris), Th. Vial (Lyon), M.C. Woronoff-Lemsi (Besançon).

## Echos du CNHIM

Marie Caroline Husson

3

## Médicaments radiopharmaceutiques : utilisation pratique, 2<sup>ème</sup> édition

### Présentation générale du Dossier du CNHIM

4

### Éditorial

6

### Glossaire - Abréviations, symboles, sigles

7

### 1<sup>ère</sup> partie : Généralités

14

#### Cadre juridique

15

- Cadre juridique relatif au médicament
- Cadre juridique relatif aux médicaments dérivés du sang (MDS)
- Cadre juridique relatif aux médicaments radiopharmaceutiques expérimentaux
- Cadre juridique relatif aux radionucléides
- Compétences du pharmacien

#### Quelques notions de physique nucléaire

17

- Constitution de l'atome
- Différents types de désintégration radioactive
- Rayonnements émis au cours des transitions radioactives
- Interactions des rayonnements avec la matière
- Cinétique des transformations radioactives
- Unité d'énergie des rayonnements
- Unités d'activité

#### Préparations radiopharmaceutiques

20

- Principe de marquage
- Obtention et présentation des matières premières
- Cas particulier des troussees marquées au <sup>99m</sup>Tc
- Recommandations pratiques

#### Contrôles de qualité des médicaments et préparations radiopharmaceutiques

22

- Généralités
- Contrôles physiques
- Contrôles chimiques
- Contrôles biologiques
- Contrôles galéniques
- Cas particulier du marquage des éléments figurés du sang
- En pratique courante

#### Critères de choix d'un médicament radiopharmaceutique

24

- Critères de choix liés au radionucléide
- Critères de choix liés à la molécule vectrice et au médicament radiopharmaceutique

#### Pharmacovigilance

25

- Généralités
- Effets indésirables
- Interactions médicamenteuses
- En pratique

#### Radioprotection

26

- Place de la médecine nucléaire parmi les sources d'exposition aux rayonnements ionisants
- Effets biologiques des rayonnements ionisants
- Nature des risques liés à l'utilisation des rayonnements ionisants en médecine nucléaire
- Grandeurs utilisées en radioprotection
- Radioprotection du personnel de médecine nucléaire
- Radioprotection du patient en médecine nucléaire
- Radioprotection de l'environnement en médecine nucléaire
- Conduite à tenir en cas d'accident



Dossier du CNHIM  
participe à l'ISDB,  
réseau international  
de revues indépen-  
dantes de formation  
thérapeutique.

Le CNHIM a la propriété des textes publiés dans ce numéro et se réserve tous les droits de reproduction (même partielle), d'adaptation, de traduction, pour tous les pays et par quelque procédé que ce soit (loi du 11 mars 1957, art. 40 et 41 du Code Pénal art. 425). Les articles de Dossier du CNHIM sont indexés dans biblioph.

## 2ème partie : Monographies

## Monographie type 38

## 1. Trousses et médicaments radiopharmaceutiques à usage diagnostique 41

Différents types d'explorations diagnostiques	42
Acide dimercaptosuccinique	46
Acide diphosphonopropanedicarboxylique (DPD)	49
Albumine humaine	52
Albumine humaine- <sup>125</sup> I	54
Bétiatide	56
Bicisate	59
Chrome 51 (édétate)	62
Cyanocobalamine- <sup>57</sup> Co	64
Dépréotide	66
Etain colloïdal	69
Etain stanneux	71
Examétazime	73
18 Fludésoxyglucose	76
Gallium 67 (citrate)	79
Iobenguane- <sup>123</sup> I	81
Iobenguane- <sup>131</sup> I	83
Iode 123 (iodure de sodium)	85
Iode 131 (iodure de sodium)	88
Iodohippurate de sodium <sup>131</sup> I	91
6-Iodométhylnorcholestérol- <sup>131</sup> I	93
Ioflupane- <sup>123</sup> I	95
Macroagrégats d'albumine humaine	97
Mébrofénine	100
Médronate	103
Nanocolloïdes d'albumine humaine	106
Oxidronate	109
Pentétate	112
Pentétate- <sup>111</sup> In	115
Pentétréotide + Indium 111 chlorure	117
Pertechnétate <sup>99m</sup> Tc de sodium	120
Phytate	123
Pyrophosphate d'étain	125
Sestamibi	127
Sulesomab	130
Sulfure de rhénium colloïdal (nanocolloïdes)	132
Tétrofosmin	135
Thallium 201 (chlorure)	138
Xénon 133	140

## 2. Trousses et médicaments radiopharmaceutiques à usage thérapeutique 142

Erbium 169 (citrate colloïdal)	143
Ibritumomab tiuxétan	145
Iode 131 (iodure de sodium)	149
Lipiodol- <sup>131</sup> I	153
Phosphore 32 (phosphate sodique)	156
Rhénium 186 (sulfure colloïdal)	158

Samarium 153 (lexidronam)	160
Strontium 89 (chlorure)	163
Yttrium 90 (citrate colloïdal)	165
Yttrium 90 (silicate colloïdal)	167

## 3. Générateurs et nébuliseurs 170

Générateur de rubidium 81 / krypton 81m	171
Générateur de molybdène 99 / technétium 99m	173
Nébuliseurs pour études pulmonaires isotopiques (Technégas®, Venticis II®)	176

## 4. Précurseurs 179

Chrome 51 (chromate de sodium)	180
Indium 111 (chlorure)	181
Indium 111 (oxinate)	182
Iode 123 (iodure de sodium)	183
Yttrium 90 (chlorure)	184

## 5. Marquages cellulaires isotopiques 185

Érythrocytes marqués	186
Leucocytes (ou polynucléaires) marqués	192
Thrombocytes marqués	196

## Annexes

1. Correspondances des grandeurs d'activité et de radioprotection	200
2. Tableau des radionucléides	200
3. Tables de décroissance des radionucléides	201
4. Formules chimiques avant et après marquage	204
5. Listes des équivalences	207
6. Conservation et stabilité des trousse et des préparations radiopharmaceutiques	218
7. Facteur multiplicatif de <b>posologie</b> chez l'enfant	220
8. Médicaments susceptibles de modifier la fixation thyroïdienne de l'iode	221
9. Traitements pouvant être utilisés pour le blocage de la thyroïde	222
10. Fiche de déclaration d'effet indésirable attribué à un médicament radiopharmaceutique	223
11. Fiche de déclaration d'anomalie d'un produit radiopharmaceutique	224
12. Schéma du générateur de <sup>99</sup> Mo/ <sup>99m</sup> Tc (CIS bio international)	225
13. Schéma du générateur de <sup>99</sup> Mo/ <sup>99m</sup> Tc (Mallinckrodt)	226
14. Activité maximale de pertechnétate [ <sup>99m</sup> Tc] de sodium pouvant être obtenue lors de la première élution le matin à partir des générateurs de <sup>99</sup> Mo/ <sup>99m</sup> Tc (CIS bio international)	227
15. Activité maximale de pertechnétate [ <sup>99m</sup> Tc] de sodium pouvant être obtenue lors de la première élution le matin à partir des générateurs de <sup>99</sup> Mo/ <sup>99m</sup> Tc (Mallinckrodt)	228
16. Calcul de l'activité de pertechnétate [ <sup>99m</sup> Tc] de sodium pouvant être obtenue en cas de ré-élution du générateur de <sup>99</sup> Mo/ <sup>99m</sup> Tc dans la même journée.	229
17. Calcul de l'activité spécifique d'un éluat de pertechnétate <sup>99m</sup> Tc de sodium	229

Références bibliographiques des monographies	230
Références bibliographiques d'intérêt général	233
Résumés des derniers numéros	238
Bulletin d'abonnement 2005	239

# Échos du CNHIM

## Médicaments radiopharmaceutiques : une 2<sup>ème</sup> édition bien nécessaire

Le « monde de la radiopharmacie » a bien bougé depuis 1998, année de parution de la 1<sup>ère</sup> édition du Dossier du CNHIM sur ce sujet (n°5-6, 1998).

En 7 ans, d'une part, le métier de radiopharmacien s'est transformé, et le nombre de ces spécialistes a quasiment doublé ; d'autre part les domaines de la réglementation et de la radioprotection notamment, ainsi que bon nombre de médicaments radiopharmaceutiques (MRP), ont considérablement évolué.

Plus précisément, dans cette nouvelle édition, vous noterez que l'actualisation a particulièrement porté sur :

- le **cadre juridique**, avec notamment l'arrêté du 1<sup>er</sup> décembre 2003, mis en application le 31/12/05, relatif aux qualifications et à la formation des pharmaciens utilisant des MRP dans les établissements de santé,
- la **radioprotection**, aussi bien du patient, des travailleurs que de l'environnement,
- les **médicaments**, commercialisés aujourd'hui par 12 laboratoires, avec 60 monographies qui se répartissent en 5 catégories :

1- les MRP et trousse utilisés en diagnostic (38 monographies) : à noter 7 nouvelles AMM pour le fludésoxyglucose marqué au <sup>18</sup>F (<sup>18</sup>FDG), de nouvelles données dosimétriques, des conditions de conservation modifiées (maintenant souvent recommandées entre 2 et 8°C) et des précautions d'utilisation renforcées (effets indésirables, interactions médicamenteuses). Ils ont tous soit une AMM, soit une AMM en cours.

2- Les MRP et trousse utilisés en thérapeutique (10 monographies) : à noter l'arrivée d'un anticorps monoclonal dans le traitement du lymphome (l'ibritumomab tiuxétan, ZÉVALIN®, marqué à l'yttrium 90). Ils ont tous soit une AMM, soit une AMM en cours.

3- Les générateurs / nébuliseurs (4 monographies). Les générateurs ont tous une AMM, deux nébuliseurs sont des dispositifs médicaux.

4- Les précurseurs, qui constituent une nouvelle rubrique (5 monographies). Ils disposent tous d'une AMM.

5- Les marquages cellulaires isotopiques, individualisés dans une rubrique spécifique (3 monographies). Ils n'ont pas d'AMM, seul le précurseur utilisé pour marquer les cellules dispose d'une AMM.

Enfin, 8 annexes nouvelles, axées principalement sur la thyroïde et l'utilisation des générateurs, montent à 17 leur nombre total.

Du fait de son originalité, de son actualité, et de sa grande qualité didactique – dues essentiellement au travail remarquable des 2 auteurs – ce Dossier du CNHIM s'adresse non seulement aux collègues pharmaciens, médecins, préparateurs et manipulateurs utilisant des radionucléides, mais aussi à tous ceux qui souhaitent connaître mieux ce domaine d'activité en profonde évolution.

**Marie-Caroline Husson**  
Rédactrice en chef

Nous remercions les laboratoires  
qui participent à l'impression de  
Dossier du CNHIM en 2005 :

et à la diffusion de ce numéro :

**Aventis, GlaxoSmithKline**  
**Pfizer**  
**Servier**  
**Mallinckrodt, CIS bio international**

# Médicaments radiopharmaceutiques : utilisation pratique, 2<sup>ème</sup> édition

**Nathalie Rizzo-Padoin\*, Agnès Dumont-Bruzek\*\*  
et le comité de rédaction**

\* Groupe Hospitalier Lariboisière-F. Widal (AP-HP), Pharmacie, unité Radiopharmacie

\*\* Hôpital Saint-Antoine (AP-HP), Pharmacie, unité Radiopharmacie

Remerciements pour leur relecture attentive de tout ou partie de ce travail : Virginie de Beco (Bobigny), Karine Félice (Pontoise), Gérard Galy (Lyon), Jean-Luc Moretti (Paris), Olivier Mundler (Marseille), Jean-Michel Scherrmann (Paris), Mathieu Tafani (Toulouse).

## Présentation générale du Dossier du CNHIM

Les médicaments radiopharmaceutiques utilisés dans les services de médecine nucléaire sont des médicaments contenant des radioéléments artificiels (REA), appelés radionucléides, employés à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.

Ces radionucléides peuvent être utilisés soit sous une forme chimique très simple, soit liés à des vecteurs spécifiques d'un organe, d'une fonction physiologique ou d'une pathologie : molécules organiques, analogues de molécules biologiques, anticorps monoclonaux, particules (colloïdes, macroagrégats), cellules sanguines, etc.

Ils se présentent soit sous forme de spécialités pharmaceutiques contenant des radionucléides, livrées prêtes à l'emploi, soit sous forme de préparations radiopharmaceutiques réalisées à partir de troupes, précurseurs, générateurs.

Leur spécificité en tant que médicament repose sur plusieurs propriétés :

- ils sont principalement utilisés à des fins diagnostiques mais également à des fins thérapeutiques,
- ils sont souvent administrés de façon unique et en petites quantités,
- les lots de fabrication sont de dimension restreinte,
- la durée d'utilisation du médicament peut être très courte (quelques minutes à quelques jours) en raison de la période physique du radionucléide,
- ils se présentent sous la forme de sources non scellées, destinées à être administrées par voie veineuse, orale, respiratoire... à des activités variables selon l'utilisation, l'âge et le poids du patient.

**Les actes diagnostiques** (ou explorations scintigraphiques), utilisent des émetteurs de rayonnements  $\gamma$  ou des émetteurs de rayonnements  $\beta$  et  $\gamma$  dont l'énergie d'émission  $\gamma$  est habituellement comprise entre 70 et 511 keV.

Leur pouvoir de pénétration élevé permet d'explorer en profondeur l'organisme. Par comptage externe de la radioactivité fixée par un organe, il est possible de réaliser des images numérisées, des courbes représentant le transit du médicament radiopharmaceutique dans cet organe, permettant ainsi d'étudier sa morphologie et surtout sa fonctionnalité.

La plupart des organes peuvent faire l'objet d'une exploration scintigraphique (squelette, cœur, poumons, cerveau, thyroïde, reins...) ainsi que certaines pathologies (infections, tumeurs...).

**Les actes thérapeutiques** utilisent des radionucléides de haute énergie (de l'ordre du MeV), émetteurs  $\beta^-$  ou  $\beta^+$  et  $\gamma$ , avec pour but l'irradiation spécifique de certains tissus, entraînant le blocage des processus de division cellulaire puis la mort cellulaire.

Les principales pathologies traitées sont les affections thyroïdiennes, les arthrites rhumatoïdes, les douleurs osseuses métastatiques.

**Les radionucléides les plus fréquemment utilisés sont :**

- Le technétium  $^{99m}\text{Tc}$ , facilement disponible grâce au générateur  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ , qui peut être administré sous forme de pertechnétate de sodium ou fixé sur différents vecteurs pour des actes diagnostiques.
- Les radio-isotopes de l'iode : l'iode 123, utilisé pour des actes diagnostiques, l'iode 131, utilisé pour des actes diagnostiques et thérapeutiques.
- D'autres radionucléides, tels que par exemple le thallium 201 pour l'étude de la perfusion myocardique, le chrome 51 pour le marquage des hématies ou l'exploration rénale, l'indium 111 pour les explorations hématologiques, le gallium 67 dans la détection scintigraphique des foyers infectieux, le xénon 133 et le krypton 81m dans les explorations de la ventilation pulmonaire.

Ce Dossier du CNHIM comprend deux parties.

**La première partie** présente des informations théoriques sur le cadre juridique, la physique nucléaire ainsi que des données pratiques sur les préparations radiopharmaceutiques, leurs contrôles de qualité et les mesures de radioprotection à prendre vis à vis du patient, du personnel et de l'environnement.

**La seconde partie** comprend des fiches spécifiques (monographies) relatives aux médicaments et produits radiopharmaceutiques, décrivant leurs caractéristiques (pharmaceutiques, physico-chimiques, pharmacocinétiques, dosimétriques...) ainsi que leurs utilisations.

Ces monographies sont réparties en 5 catégories :

- les trousseaux et médicaments radiopharmaceutiques à usage diagnostique,
- les trousseaux et médicaments radiopharmaceutiques à usage thérapeutique,
- les générateurs et nébuliseurs,
- les précurseurs,
- les marquages cellulaires isotopiques.

Dans chaque catégorie, les monographies sont classées par ordre alphabétique. La première est précédée de tableaux présentant, par organe ou fonction, les différents médicaments radiopharmaceutiques utilisés. Lorsqu'un même médicament est fabriqué par plusieurs laboratoires, les données ont été synthétisées.

Ces monographies ont été réalisées à partir des RCP français ou européens que les laboratoires fabricants ont accepté de diffuser.

Il s'agit d'un travail d'auteur traduisant les données de l'AMM et les pratiques professionnelles. Ce n'est donc pas un reflet exhaustif des AMM. Pour quelques unes d'entre elles, certains items restent peu ou non renseignés.

Les techniques de marquage cellulaire isotopique rapportées sont issues soit des RCP, soit des données scientifiques de la littérature, soit de l'expérience pratique des auteurs.

Les références bibliographiques citées dans les monographies, sont toutes regroupées dans une bibliographie commune spécifique.

D'autres références d'intérêt général sont également disponibles, articles de synthèse concernant la réalisation d'un examen ou le choix d'un médicament radiopharmaceutique par exemple.

## Abstract

### Radiopharmaceutical drugs

Radiopharmaceutical drugs contain artificial radioelements, or radionuclides, for diagnostic or therapeutic uses. These radionuclides could be used in a simple chemical form or linked to organic molecules, monoclonal antibodies, colloid particles (macro aggregates) or blood cells. They are presented ready to use or in kits, precursors or generators for radiopharmaceutical preparations.

Radiopharmaceutical drugs have specific characteristics:

- they are used in diagnostic and in therapeutic indications,
- they are often administered in a single way and in small quantities,
- fabrication lots have a small size,
- the drug utilization duration could be very short (few minutes to few days) due to the physical period of the radionuclide,
- diagnostic tests or scintigraphic explorations use pure gamma ray emitters or beta-gamma ray emitters which have a gamma energy emission usually contained between 70 and 511 keV.

The radionuclides which are mostly often used are the technetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) (for diagnostic), the sodium ( $^{123}\text{I}$ ) iodine (for diagnostic), and the sodium ( $^{131}\text{I}$ ) iodine (for diagnostic and therapeutic). Others are thallium ( $^{201}\text{Tl}$ ) chloride (myocardium perfusion), sodium ( $^{51}\text{Cr}$ ) chromate (radiolabelled red blood cells), indium ( $^{111}\text{In}$ ) chloride (haematological exploration), gallium ( $^{67}\text{Ga}$ ) citrate (infectious foyers), xenon ( $^{133}\text{Xe}$ ) and krypton ( $^{81m}\text{Kr}$ ) (pulmonary ventilation exploration).

This Dossier du CNHIM is organised in two parts:

1- General information on legislation, nuclear physics, radiopharmaceutical preparation, quality control, choice criteria of a radiopharmaceutical drug, pharmacovigilance, protective measures and general bibliographic references.

2- Drugs monographs including drugs used for diagnosis and for therapeutics kits, generators, precursors and isotope labellings. Bibliographic references are grouped at the end.

MCH

Keywords: generator, iodinated radio-isotope, nebuliser, precursor, radionuclide, radiopharmaceutical drug, radioprotection, technetium-99m.

**Médicaments radiopharmaceutiques :  
utilisation pratique, 2<sup>ème</sup> édition**

**Éditorial**

Dr Alain Faivre-Chauvet

Président de la Société Française de Radiopharmacie (SoFRA)

**Radiopharmacien ou pharmacien nucléaire,  
un métier en pleine évolution**

Depuis la loi du 8 décembre 1992, qui a créé le statut du médicament radiopharmaceutique, le métier de radiopharmacien évolue vers de plus en plus de technicité. Ce métier nécessite une double compétence, pharmaceutique et nucléaire.

L'intérêt clinique croissant lié à l'utilisation des radionucléides fait qu'aujourd'hui les médecins nucléaires souhaitent pouvoir disposer de nouveaux médicaments radiopharmaceutiques. Par exemple, sont particulièrement attendus de nouveaux anticorps radio-marqués dans la prise en charge des patients atteints de cancer, ainsi que de nouveaux traceurs fluorés permettant d'étudier la neurotransmission.

De nombreuses recherches biomédicales sont en cours ou en projet et nécessitent les compétences du radiopharmacien. De sorte qu'outre ses missions habituelles de gestion, préparation, contrôle et dispensation des médicaments radiopharmaceutiques, le radiopharmacien intervient aussi dans l'élaboration du dossier pharmaceutique des essais cliniques et de leur suivi.

Cela nécessite des compétences spécifiques dans des domaines aussi variés que la synthèse organique automatisée ou l'analyse chimique et radioactive des produits synthétisés qui font appel à des appareils de haute technicité.

Il est donc nécessaire de faire évoluer la formation de nos jeunes collègues dans ce sens et permettre à ceux qui exercent actuellement d'acquérir les compétences requises pour satisfaire ces nouvelles exigences.

A ce titre, je suis très heureux de rédiger l'éditorial de cette 2<sup>ème</sup> édition du Dossier du CNHIM sur les "médicaments radiopharmaceutiques", qui représente un excellent état des connaissances actuelles sur l'ensemble des médicaments utilisés dans les services de médecine nucléaire français.

En permettant une diffusion large de l'information auprès des professionnels de santé, ce Dossier va sans aucun doute contribuer à la formation continue de nos collègues.

## Glossaire

Activimètre	Appareil permettant la mesure de l'activité des radionucléides ou produits en contenant (médicaments radiopharmaceutiques).
Activité (radioactive)	Nombre de désintégrations ou transformations nucléaires spontanées se produisant par unité de temps au sein d'une source radioactive (grandeur physique). Unité : Becquerel (Bq) (anciennement Curie).
Activité massique	Synonyme d'activité spécifique.
Activité spécifique	Activité (radioactive) d'un radionucléide par unité de masse de l'élément ou de la forme chimique considérée. Unité : Bq.kg <sup>-1</sup> ou Bq.mol <sup>-1</sup> . Synonyme d'activité massique.
Activité (radioactive) totale	Activité (radioactive) d'un nucléide par unité (flacon, capsule, ampoule, générateur...).
Activité (radioactive) volumique	Activité (radioactive) d'un radionucléide par unité de volume. Unité : Bq.L <sup>-1</sup> . Unité utilisée : MBq/ml. Synonyme de concentration radioactive.
ALARA ( <i>As Low As Reasonably Achievable</i> )	Principe de radioprotection qui consiste à maintenir l'exposition des personnes aux rayonnements ionisants au niveau le plus faible qu'il est raisonnablement possible d'atteindre.
Annihilation	Transformation complète de l'énergie totale (masse et énergie cinétique) de deux antiparticules en énergie de rayonnement électromagnétique.
Anthropo-gammamétrie	Mesure de la quantité de substance radioactive incorporée par une personne, par l'intermédiaire de la détection externe du rayonnement qu'elle émet.
Antineutrino	Antiparticule du neutrino.
Antiparticule	Particule de masse égale mais de propriétés électromagnétiques et de charge opposées à celles de la particule correspondante (exemples : antineutrino, antiproton).
Atome	La plus petite partie d'un élément à l'état libre ou combiné. Il est composé d'un noyau autour duquel gravitent autant d'électrons que le noyau contient de protons. Il est électriquement neutre.
Atténuation	Diminution de l'intensité d'un faisceau de particules ou de rayonnements, produite par absorption ou diffusion dans le milieu traversé.
Becquerel	Unité d'activité qui représente une transition nucléaire spontanée par seconde, avec émission d'un rayonnement ionisant (anciennement Curie). Symbole : Bq. Équivalence : 1 Ci = 3,7.10 <sup>10</sup> Bq.
Bêta	voir Particule bêta;
Capture électronique	Capture d'un électron périphérique par le noyau (électron de la couche K essentiellement) puis comblement de la vacance par un électron d'une couche supérieure et émission d'un photon X ou d'un électron Auger.
Catégorie A	Personne qui travaille habituellement dans une zone contrôlée. Anciennement nommée Personne DATR (Directement Affectée à des Travaux sous Rayonnements).
Catégorie B	Personne qui, exposée à des rayonnements ionisants du fait de ses activités professionnelles, ne travaille pas habituellement en zone contrôlée. Anciennement nommée Personne non DATR (non Directement Affectée à des Travaux sous Rayonnements).

Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR)	Commission indépendante, non gouvernementale, enregistrée au Royaume-Uni. Cette organisation émet des recommandations en radioprotection qui, en raison de leur valeur scientifique, font référence au plan international. Ces publications numérotées fixent des normes de base concernant les principes fondamentaux de la radioprotection et les modalités pratiques de leurs applications.
Constante radioactive	Probabilité qu'a un radionucléide de se désintégrer dans l'intervalle d'une seconde. Unité : $s^{-1}$
Contamination radioactive	Contamination d'une matière, d'une surface, d'un milieu quelconque ou d'un individu par des substances radioactives. Dans le cas particulier du corps humain, cette contamination radioactive comprend à la fois la contamination externe cutanée et la contamination interne par quelle que voie que ce soit : - contamination externe : contamination radioactive d'un individu par des composés radioactifs qui sont en contact direct avec la peau, - contamination interne : contamination radioactive d'un individu par des composés radioactifs qui ont pénétré dans l'organisme (par inhalation, ingestion ou plaie ouverte).
Curie	Ancienne unité d'activité, remplacée par le Becquerel (Bq). Symbole : Ci. Équivalence : $1 \text{ Ci} = 3,7 \cdot 10^{10} \text{ Bq}$ .
Cyclotron	Accélérateur circulaire de particules chargées (protons, deutons), permettant notamment la production des émetteurs de positons.
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 rupture spontanée ou provoquée du noyau d'un atome entraînant l'émission, soit d'une particule, soit de photons, soit de l'un et de l'autre.
Direction Générale de la Sécurité Nucléaire et de la Radioprotection (DGSNR)	Agissant au nom du ministère de la Santé, la DGSNR réalise des visites techniques et des contrôles auprès des détenteurs de sources de rayonnements ionisants et délivre les autorisations.
Dose absorbée	Désigne la dose moyenne reçue par un tissu ou un organe. Elle correspond à la quantité d'énergie délivrée par un rayonnement ionisant, à l'unité de masse de substance irradiée, en un point considéré, quelle que soit la nature du rayonnement ionisant. Symbole : D. Unité : Gray (Gy).
Dose cumulée	Somme des doses absorbées dans la même région à la suite d'irradiations consécutives.
Dose efficace	Somme des doses équivalentes pondérées délivrées par exposition interne et externe aux différents tissus et organes du corps. Symbole : E. Unité : Sievert (Sv).
Dose équivalente	Dose absorbée par le tissu ou l'organe T, pondérée suivant le type et l'énergie du rayonnement ( <b>facteur</b> de pondération $W_R$ ) (permet de chiffrer le dégât biologique provoqué par le rayonnement). Symbole : H <sub>T</sub> . Unité : Sievert (Sv).
Dosimètre	Appareil permettant la mesure de l'exposition externe.
Dosimétrie	Ensemble des méthodes d'évaluation ou de mesure des expositions, des doses absorbées ou des doses efficaces.
Dosimétrie externe	Ensemble des méthodes et techniques permettant de mesurer la dose externe. Lorsque la dose externe est mesurée à partir d'appareils (dosimètres) à lecture différée et reproductible, il s'agit de « dosimétrie passive ». Lorsque la dose externe est mesurée à partir de dosimètres lus en temps réel, il s'agit de « dosimétrie opérationnelle ».

Dosimétrie interne	Ensemble des méthodes et techniques permettant de mesurer la dose interne. La dosimétrie interne repose notamment sur des examens anthropogammamétriques et des analyses radio-toxicologiques prescrits par le médecin du travail.
Dosimétrie opérationnelle	Lecture directe et immédiate, à partir d'un dosimètre électronique, de la dose individuelle reçue en temps réel par une personne.
Dosimétrie passive	Mesure de la dose cumulée individuelle reçue après développement du film photographique d'un dosifilm porté pendant un temps donné, le résultat étant obtenu en temps différé.
Effet non stochastique	Effet non aléatoire.
Effet stochastique	Effet aléatoire.
Electron	Particule élémentaire de charge électrique négative.
Électron-volt	Unité d'énergie. Énergie cinétique communiquée à un électron accéléré par une différence de potentiel de 1 volt. Symbole : eV.
Excitation	Apport d'énergie à un système (molécule, atome, noyau), le système passant de l'état fondamental à un état excité.
Exposition	Fait d'être exposé à des rayonnements ionisants.
Exposition externe	Exposition d'un individu aux rayonnements ionisants, survenant lors d'un séjour à proximité d'une source radioactive située en dehors de l'organisme. Cette exposition peut concerner tout ou une partie du corps humain.
Exposition globale	Exposition du corps entier considérée comme homogène.
Exposition interne	Exposition d'un individu aux rayonnements ionisants, résultant de sources situées dans l'organisme.
Exposition partielle	Exposition portant essentiellement sur une partie de l'organisme ou sur un ou plusieurs organes ou tissus.
Exposition totale	Somme de l'exposition externe et de l'exposition interne.
Facteur de calibration	Facteur fixé par le laboratoire pour chaque radionucléide, en fonction de leur jour de production, permettant de calculer, à partir de l'activité commandée, l'activité qui sera livrée.
Gamma	Voir Rayonnement gamma.
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 (anciennement Rad). Symbole : Gy. Equivalence : 1 Gy = 1 joule/kg.
Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN)	Etablissement public de l'Etat à caractère industriel et commercial, regroupant anciennement l'Office de Protection contre les Rayonnements Ionisants (OPRI) et l'Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire (IPSN). L'IRSN exerce des missions d'expertise, de recherche et de formation. En particulier, dans les domaines de la sûreté nucléaire et de la radioprotection, il est chargé de l'enregistrement des mouvements et de la tenue de l'inventaire des sources de rayonnements ionisants.
Ionisation	Apparition d'une charge électrique sur un atome ou une molécule due, soit à la perte, soit à la fixation, d'un ou plusieurs électrons.
Irradiation	Exposition de l'organisme ou d'une partie de l'organisme à des rayonnements ionisants. Voir Exposition.
Isotopes	Nucléides présentant le même numéro atomique, mais des nombres de masse différents.
Limite annuelle d'incorporation (LAI)	Quantité d'un radionucléide qu'il est possible d'ingérer ou d'inhaler en une année pour que l'irradiation totale de l'organisme ne dépasse pas la norme d'irradiation.
Limite dérivée de concentration dans l'air (LDCA)	Limite de la concentration en radionucléides à ne pas dépasser dans l'air pour que les personnes vivant ou travaillant en permanence dans cette atmosphère n'inhalent pas durant une année une activité supérieure à la limite annuelle d'incorporation.

Marqueur	Terme employé pour désigner le radionucléide utilisé pour « marquer » une molécule.
Médecine nucléaire	Spécialité médicale (DES de médecine nucléaire) fondée sur l'utilisation des rayonnements ionisants, émis par des radionucléides présentés sous formes de sources non scellées, à des fins diagnostiques et thérapeutiques.
Médicament radio-pharmaceutique	Tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales.
Neutrino	Particule élémentaire de masse très faible et sans charge électrique (émise par exemple dans les phénomènes de radioactivité bêta).
Neutron	Particule élémentaire, l'un des deux constituants du noyau, de masse très voisine du proton mais sans charge électrique.
Nombre de masse	Nombre de nucléons (neutrons + protons) d'un noyau atomique. Symbole : A.
Nucléide	Atome défini par son nombre de masse, son numéro atomique et son état énergétique nucléaire.
Numéro atomique	Nombre de protons du noyau de l'atome. Symbole : Z.
Organe critique	Organe dont l'atteinte, dans des conditions d'irradiation déterminée, est le plus préjudiciable à l'organisme.
Particule bêta	Électron ou positon émis par le noyau au cours d'une désintégration radioactive. Symbole : $\beta$ .
Particule directement ionisante	Particule chargée (électron, proton) d'énergie cinétique suffisante pour produire l'ionisation par collision.
Particule indirectement ionisante	Particule non chargée (photon, neutron) capable de libérer des particules directement ionisantes ou de provoquer des transformations nucléaires.
Période biologique	Temps au bout duquel la moitié de la masse d'un élément a été éliminée d'un organe ou de l'organisme, par des processus physiologiques. Symbole : $T_B$ .
Période effective	Temps au bout duquel la moitié de la masse d'un élément a été éliminée d'un organe ou de l'organisme, à la fois par désintégration et par des processus physiologiques. Symbole : $T_E$ .
Période physique	Temps au bout duquel la moitié de la masse d'un radioélément s'est désintégrée. Synonyme de Période radioactive. Symboles : $T_P$ ou $T_{1/2}$ ou $T_\phi$ .
Période radioactive	Synonyme de Période physique.
Personne compétente en radioprotection	Personne désignée par l'employeur, chargée de la surveillance relative à la protection contre les dangers des rayonnements ionisants.
Photon	Particule sans masse au repos et sans charge électrique, associée au rayonnement électromagnétique.
Positon (ou positron)	Particule élémentaire de même masse que l'électron mais porteuse d'une charge électrique positive.
Précurseur	Tout radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une substance avant administration (autre que ceux produits par un générateur).
Préparation aseptique	Préparation qui concerne toutes les préparations pour lesquelles la stérilisation dans le conditionnement final est impossible. L'objectif de la préparation aseptique est de maintenir la stérilité d'un produit obtenu à partir de composants stériles (matières premières, articles de conditionnement) en utilisant des matériels de préparation stérilisés selon les méthodes décrites à la pharmacopée. Le moyen d'atteindre cet objectif est d'opérer dans des conditions et au sein d'installations conçues pour empêcher la contamination microbienne.

Préparation aseptique en système clos	Préparation réalisée en utilisant un système permettant le prélèvement et le transfert d'un produit stérile vers un autre contenant stérile, dans lequel les systèmes de fermeture des contenants et le matériel de transfert restent en place pendant toute la durée du processus de transfert, uniquement assuré par une aiguille stérile, une tubulure stérile ou tout autre dispositif de transfert stérile. Le transfert du produit stérile est réalisé de telle manière qu'il ne soit jamais en contact avec l'environnement.
Préparation aseptique en système ouvert	La préparation aseptique est considérée en système ouvert dès lors qu'une des étapes de préparation n'est pas réalisée en système clos.
Proton	Particule élémentaire, l'un des deux constituants du noyau, porteur d'une charge électrique positive.
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. Elle est déterminée par quantification des impuretés chimiques spécifiées dans la monographie de la préparation radiopharmaceutique.
Pureté radiochimique	Pour un radionucléide donné, c'est le rapport exprimé en pourcentage de l'activité (radioactive) attribuable à la forme chimique indiquée à l'activité (radioactive) totale attribuable à ce radionucléide dans la préparation radiopharmaceutique.
Pureté radionucléidique	Pour un radionucléide donné, c'est le rapport, exprimé en pourcentage, de l'activité (radioactive) attribuable à ce radionucléide à l'activité (radioactive) totale de la préparation radiopharmaceutique.
Rad	Ancienne unité de dose absorbée, remplacée par le Gray. Symbole : rad. Equivalence : 1 Gy = 100 rad.
Radioactivité	Phénomène de transformation spontanée d'un radionucléide en un nucléide de filiation s'accompagnant de l'émission de particules et/ou de rayonnements électromagnétiques.
Radiobiologie	Traite des effets des rayonnements ionisants sur la matière vivante.
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 de radionucléide.
Radioisotope	Synonyme de radionucléide.
Radionucléide	Isotope dont le noyau est trop lourd ou dont l'arrangement des nucléons est instable (excès de neutrons ou de protons) et qui va retrouver un état stable par émission radioactive. Synonyme de radioisotope, radioélément.
Radiopharmacie	Activité de pharmacie hospitalière relative aux produits radiopharmaceutiques (médicaments radiopharmaceutiques, trousse, générateurs et précurseurs).
Radioprotection	Ensemble des moyens destinés à protéger l'homme et l'environnement contre les dangers des rayonnements ionisants tout en permettant leur utilisation.
Radiothérapie interne	Utilisation des médicaments radiopharmaceutiques dans un but thérapeutique.
Radiotoxicité	Toxicité due aux rayonnements ionisants.
Rayonnement bêta	Voir particule bêta.
Rayonnement électromagnétique	Faisceau de photons qui traduisent les manifestations de la force électromagnétique (ondes radio, infrarouges, ultraviolets, rayons X, rayons gamma).
Rayonnement gamma	Rayonnement électromagnétique d'origine nucléaire. Symbole : $\gamma$ .
Rayonnement ionisant	Rayonnement dont l'énergie est suffisante pour provoquer une ionisation c'est à dire arracher un électron à un des atomes d'une structure moléculaire.

Rayons X	Rayonnement électromagnétique prenant naissance dans la partie extranucléaire de l'atome.
Rem	Ancienne unité de dose équivalente, remplacée par le Sievert. Symbole : rem. Équivalence : 1 Sv = 100 rem.
Scintigraphie	Méthode d'imagerie basée sur la détection externe des rayonnements gamma émis après administration dans l'organisme du médicament radiopharmaceutique approprié, permettant l'exploration fonctionnelle de l'organe considéré.
Sievert	Unité de dose équivalente ou de dose efficace (anciennement Rem). 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 dont la structure ou le conditionnement empêche, dans les conditions normales d'emploi, toute dispersion de matières radioactives dans le milieu ambiant.
Substance radioactive	Toute substance qui contient un ou plusieurs radionucléides dont l'activité ou la concentration ne peut être négligée du point de vue de la radioprotection. Les substances radioactives sont soit naturelles, soit artificielles.
Tomographie par émission de positons (TEP)	Méthode d'imagerie basée sur la détection dite en coïncidence, de 2 photons gamma de 511 keV émis à 180° l'un de l'autre, résultant de l'annihilation d'un positon avec un électron de la matière.
Traceur	Terme employé pour désigner le médicament radiopharmaceutique dont on souhaite « tracer » le devenir dans l'organisme (utilisation diagnostique).
Travailleurs exposés)	Travailleurs soumis dans le cadre de leur activité professionnelle à une exposition à des rayonnements ionisants susceptible d'entraîner des doses supérieures à l'un quelconque des niveaux de dose égaux aux limites de dose fixées pour les personnes du public.
Trousse	Toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique final.
Zone contrôlée	Zone soumise à une réglementation spéciale pour des raisons de protection contre les rayonnements ionisants et de confinement de la contamination radioactive (zone dans laquelle les 3/10 des doses maximales admissibles annuelles sont susceptibles d'être dépassées) et dont l'accès est réglementé.
Zone surveillée	Zone faisant l'objet d'une surveillance appropriée à des fins de protection contre les rayonnements ionisants (zone dans laquelle les 1/10 des doses maximales admissibles annuelles sont susceptibles d'être dépassées).

### Références bibliographiques

- Code de la santé publique, Légifrance, [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr) (dernière consultation 19 octobre 2005).
- Bonnes pratiques de préparation à l'hôpital, Afssaps (version du 15 juillet 2002, parue en enquête publique).
- La sécurité dans l'emploi des radionucléides en sources non scellées. INRS n°544, Paris, 1978.
- La radioprotection en milieu hospitalier. Comité Français d'Éducation pour la Santé, Paris, 1993.
- Pharmacopée européenne, 5<sup>ème</sup> édition, Monographie générale « Préparations radiopharmaceutiques ».
- Tubiana M. et Dautray R., La radioactivité et ses applications, n°33, collection « Que sais-je ? », Presses universitaires de France - Paris, 1996.

## Abréviations, symboles et sigles

AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé	Gy	Gray
ALARA	<i>As low as reasonably achievable</i>	HT	Dose équivalente
ANDRA	Agence nationale pour la gestion des déchets radioactifs	IRSN	Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire
ASN	Autorité de sûreté nucléaire	LAI	Limite annuelle d'incorporation
Bq	Becquerel	LDCA	Limite dérivée de concentration dans l'air
Ci	Curie	NR	Non renseigné
CIPR	Commission internationale de protection radiologique	REA	Radioéléments artificiels
CSP	Code de la santé publique	Sv	Sievert
CT	Code du travail	Tb	Période biologique
D	Dose absorbée	Te	Période effective
DGSNR	Direction générale de la sûreté nucléaire et de la radioprotection	Tp	Période physique
E	Dose efficace	TEDC	Tomographie d'émission par détection de coïncidence
EANM	<i>European association of nuclear medicine</i>	TEMP	Tomographie d'émission monophotonique
eV	Électron-volt	TEP	Tomographie par émission de positons

# Généralités

- **Cadre juridique**
- **Quelques notions de physique nucléaire**
- **Préparations radiopharmaceutiques**
- **Contrôles de qualité des médicaments et préparations radiopharmaceutiques**
- **Critères de choix d'un médicament radiopharmaceutique**
- **Pharmacovigilance**
- **Radioprotection**

## Cadre juridique

### 1. Introduction

D'un point de vue juridique, les médicaments radiopharmaceutiques, qu'ils soient à visée thérapeutique ou diagnostique, livrés prêts à l'emploi ou préparés sur place, suivent les dispositions concernant l'utilisation des médicaments et des radionucléides.

### 2. Cadre juridique relatif au médicament

#### 2.1. Les textes communautaires

C'est en 1989 que le champ d'application des directives européennes relatives aux spécialités pharmaceutiques (directives 65/65/CEE et 75/319/CEE) a été élargi par la directive du conseil n°89/343/CEE du 3 mai 1989 (JOCE du 25 mai 1989), prévoyant des dispositions complémentaires pour les produits radiopharmaceutiques.

En particulier, cette directive définit les termes « médicament radiopharmaceutique », « trousse », « générateur » et « précurseur » et rend obligatoire l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour ces produits radiopharmaceutiques.

En France, cette directive a été transposée par la loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 (J.O. du 11 décembre 1992).

Dans la même logique, la directive du conseil n° 91/507/CEE a élargi le champ d'application de la directive 75/318/CEE relative aux spécialités pharmaceutiques et prévu des dispositions complémentaires pour les produits radiopharmaceutiques en décrivant des normes analytiques, toxicologiques et cliniques adaptées aux produits radiopharmaceutiques.

#### 2.2. La loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiée

##### 2.2.1. Article L. 5121-1 du Code de la Santé Publique

L'article L. 5121-1 du Code de la Santé Publique (CSP) définit les produits radiopharmaceutiques comme regroupant quatre entités.

##### 2.2.1.1. Médicament radiopharmaceutique

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

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

- soit des spécialités pharmaceutiques prêtes à l'emploi, contenant des radionucléides,
- soit des préparations radiopharmaceutiques, réalisées à partir de trousse, précurseurs, générateurs.

##### 2.2.1.2. Générateur

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

##### 2.2.1.3. Trousse

Une trousse correspond à toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique final.

##### 2.2.1.4. Précurseur

Un précurseur correspond à tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration.

##### 2.2.2. Article L. 5126-5 du Code de la Santé Publique

L'article L.5126-5 du CSP indique le rôle du pharmacien et précise les activités de la pharmacie à usage intérieur qui est notamment chargée :

- « d'assurer, dans le respect des règles qui régissent le fonctionnement de l'établissement, la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L.4211-1, ainsi que des dispositifs médicaux stériles et, le cas échéant, des médicaments expérimentaux tels que définis à l'article L. 5121-1-1 et d'en assurer la qualité ;

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

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

Certaines dispositions de cette loi ont été précisées par le décret n°2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique (JO du 30 décembre 2000).

#### 2.3. Le décret n°2000-1316 du 26 décembre 2000 modifié

##### 2.3.1. Article R. 5126-8 du Code de la Santé Publique

L'article R. 5126-8 du CSP énonce les missions obligatoires de la pharmacie à usage intérieur, celle-ci devant pour assurer ces activités disposer de locaux, de moyens en personnel, de moyens en équipements et d'un système d'information :

- "1<sup>o</sup> La gestion, l'approvisionnement, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1 ainsi que des dispositifs médicaux stériles ;
- 2<sup>o</sup> La réalisation des préparations magistrales à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques ;
- 3<sup>o</sup> La division des produits officinaux".

L'unité de radiopharmacie doit donc disposer de moyens spécifiques lui permettant d'assurer la gestion, l'approvisionnement, le contrôle et la détention des médicaments radiopharmaceutiques, trousse, générateurs et précurseurs ainsi que la dispensation des médicaments radiopharmaceutiques, ces activités étant considérées comme des missions obligatoires.

### 2.3.2. Article R. 5126-9 du Code de la Santé Publique

L'article R. 5126-9 du CSP liste les missions de la pharmacie à usage intérieur soumises à autorisation, laquelle est donnée sous réserve de disposer de moyens en locaux, personnel, équipements et système d'information :

- "1<sup>o</sup> La réalisation des préparations hospitalières à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques ;
- 2<sup>o</sup> La réalisation des préparations rendues nécessaires par les expérimentations ou essais des médicaments mentionnés aux articles L. 5126-11 et L. 5126-12 ;
- 3<sup>o</sup> La délivrance des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales mentionnés au 13<sup>o</sup> de l'article L. 5311-1 ;
- 4<sup>o</sup> La stérilisation des dispositifs médicaux dans les conditions prévues par le décret mentionné à l'article L. 6111-1 ;
- 5<sup>o</sup> La préparation des médicaments radiopharmaceutiques".

Pour réaliser des préparations radiopharmaceutiques, l'unité de radiopharmacie doit obtenir une autorisation délivrée par le directeur de l'Agence Régionale de l'Hospitalisation, après avis de la DRASS et de l'Ordre des pharmaciens (art. R. 5126-16 du CSP).

## 3. Cadre juridique relatif aux médicaments dérivés du sang (MDS)

Les médicaments radiopharmaceutiques contenant de l'albumine humaine doivent faire l'objet d'une traçabilité au même titre que tout médicament dérivé du sang (articles R. 5121-181 à R. 5121-201 du CSP).

## 4. Cadre juridique relatif aux médicaments radiopharmaceutiques expérimentaux

Les médicaments radiopharmaceutiques utilisés dans le cadre de recherches biomédicales doivent répondre à la fois à la législation relative aux médicaments expérimentaux (loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique - articles 88 à 97 - JO du 11 août 2004) et à celle relative aux radionucléides (cf. *infra*).

## 5. Cadre juridique relatif aux radionucléides

### 5.1. Activités nucléaires et régime d'autorisation

Toutes les activités nucléaires, c'est à dire les « activités comportant un risque d'exposition des personnes aux rayonnements ionisants » (art. L. 1333-1 du CSP), sont soumises à un régime d'autorisation ou de déclaration, selon les caractéristiques et les utilisations des sources radioactives (art. L. 1333-4 du CSP).

L'utilisation et la détention en vue de leur utilisation de radionucléides ou produits ou dispositifs en contenant, à des fins médicales ou de recherche biomédicale étant soumises à un régime d'autorisation (art. R. 1333-24 du CSP), l'utilisation et la détention des médicaments radiopharmaceutiques, générateurs et précurseurs nécessitent l'obtention d'une autorisation.

Cette autorisation est délivrée à la personne physique en charge de l'activité nucléaire, dénommée « titulaire de l'autorisation » (art. R. 1333-29 du CSP), présentant les qualifications requises prévues (art. R. 1333-4 du CSP) et ce pour une durée maximale de 5 ans renouvelable (art. R. 1333-35 du CSP).

Elle mentionne l'établissement où cette activité peut être effectuée et les locaux où doivent être reçus, stockés et utilisés les radionucléides ou produits en contenant. Elle fixe les activités maximales des radionucléides pouvant être détenues et utilisées ainsi que la finalité de l'utilisation des sources et les conditions particulières de détention et d'utilisation des radionucléides (art. R. 1333-32 du CSP).

### 5.2. Les règles d'acquisition, de détention et d'utilisation des radionucléides

Les médicaments radiopharmaceutiques, générateurs et précurseurs sont soumis à des règles précises au niveau de l'acquisition, la détention et de l'utilisation.

L'acquisition de radionucléides ou produits en contenant est interdite à quiconque ne possède pas l'autorisation précitée (art. R. 1333-46 du CSP).

Toute acquisition doit donner lieu à un enregistrement préalable auprès de l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN), suivant un formulaire délivré par cet organisme (art. R. 1333-47 du CSP).

Le détenteur doit être en mesure de justifier en permanence de l'origine et de la destination des radionucléides présents. Il doit organiser un suivi permettant de connaître, à tout moment, l'inventaire des produits détenus (registre « entrées-sorties des radioéléments »). Il doit tenir à disposition des personnes chargées du contrôle tout document à jour, justifiant du respect des dispositions précitées (art. R. 1333-50 du CSP).

### 5.3. La gestion des déchets radioactifs

Les déchets radioactifs produits doivent être triés, stockés et éliminés selon les dispositions définies dans la circulaire DGS/DHOS n°2001-323 du 9 juillet 2001 relative à la gestion des effluents et des déchets d'activités de soins contaminés par des radionucléides (BO n°2001-32).

En pratique, chaque établissement doit disposer d'un plan de gestion interne définissant les modalités de tri, de conditionnement, de stockage, de contrôle et d'élimination des effluents et des déchets produits par l'établissement.

(cf. chapitre Radioprotection de l'environnement)

## 6. Compétences du pharmacien

L'utilisation particulière des médicaments radiopharmaceutiques nécessite que le pharmacien soit titulaire d'une double compétence :

- compétence pharmaceutique,
- compétence radioisotopique, acquise par l'obtention du Diplôme d'Études Spécialisées Complémentaires (D.E.S.C.) de Radiopharmacie et Radiobiologie (ou équivalent), qualification réglementaire exigée à compter du 31 décembre 2005 (Arrêté du 1<sup>er</sup> décembre 2003 relatif aux qualifications et à la formation des pharmaciens utilisant des médicaments radiopharmaceutiques dans les établissements de santé et les syndicats interhospitaliers – JO du 30 janvier 2004).

## Quelques notions de physique nucléaire

### 1. Constitution de l'atome (1)

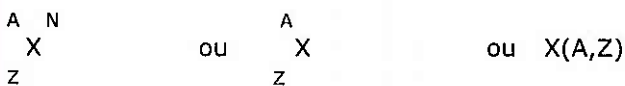
L'atome est constitué d'un noyau autour duquel gravitent des électrons, le noyau ou nucléide étant lui-même formé par un assemblage de nucléons (neutrons et protons).

Proton et électron portent une charge électrique égale mais opposée (respectivement positive et négative).

Le neutron est électriquement neutre.

Lorsque l'atome n'est pas ionisé, le nombre de protons est égal au nombre d'électrons, ce qui en assure la neutralité.

Notation :



X : Symbole chimique de l'élément

A : Nombre de masse = nombre de nucléons  
= nombre de protons + neutrons

N : Nombre de neutrons

Z : Numéro atomique = Nombre protons

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

### 2. Différents types de désintégration radioactive (1, 2, 3)

Parmi les éléments répertoriés dans la classification périodique de Mendeliev, 90 sont naturels et 22 artificiels, pour l'ensemble desquels on connaît actuellement plus de 1500 isotopes.

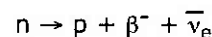
Certains de ces isotopes sont instables, en raison d'un noyau trop lourd ou d'une disproportion entre le nombre de neutrons et le nombre de protons. Leur noyau se désintègre alors en subissant une transmutation et en émettant un rayonnement.

La radioactivité est la désintégration spontanée des noyaux de tels éléments appelés éléments radioactifs, radioéléments ou radionucléides.

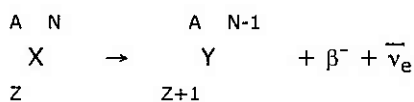
Il existe différents types de désintégrations radioactives.

#### 2.1. Désintégration $\beta^-$

La désintégration  $\beta^-$  intervient dans le noyau en présence d'un excès de neutrons par rapport aux protons. Il y a alors transformation d'un neutron (n) en proton (p) avec émission d'un électron négatif ( $e^-$  ou particule  $\beta^-$ ) et d'un anti-neutrino ( $\bar{\nu}_e$ , particule neutre, de masse voisine de 0).



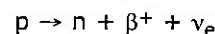
Cas de la désintégration  $\beta^-$  d'un radionucléide X en un nucléide Y :



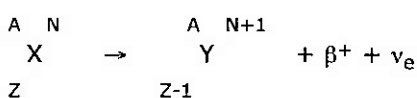
L'électron émis, doté d'une énergie cinétique, poursuit sa trajectoire au-delà de l'atome.

#### 2.2. Désintégration $\beta^+$

La désintégration  $\beta^+$  intervient en présence d'un excès de protons par rapport aux neutrons. Il y a alors transformation d'un proton en neutron avec émission d'un électron positif ou positon ( $e^+$  ou particule  $\beta^+$ ) et d'un neutrino ( $\nu_e$ , particule neutre, de masse voisine de zéro). Elle ne concerne que les éléments artificiels.



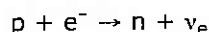
Cas de la désintégration  $\beta^+$  d'un radionucléide X en un nucléide Y :



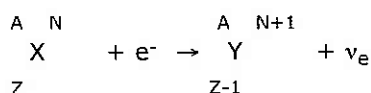
Le positon émis s'annihile ensuite rapidement avec un électron négatif pour donner naissance à deux photons d'annihilation de 511 keV émis dans des directions opposées.

### 2.3. Capture électronique

Elle intervient en concurrence avec l'émission  $\beta^+$ , lorsqu'il y a excès de protons par rapport aux neutrons. Le noyau capte un de ses électrons périphériques qui se combine avec un proton pour donner un neutron et un neutrino.



Cas de la capture électronique d'un radionucléide X en un nucléide Y :



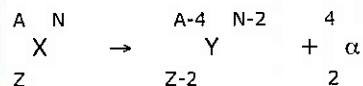
La vacance créée sur une couche électronique entraîne un réarrangement du cortège électronique avec émission de rayons X ou d'électrons Auger.

### 2.4. Désintégration $\alpha$

Elle intervient lorsque les noyaux sont trop lourds et contiennent trop de nucléons. Le noyau éjecte alors une particule  $\alpha$ , formée de 2 neutrons et 2 protons (noyau d'hélium  $^4\text{He}$ ).

Cette particule est chargée ( $\text{He}^{++}$ ).

Cas de la désintégration  $\alpha$  d'un radionucléide X en un nucléide Y :



### 2.5. Fission spontanée

Quelques noyaux très lourds ( $Z > 92$ ) se scindent spontanément en deux noyaux plus légers, toujours radioactifs.

### 2.6. Désexcitation électromagnétique

Dans certains cas, après désintégration, le noyau se trouve dans un état excité et revient inéluctablement à l'état fondamental par désexcitation électromagnétique :

- par émission de photons gamma ( $\gamma$ ) : plusieurs transitions  $\gamma$  successives peuvent être nécessaires au noyau pour revenir à son état fondamental,
- par conversion interne : l'énergie de désexcitation est transférée à un électron périphérique qui est éjecté,
- par création de paires : l'énergie de désexcitation se matérialise en une paire  $e^+/e^-$  qui sont émis simultanément.

Lorsque cette désexcitation magnétique n'intervient pas immédiatement après désintégration, la durée de vie du noyau excité est relativement longue et l'on parle d'état métastable symbolisé par " m " sur le symbole chimique.

Ex :  $^{99m}\text{Tc}$ .

## 3. Rayonnements émis au cours des transitions radioactives (3)

Parmi les différents types de rayonnements émis au cours des transitions radioactives, seuls sont couramment utilisés en médecine nucléaire les rayons  $\gamma$ ,  $\beta^-$  et  $\beta^+$ .

### 3.1. Rayonnements $\gamma$ et X

De même nature physique, les rayonnements  $\gamma$  et X ne se différencient que par leur origine.

Les rayons  $\gamma$  ont une origine nucléaire tandis que les rayons X proviennent de lacunes créées dans le cortège électronique par des électrons rapides (réarrangements électroniques).

Leurs énergies se distribuent selon un spectre de raies où chaque énergie est quantifiée et caractéristique de l'atome.

### 3.2. Rayonnements $\beta^-$

L'énergie de désintégration se répartissant entre la particule  $\beta^-$  et l'anti-neutrino, l'énergie des particules  $\beta^-$  émises se distribue selon un spectre continu, entre 0 et une énergie maximale  $E_{\text{max}}$  caractéristique du radionucléide, avec une fréquence plus élevée pour une énergie moyenne  $E_{\text{moy}}$  égale au tiers de  $E_{\text{max}}$ .

## 4. Interactions des rayonnements avec la matière (1, 3)

### 4.1. Rayonnements X et $\gamma$

En cas d'interaction avec un électron atomique, il y a transfert de toute ou partie de l'énergie du photon incident à l'électron qui est alors éjecté avec une certaine énergie cinétique, le photon incident étant diffusé avec le reste éventuel de son énergie (effet photoélectrique et effet Compton).

En cas d'interaction avec le champ d'un noyau, et si l'énergie du photon incident est suffisamment importante, il y a matérialisation, c'est-à-dire création d'une paire électron-positon, chacun emportant sa part d'énergie cinétique et réagissant par la suite avec la matière.

Il peut ainsi être défini, en fonction de l'énergie du photon incident et du numéro atomique du matériau traversé, un coefficient d'atténuation du rayonnement dans la matière.

### 4.2. Rayonnements $\beta^-$

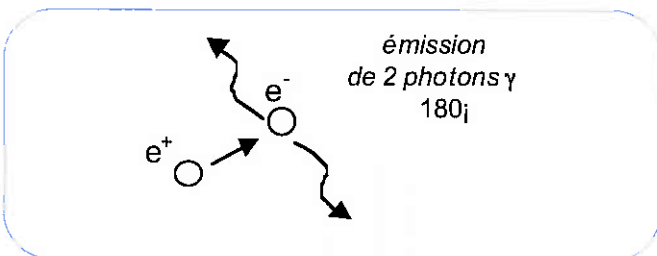
Au cours de leur traversée dans la matière, les particules  $\beta^-$  subissent des déviations de trajectoire par diffusion, et un ralentissement par pertes d'énergie successives avec transfert de l'énergie vers les noyaux ou les électrons du milieu, créant des excitations, ionisations...

Le parcours des particules  $\beta^-$ , défini comme la distance

de pénétration dans un milieu suivant une direction déterminée, dépend donc de l'énergie des particules et de la densité du milieu traversé (quelques mètres dans l'air et quelques millimètres dans l'aluminium). Le parcours maximal des particules  $\beta^-$  (distance de pénétration maximale) est donc caractéristique du radionucléide émetteur pour un milieu donné. Cela permet également de définir, pour chaque radionucléide, une épaisseur de matière capable d'absorber totalement les  $\beta^-$  émis, et susceptible de servir d'écran.

### 4.3. Rayonnements $\beta^+$

Au cours de sa traversée dans la matière, le positon s'annihile rapidement après perte de son énergie cinétique avec un électron négatif pour donner naissance à deux photons d'annihilation émis dans des directions opposées et d'énergie de 511 keV.



## 5. Cinétique des transformations radioactives

(1, 2, 3, 4)

### 5.1. Constante radioactive

La radioactivité est un phénomène statistique, chaque noyau radioactif se désintégrant à un moment aléatoire. La constante radioactive  $\lambda$ , caractéristique du radionucléide, est définie comme la probabilité qu'un noyau radioactif se désintègre par unité de temps.

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

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

### 5.2. Décroissance radioactive

Le nombre d'atomes radioactifs décroît de manière exponentielle en fonction du temps, selon la relation suivante :

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

$N_t$  : Nombre d'atomes à l'instant  $t$

$N_0$  : Nombre d'atomes à l'instant initial  $t_0$

$\Delta t$  : Temps écoulé entre  $t$  et  $t_0$

$\lambda$  : Constante radioactive

### 5.3. Période physique

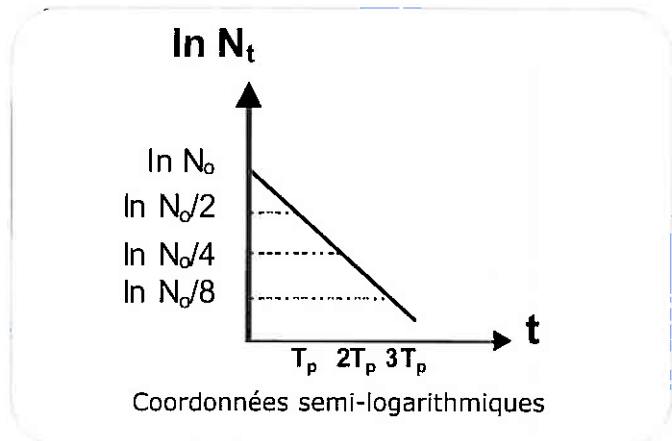
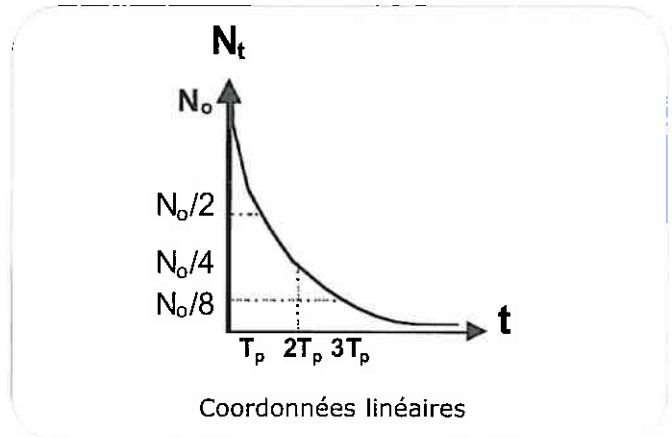
C'est le temps au bout duquel la moitié des noyaux

initialement présents se sont désintégrés. Elle est totalement indépendante de la pression, de la température, de la forme physique et de la structure chimique de l'élément.

La période physique  $T_p$  est caractéristique du radionucléide.

$$T_p = \ln 2 / \lambda = 0,693 / \lambda$$

Elle peut être déterminée graphiquement :



Au bout de 1 période physique, la radioactivité initiale est divisée par 2, au bout de 10 périodes par 1000 environ, et au bout de  $n$  périodes par  $2^n$ .

### 5.4. Activité

L'activité (radioactive) d'une source correspond au nombre de désintégrations ou transformations nucléaires par unité de temps.

Elle diminue au cours du temps.

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

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

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

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

$\lambda$  : Constante radioactive

$\Delta t$  : temps écoulé entre  $t$  et  $t_0$

Sont également définies :

- l'activité spécifique d'une source par le rapport activité de la source / masse de la source.