

Université de Lille 2

Année Universitaire 2017/2018

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 15 décembre 2017

Par Ludivine BOUTON

**MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES EMETTEURS DE POSITONS :
REGLEMENTATION ET PRODUCTION**

Membres du jury :

Président : Mme le Professeur Anne GAYOT, Faculté des Sciences Pharmaceutiques de LILLE.

Directeur : Mr Raphaël MIGET, Pharmacien Délégué, Advanced Accelerator Applications.

Assesseur : Mme Chérifa Mounira HAMOUDI, Maître de Conférence, Faculté des Sciences Pharmaceutiques de LILLE.

Assesseur : Mr Romuald-Alexis LEJARD, Ingénieur Cyclotron, Advanced Accelerator Applications.



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE

Vice-présidents :

Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET

Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ

Professeur Murielle GARCIN

Professeur Annabelle DERAM

Professeur Muriel UBEDA SAILLARD

Monsieur Ghislain CORNILLON

Monsieur Pierre RAVAUX

Monsieur Larbi AIT-HENNANI

Madame Nathalie ETHUIN

Madame Ilona LEMAITRE

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation

Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique

M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie

Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie

Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A ma Présidente de Thèse, **Mme Anne GAYOT**,
pour avoir accepté de prendre part à ce projet. Merci pour votre relecture constructive et très enrichissante. Merci pour l'enseignement que vous m'avez donné pendant ces années de faculté. Je ferai de mon mieux pour être digne de celui-ci tout au long de mon parcours professionnel.

A mon Directeur de Thèse, **Mr Raphaël MIGET**,
de m'avoir accepté en stage au sein de l'entreprise Advanced Accelerator Applications où j'ai pu découvrir le domaine très intéressant des médicaments radiopharmaceutiques. Merci de t'être impliqué pleinement tout au long de la rédaction de ma thèse. Merci pour tes conseils, ta disponibilité, ton écoute et tes encouragements.

A Mr Romuald – Alexis LEJARD, Membre du Jury,
pour avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour ta relecture et tes conseils.

A Mme Chérifa Mounira HAMOUDI, Membre du Jury,
D'avoir pris part à la relecture de ce projet. Merci pour cette année de Master.

A mes Parents,
qui m'ont permis de réaliser ces études. Merci pour votre soutien pendant toutes ces années. Merci d'avoir supporté mon humeur irritable dans tous les moments de stress qu'imposaient les examens. Je peux lire la fierté dans vos yeux. Ma réussite je vous la dois.

A mon frère, **Bill**,
Merci pour cette enfance merveilleuse passée à tes côtés, pour tous les bons moments que l'on a passés ensemble et ceux à venir.

A mes **grands-parents, ma famille et belle famille,**
De m'avoir toujours soutenue et encouragée, de m'avoir transmis de vraies valeurs.
Nous sommes une famille unie, c'est ce qui fait notre force.
Je suis fière de faire partie des vôtres.

A ma meilleure amie, **Justine,**
d'être toujours là pour moi dans les bons comme les mauvais moments et ça depuis de
très longues années maintenant ! Merci pour tous ces éclats de rire, ces instants de
détente, ces escapades, ces soirées jusqu'au petit matin ! Merci Djobi !

A mes **amies et amis,**
D'être toujours présents quand j'en ai besoin. Merci pour tous ces moments d'évasion,
de rire, de fête, de partage ! Je tiens à remercier particulièrement mes amies de la
faculté qui ont partagées ces 7 années à mes côtés, bonne continuation a toute pour la
suite !

A **Mr et Mme COURMONT**
De m'avoir fait découvrir le monde de la pharmacie d'officine. Merci également à toute
l'équipe qui m'a beaucoup appris. Ce fut un réel plaisir de travailler à vos côtés.

A **l'équipe de AAA,**
De m'avoir beaucoup appris de la fabrication des médicaments radiopharmaceutiques
durant mes stages. Je suis ravie de faire désormais partie des vôtres.

A **Gwènaël,**
de m'apporter ton soutien au quotidien. Tu me donnes chaque jour la force d'avancer et
c'est grâce à toi que je suis une femme épanouie.

Sommaire

PARTIE I : Histoire et réglementation de la radioactivité.....	17
I – Découverte de la radioactivité.....	18
II - Notion de physique nucléaire.....	22
1. Constitution de l'atome.....	22
2. Désintégration radioactive β^+ des émetteurs de positon.....	24
3. Cinétique des transformations radioactives.....	25
4. Exemple de production d'un émetteur de positons : le ^{18}F	28
III- Définition des médicaments radiopharmaceutiques.....	29
1. Généralités.....	29
2. Réglementation du médicament radioactif.....	31
3. Réglementation de l'isotope radioactif.....	33
IV – Application en médecine nucléaire des médicaments radiopharmaceutiques émetteurs de positons.....	34
1. La médecine nucléaire.....	34
2. La tomographie par émission de positons : TEP.....	35
PARTIE II – Exigences pour la production des médicaments radiopharmaceutiques émetteurs de positon.....	39
I – Contraintes relatives à l'obtention de la stérilité.....	40
II – Contraintes relatives à la radioactivité.....	44
III - Méthode des 5 M pour la validation de la répartition aseptique des médicaments radiopharmaceutiques.....	46
1. Main d'œuvre.....	46
2. Milieu.....	51
3. Matière première.....	54
4. Matériel.....	54
5. Méthode.....	56
PARTIE III – Production d'un médicament radiopharmaceutique émetteur de positons : le fludésoxyglucose ^{18}F -FDG.....	65
I – Présentation du médicament radiopharmaceutique le ^{18}F -FDG.....	66
1. Indications.....	66
2. Activité volumique.....	67
II – Synthèse de la substance active.....	68

III- Dilution et répartition des médicaments radiopharmaceutiques émetteurs de positons.....	71
1. Dilution du ¹⁸ F - FDG.....	71
2. Filtration stérilisante.....	72
3. Répartition aseptique.....	73
4. Conditionnement.....	74
IV – Contrôle qualité du produit fini.....	76
1. Pureté radionucléidique = identification.....	76
2. Pureté radiochimique.....	78
3. Pureté chimique.....	81
4. Le pH.....	84
5. Test du point bulle.....	84
6. Essai des endotoxines.....	84
7. Essai de stérilité.....	85
8. Résumé des essais.....	86
V- Libération anticipée du lot.....	87
VI – Echantillonnage.....	88
VII – Transport.....	88
1. La réglementation.....	88
2. Les matières radioactives de la classe 7.....	88
3. Marquage et étiquetage des colis radioactifs.....	89
4. Indice de transport (IT).....	90
5. Le véhicule.....	91
6. Sanction des infractions.....	92
CONCLUSION.....	94
ANNEXE 1 : réglementation du zonage.....	95

Table des Figures

Figure 1. Observation faites par Henri Bequerel.....	19
Figure 2. 1 ^{ère} expérience : sels d'uranium enfermés dans un plomb afin d'éviter les rayonnements.....	19

Figure 3. 2 ^{ème} expérience : même expérience que la première avec des sels d'uranium phosphorescents ou non et d'autres composés phosphorescents.....	20
Figure 4. Portraits des principaux acteurs dans la découverte de la radioactivité.....	21
Figure 5. Structure de l'atome.....	22
Figure 6. Formation de photons.....	23
Figure 7. Exemple d'isotopes.....	24
Figure 8. Désintégration radioactive β^+	25
Figure 9. Décroissance radioactive.....	27
Figure 10. Fonctionnement du cyclotron.....	28
Figure 11. Interaction du rayonnement avec la matière.....	35
Figure 12. Examen de tomographie par émission de positons.....	36
Figure 13. Distribution de glucose marqué au fluor 18 telle que mesurée par TEP.....	37
Figure 14. Exemple de classification des locaux de Zone à Atmosphère Contrôlée.....	42
Figure 15. Exemple d'affichage à l'entrée d'une pièce.....	45
Figure 16. Les appareils de détection.....	45
Figure 17. Nombre de particules émises par l'humain en fonction de son activité.....	47
Figure 18. Tenue pour entrer en Zone à Atmosphère Contrôlée.....	48
Figure 19. Appareil de mesure de la radioactivité.....	51
Figure 20. Exemple des cascades de pressions dans les locaux et les isolateurs.....	52
Figure 21. Étiquettes d'identification des statuts des matières premières.....	54
Figure 22. Essai de fertilité des milieux pour les germes aérobies totaux, moisissures et levures.....	57
Figure 23. Essai d'acceptabilité de la méthode.....	58
Figure 24. Essai de dénombrement microbien.....	59
Figure 25. Essai de stérilité.....	60
Figure 26. Essai de fertilité des milieux pour les bactéries aérobies et anaérobies et les levures et les moisissures.....	61
Figure 27. Essai d'applicabilité de la méthode.....	63
Figure 28. Essai de stérilité du produit à examiner.....	63
Figure 29. Exemple de cassette de synthèse de FDG commercialisée par ABX sur un module de synthèse.....	69
Figure 30. 1 ^{ère} étape de la synthèse : Substitution Nucléophile.....	70
Figure 31. 2 ^{ème} étape de la synthèse : l'Hydrolyse.....	71
Figure 32. Résumé des étapes de la synthèse.....	71

Figure 33. Exemple de conditionnements primaires, secondaires et tertiaires des médicaments radiopharmaceutiques.....	75
Figure 34. Exemple d'appareil qui permet la mesure des rayonnements gammas.....	77
Figure 35. Exemple de résultat de Chromatographie sur Couche Mince.....	79
Figure 36. Impureté A du fludeoxyglucose.....	81
Figure 37. Exemple de Chromatogramme pour la recherche des solvants résiduels.....	82
Figure 38. Essai des tâches.....	83
Figure 39. Test du point bulle.....	84
Figure 40. Les différentes étiquettes du colis Type A en fonction de l'indice de transport.	90
Figure 41. Signalisation sur le véhicule.....	91

Table des tableaux

Tableau 1. Classification particulière de la Zone à Atmosphère Contrôlée.....	41
Tableau 2. Classification microbiologique de la Zone à Atmosphère Contrôlée.....	41
Tableau 3. Débit de dose maximale intégré sur 1 heure de pour les zones réglementées.	44
Tableau 4. Nombre minimal d'unités à contrôler pour l'essai de stérilité.....	85
Tableau 5. Essais de contrôle qualité avant injection au patient.....	86
Tableau 6. Essais de contrôle qualité après injection au patient.....	87
Tableau 7. Classification des matières dangereuses.....	89

PARTIE I : Histoire et réglementation de la radioactivité.

I – Découverte de la radioactivité

Depuis la formation de la Terre, la radioactivité est présente dans toute la matière. Tout est naturellement radioactif : le sol sur lequel nous marchons, l'air que nous respirons, les aliments que nous mangeons ... Notre corps est radioactif. Mais ce n'est qu'à partir de 1896, grâce à la découverte d'Henri Becquerel, que la radioactivité devient un sujet d'étude majeur. La fin du XIXe siècle a connu une série de découvertes scientifiques qui ont marqué les décennies à venir. La découverte de la radioactivité a été le détonateur des bouleversements de la compréhension de la matière. Les applications majeures aujourd'hui de la radioactivité sont les traitements de tumeurs et autres applications médicales, la production d'énergie électrique et la datation archéologique.

En décembre 1895, le physicien allemand Wilhelm Röntgen découvre par hasard la présence de rayons inconnus, invisibles et distincts des rayons cathodiques. Il les appelle les rayons X. Ils sont utilisés aujourd'hui dans de nombreuses applications comme l'imagerie médicale et les contrôles non destructifs.

L'année suivante, en 1896, le physicien français Henri Becquerel, qui cherchait à approfondir les recherches de Röntgen découvre la radioactivité grâce à des sels d'uranium phosphorescents à la lumière du soleil. Il avait constaté qu'après exposition à la lumière du soleil ces sels devenaient phosphorescents. Il s'interroge sur plusieurs substances phosphorescentes émettent des rayons X et tente d'y répondre grâce à une expérience¹.

Pour déceler le rayonnement, il a recours à la photographie, procédé qu'il maîtrise parfaitement. Il entoure alors une plaque photographique dans du papier noir pour qu'aucune lumière ne puisse l'impressionner. Il dépose une plaque de cuivre et un échantillon d'uranium. Il laisse l'ensemble au soleil pendant plusieurs heures pour que l'échantillon soit stimulé par la lumière et reste phosphorescent. Lorsqu'il développe les plaques, il constate qu'elles sont impressionnées.

Par un temps nuageux, sans exposition au soleil, les sels sont stockés dans un tiroir avec la plaque photographique. Au bout de quelques jours le développement de la plaque montre qu'elle est fortement impressionnée.

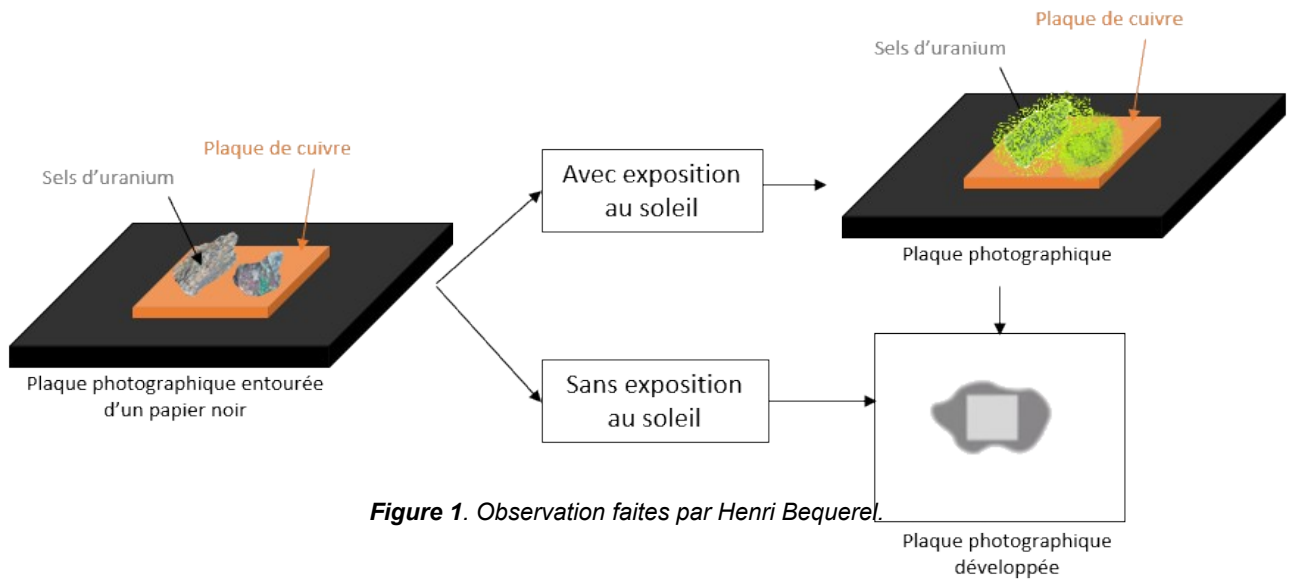


Figure 1. Observations faites par Henri Bequerel.

Il émet une première hypothèse : les sels d'uranium ont emmagasiné une telle énergie pendant leur exposition au soleil qu'ils ont émis un rayonnement.

Pour confirmer son hypothèse, il décide d'enfermer les sels d'uranium dans du plomb pour éviter toute exposition à la lumière du soleil et de refaire l'expérience. Il constate la même chose : la plaque photographique est impressionnée. Il conclut donc que les sels d'uranium ont continué à émettre un rayonnement qui n'était pas dû à l'exposition à la lumière du soleil.

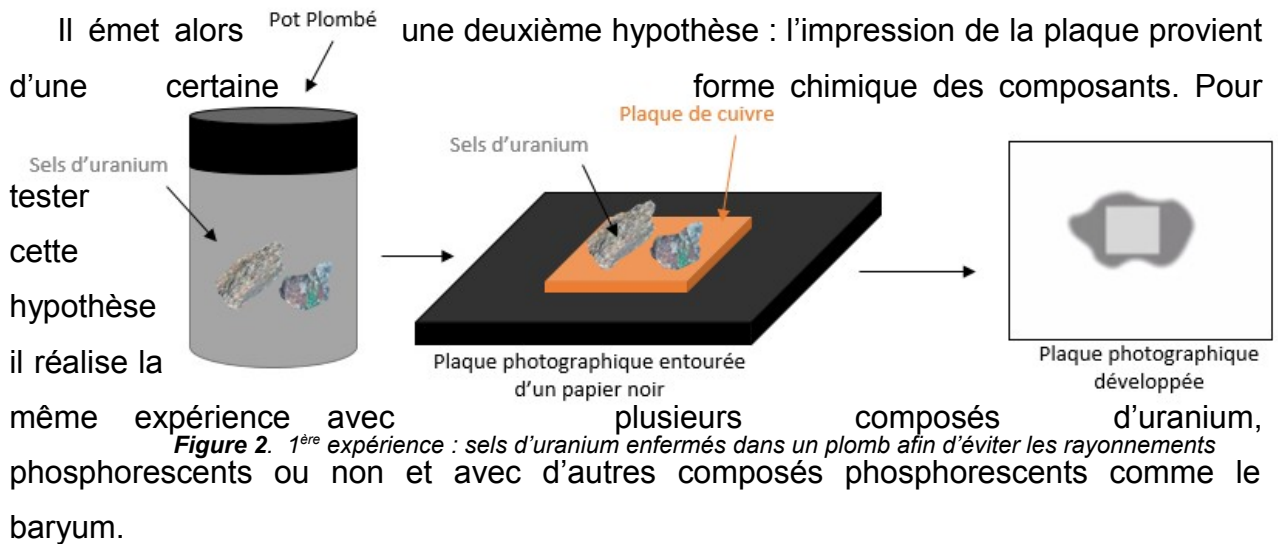


Figure 2. 1^{ère} expérience : sels d'uranium enfermés dans un plomb afin d'éviter les rayonnements

Résultat de l'expérience : avec d'autres composés phosphorescents il n'y a pas d'impression de la plaque. Ce n'est donc pas la phosphorescence qui est responsable du rayonnement. Ces rayonnements sont dénommés les « **rayons uraniques** ».

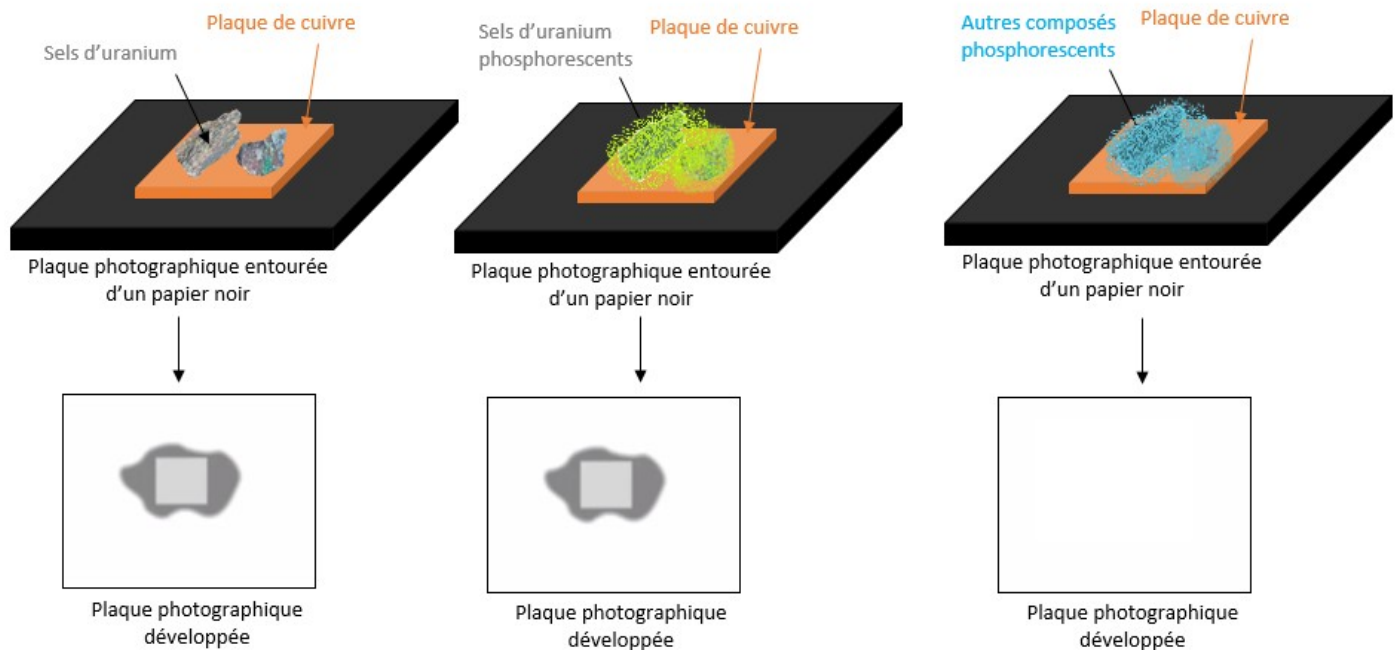


Figure 3. 2ème expérience : même expérience que la première avec des sels d'uranium phosphorescents ou non et d'autres composés phosphorescents.

Marie Curie, une physicienne polonaise naturalisée française, décide de continuer les travaux sur les « rayons uraniques ». Au cours de ses recherches sur de nombreux minerais, elle s'aperçoit que d'autres éléments comme le thorium émettent également des rayonnements. Comprenant que ces rayonnements sont une propriété générale de la matière, elle leur donne le nom de **radioactivité** (*du latin radius : rayon*).

Pierre Curie s'associe aux recherches de son épouse et en 1898 le couple découvre deux éléments radioactifs encore inconnus : le polonium et le radium.

Ces découvertes fondamentales ouvrent un vaste champ de recherches et permettent à Henri Becquerel, Pierre et Marie Curie d'obtenir un prix Nobel de physique en 1903. C'est à partir de ce moment que les physiciens explorent le cœur de la matière : les atomes.

En 1934, Irène et Frédéric Joliot-Curie créent les premiers éléments radioactifs artificiels : le radiophosphore. L'homme est alors capable de maîtriser ce phénomène extraordinaire ouvrant la voie à une nouvelle ère scientifique et technique².

Aujourd'hui, on connaît les propriétés de la radioactivité, employées dans une multitude de domaines (médecine, agriculture, agroalimentaire...), mais aussi ses dangers qui amènent à en limiter et en contrôler l'utilisation.



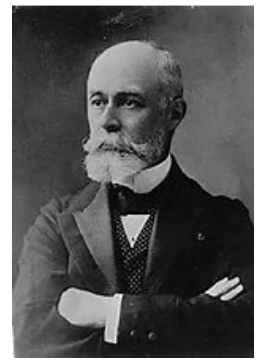
Wilhelm Röntgen



Marie Curie



Irène et Frédéric
Joliot-Curie



Henri Becquerel

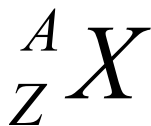
Figure 4. Portraits des principaux acteurs dans la découverte de la radioactivité

II - Notion de physique nucléaire

1. Constitution de l'atome

L'**atome** est composé de son noyau et son nuage électrique. Le noyau est constitué de protons et de neutrons. Le nuage électrique est un cortège d'électrons gravitant à grande vitesse autour du noyau 100 000 fois plus petit.

Les **électrons** sont de minuscules corpuscules dotés d'une charge électrique négative e^- (c'est la plus petite charge électrique connue). Le nombre d'électrons, qui va de 1 à une centaine, définit le numéro de l'atome neutre, c'est-à-dire qui n'a pas capturé ou perdu d'électron. L'atome le plus simple est l'atome d'hydrogène qui comporte un seul électron. La charge électrique négative du cortège d'électrons est exactement compensée par une charge électrique positive présente dans le noyau. Cette charge est due à la présence des **protons** porteurs de charges électriques égales et opposées à celle des électrons. L'atome est donc électriquement neutre. Dans le noyau, à côté des protons, on trouve également des **neutrons**. Ils sont semblables aux protons mais dépourvus de charge électrique. On appelle **nucléons** les constituants du noyau : protons et neutrons. Ils sont environ deux mille fois plus lourds que l'électron. La masse de l'atome et donc pratiquement égale à celle du noyau. ³



X : Symbole chimique de l'élément
A : Nombre de masse = Nombre de nucléons = protons + neutrons
N : Nombre de neutrons
Z : Numéro atomique = Nombre de protons

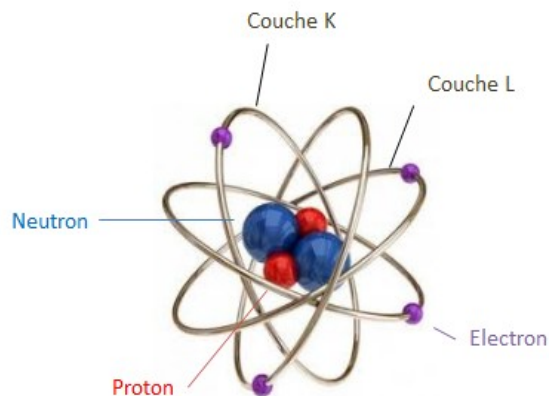
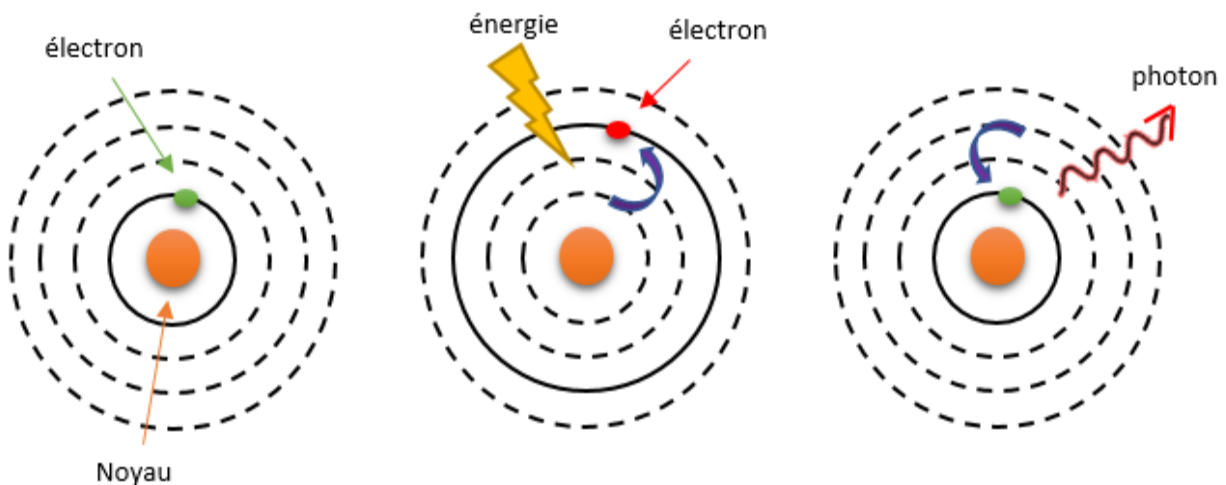


Figure 5. Structure de l'atome

L'électron qui tourne autour du noyau, ne jouit pas d'une liberté de mouvement. La nature lui impose des choix d'énergies, on parle **d'état d'un électron**. Cet état est défini par l'énergie de l'électron et la manière dont il occupe l'espace. Le nombre d'état que peut occuper un électron est limité. Les différents états de même énergie sont regroupés sous le nom de « couches ». Ces couches sont appelées K, L, M, N ...

La couche K qui correspond à l'attraction la plus forte par le noyau est la première à se remplir. Deux électrons au maximum peuvent occuper cette couche. Un troisième électron n'y trouverait pas de place, il doit donc se placer sur la couche suivante, la couche L où il sera moins lié au noyau que les électrons de la couche K.

Plus les électrons se trouvent sur des couches extérieures, plus leur énergie de liaison ⁽¹⁾ est faible. Quand un électron passe sur une couche supérieure grâce à un gain d'énergie, une place devient disponible sur une couche. Un électron d'une autre couche plus externe vient alors combler le vide. Cette transition est accompagnée par l'émission d'un gain d'énergie électromagnétique qui vient de la différence d'énergie entre les deux couches. Ces minuscules ondes électromagnétiques sont les **photons**. Certains photons sont capables d'être vu à l'œil nu. L'énergie du photon est égale à la différence d'énergie des deux couches. L'énergie des couches étant caractéristique de l'atome, celle du photon l'est aussi. La longueur d'onde étant liée à son énergie, cette longueur d'onde est donc aussi propre à l'atome. Plus l'énergie d'un photon est élevée, plus sa longueur d'onde est courte et inversement. La gamme énergétique du photon s'étend de l'UV à l'infrarouge



Un nucléide est une espèce atomique caractérisée par le nombre de protons et de neutrons contenus dans son noyau ainsi que par son état énergétique. Les isotopes d'un élément sont des nucléides ayant le même numéro atomique mais des nombres de masse différents. Ce sont des arrangements instables de protons et de neutrons qui se transforment spontanément, avec une probabilité statistique constante, en une autre combinaison, stable ou instable de protons et de neutrons. Certains nucléides instables ont une durée de vie très longue de l'ordre de milliards d'années comme l'uranium ou le thorium. Cette transformation s'accompagne de **l'émission de rayonnements ou de particules**. Ce phénomène est appelé la désintégration. Il existe des atomes naturellement radioactifs comme le ^{14}C . D'autres sont créés artificiellement c'est le cas du ^{18}F .

Exemple : Les différents isotopes de l'Hydrogène

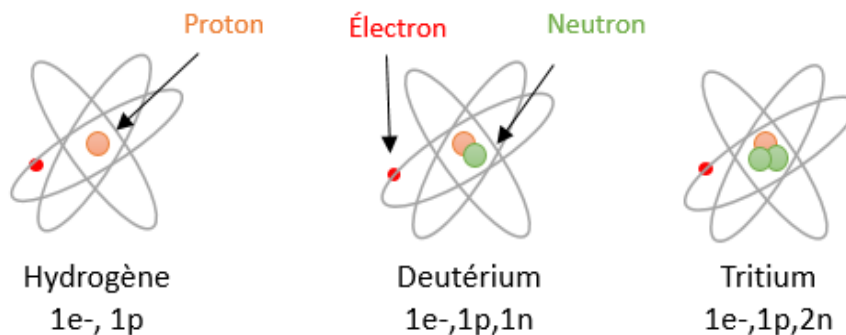


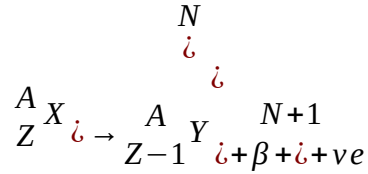
Figure 7. Exemple d'isotopes

2. Désintégration radioactive β^+ des émetteurs de positon.

Parmi les éléments répertoriés dans la classification de Mendeleïev, 90 sont naturels et 22 artificiels. On connaît pour l'ensemble des éléments plus de 1500 isotopes.

Il existe différents types de désintégrations radioactives. La désintégration α , β , la capture électronique, la fission spontanée, la désexcitation électromagnétique. Les émetteurs de positons subissent une désintégration radioactive β^+ .

La désintégration β^+ intervient en présence d'un excès de protons par rapport aux neutrons. Il y a alors une transformation d'un proton en neutron avec émission d'un électron positif ou **positon** (e^+ ou particule β^+) et un neutrino (ν_e , particule neutre, de masse voisine de zéro).



Au cours de cette désintégration, il y a émission d'un rayonnement β^+ . Le positon émis parcourt quelques millimètres et perd toute son énergie. Il s'annihile ensuite rapidement avec un électron négatif pour donner naissance à deux photons d'annihilation de 511 keV émis dans deux directions opposées².

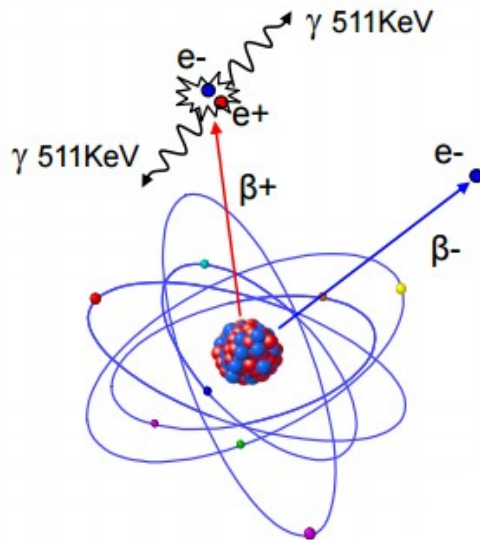


Figure 8. Désintégration radioactive β^+

Tous les modes de décroissance s'accompagnent d'une onde électromagnétique plus communément appelée le rayonnement gamma. Ce sont des rayonnements électromagnétiques d'origine nucléaire. Les rayons gamma sont les plus pénétrants.

3. Cinétique des transformations radioactives

La radioactivité est un phénomène statistique, chaque noyau radioactif se désintégrant de façon aléatoire. Pour une préparation c'est donc le nombre de désintégrations ou transformation nucléaires se produisant dans la solution par unité de temps^{2,4}.

Le nombre de radionucléide décroît selon une loi exponentielle, avec une constante de désintégration caractéristique. C'est la constante radioactive λ , caractéristique du radioisotope, est définie comme la probabilité pour 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 :

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

La loi de décroissance exponentielle est la suivante :

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

N_t : Nombre d'atomes à l'instant t

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

Δt : temps écoulé entre t et t_0

λ : constante radioactive

Pour un atome donné la **période radioactive (T)** est le temps au bout duquel le nombre de noyaux radioactifs présent à l'instant initial aura diminué de moitié (elle est également appelée la demie – vie). Elle peut se calculer selon la formule ci-dessous. Elle est caractéristique pour un élément donné. Pour le ¹⁸F la période est de 109.8 min.

$$T = \frac{\ln 2}{\lambda}$$

L'activité ou la radioactivité d'une source correspond au nombre de désintégrations par unité de temps. Tous les atomes ne se désintègre pas en même temps. L'activité d'une source diminue donc au cours du temps.

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

$$A_{(t)} = A_{(0)} \cdot \exp\left(-\frac{\ln 2}{t_{1/2}} \cdot t\right)$$

$$A_{(t)} = A_n = \frac{A_{(0)}}{2^n}$$

A_t : Activité de la source à l'instant t

A_0 : activité de la source à l'instant t_0

λ : constante radioactive

Δt : temps écoulé entre t et t_0

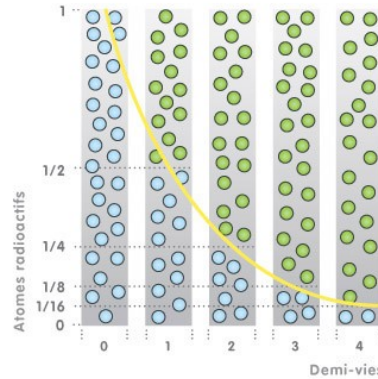


Figure 9. Décroissance radioactive

Il existe 2 types de sources :

- **Sources scellées** : source dont la structure ou le conditionnement empêche, en utilisation normale, toute dispersion de matières radioactives dans le milieu ambiant.
- **Sources non scellées** : source dont la présentation et les conditions normales d'emploi ne permettent pas de prévenir toute dispersion de substance radioactive.

Dans le Système International, la radioactivité s'exprime en Becquerel (Bq) et correspond à une désintégration par seconde².

Le Curie est une ancienne Unité, mais elle est encore beaucoup utilisée.

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

Il existe 3 groupes d'émetteur de positon en fonction de leur demi – vie :

- L'oxygène 15 (¹⁵O), l'azote 13 (¹³N) et le carbone 11 (¹¹C) qui ont une durée de demi – vie respectivement de 2,10 et 20 minutes environ. Ils sont donc synthétisés dans des centres de recherche multidisciplinaires.

- Le fluor 18 (^{18}F), le brome 76 (^{76}Br) avec une durée de demi-vie de 109.8 minutes et 16.2 heures. Ils sont eux synthétisés dans les industries pharmaceutiques.
- Le gallium 68 (^{68}Ga) et le Rubidium 82 (^{82}Rb) avec une durée de demi – vie de 68 minutes et 76 secondes. Ils sont issus de générateurs isotopiques.

4. Exemple de production d'un émetteur de positons : le ^{18}F .

Le ^{18}F est produit à partir de réactions nucléaires dans un cyclotron. Le bombardement de protons sur une cible constituée d'eau enrichie en oxygène-18 (H_2^{18}O) permet la formation du ^{18}F .

Le cyclotron est un accélérateur de particules capable de produire des particules de très fortes énergies sur de courtes durées. Il utilise l'action combinée de champs magnétiques et électriques pour délivrer un faisceau de particules accélérées qui décrivent une trajectoire en spirale depuis le centre du cyclotron vers les bords. Ceci se fait grâce à un vide très important. Les particules sont projetées à de très grandes vitesses sur une cible. Il se produit alors une transmutation nucléaire.

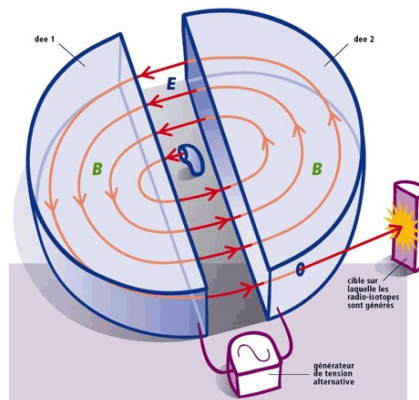
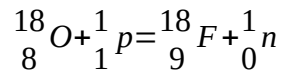


Figure 10. Fonctionnement du cyclotron.

La réaction est la suivante :



Outre la réaction nucléaire voulue, il se produit en général des transformations simultanées qui peuvent donner naissance à des impuretés radionucléidiques. L'emploi de matières cibles enrichies, dans laquelle l'abondance du nucléide cible a été artificiellement accrue, permet d'améliorer le rendement de production et la pureté du radionucléide souhaité^{2,5}.

Le cyclotron est situé dans une pièce protégée, entourée de murs de béton d'au moins deux mètres d'épaisseur pour confiner la radioactivité. Un mécanisme automatisé permet l'ouverture de la porte et d'accéder à la pièce que lorsque le niveau de radioactivité est acceptable.

III- Définition des médicaments radiopharmaceutiques

1. Généralités

Du fait de leur nature, les radiopharmaceutiques sont soumis à une double réglementation et obéissent à un double référentiel législatif : celle des médicaments et celle de l'isotope radioactif.

La notion de médicament radiopharmaceutique est apparue en 1965 avec comme définition : « *un médicament dont le principe actif est basé sur les propriétés de l'émission radioactive d'un radioélément* ».

Le marché des radiopharmaceutiques est limité à une spécialité médicale : la **médecine nucléaire** qui utilise des sources non scellées dont le but est de pratiquer un traitement ou d'établir un diagnostic in vivo (imagerie ou exploration).

Après la Seconde Guerre mondiale, les centres de recherche de l'énergie nucléaire fournissaient des radionucléides à des médecins pour des actes de diagnostic ou de thérapie. A cette période aucun texte de loi n'encadrait ces pratiques. C'est la Belgique, qui en 1963 devient le premier pays européen à fixer des obligations pour la production,

l'importation, l'exportation, la détention et l'utilisation des radio – isotopes sous forme non scellée à usage médical.

Dans les années 1970, plusieurs pays européens (France, Royaume Uni, Danemark, Belgique) réglementent la production, la préparation et l'usage de ces produits en mettant en place des procédures d'enregistrement.

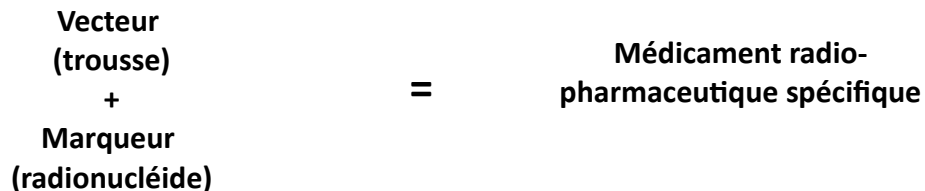
La directive du Conseil de l'Union Européenne n°89/343 du 3 mai 1989 a fait entrer les radiopharmaceutiques dans le domaine du médicament en prévoyant des dispositions complémentaires pour les produits radiopharmaceutiques.

Ces textes ont été transposés en France par la loi du 8 décembre 1992 qui a officialisé le statut des radiopharmaceutiques en tant que médicaments.

Les médicaments radiopharmaceutiques utilisés en médecine nucléaire sont des médicaments contenant des éléments radioactifs. Ce sont des radioéléments qui se présentent sous forme de sources non scellées destinées à être administrées par voie parentérale, orale ou pulmonaire dans un but diagnostique ou thérapeutique.

Ils peuvent être utilisés :

- Seuls, sous une forme chimique simple,
- Liés à des vecteurs spécifiques d'un organe, d'une fonction physiologique ou d'une pathologie : molécules organiques, anticorps monoclonaux, cellules sanguines, ...



Les **radionucléides** utilisés en médecine nucléaire sont tous produits artificiellement. Ce sont des radioéléments artificiels (REA). Ils peuvent être formés au cours de réactions nucléaires produites, soit dans un réacteur nucléaire, soit dans un accélérateur de particules (cyclotron).

Les **molécules vectrices** sont commercialisées sous forme de trousse, correspondant à un ensemble de substances stériles, apyrogènes et pré-conditionnées capable de donner le médicament radiopharmaceutique. Elles se présentent le plus souvent sous forme de flacons fermés sous azote, contenant un lyophilisat.

1. Réglementation du médicament radioactif

a) Code de la santé publique

En 1989, la directive européenne relative aux spécialités pharmaceutiques (directives 65/65/CEE et 75/319/CEE) a été élargie 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. Cette directive définit les termes de « médicaments 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° 95-1279 du 8 décembre 1992 (J.O du 11 décembre 1992).

L'article L5121 – 1 du Code de la Santé Publique (CSP) définit les médicaments radiopharmaceutiques, les générateurs, les trousse et les précurseurs :

« 7° Médicament radiopharmaceutique, tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales ; »

« 8° Générateur, tout système contenant un radionucléide parent déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations mentionnées aux articles L. 5121-9-1 et L. 5121-12, d'une autorisation d'importation parallèle ou d'une autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture de stock d'un

médicament, servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique ; »

« 9° Trousse, toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique final ; »

« 10° Précurseur, tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration ; »⁶

Avec l'art L. 1333-1, le CSP encadre toute activité comportant un risque d'exposition des personnes aux rayonnements ionisants par un régime d'autorisation et de déclaration selon les caractéristiques et les utilisations des sources.

b) Pharmacopée Européenne

La Pharmacopée Européenne définit les produits radiopharmaceutiques comme des « médicaments qui lorsqu'ils sont prêts à l'emploi, contiennent 1 ou plusieurs radionucléides (isotopes radioactifs) incorporés à des fins médicales ».

Dans la pharmacopée, la préparation de produits radiopharmaceutiques est considérée comme un processus impliquant une ou plusieurs étapes : achat de matériaux et de produits, production de radionucléides pour le radiomarquage, radiomarquage, modification chimique et / ou purification, formulation, dispensation de la forme pharmaceutique, stérilisation, contrôle analytique, conditionnement, étiquetage et libération. Le prélèvement d'une dose pour application immédiate chez un patient est considéré comme faisant partie de la pratique clinique, et non de la préparation des produits radiopharmaceutiques.

Toutes les étapes de la préparation de produits radiopharmaceutiques sont conçues de manière à répondre aux exigences de sûreté radiologique pour le personnel concerné et pour l'environnement, afin d'être conforme aux réglementations nationales ou internationales. Elles prévoient un blindage approprié et des mesures destinées à éviter et surveiller la contamination radioactive.

La monographie « Préparation radiopharmaceutiques 0125 » donne des définitions et les méthodologies générales de production et de contrôle de ces préparations.

La plupart des radiopharmaceutiques utilisés actuellement font l'objet d'une monographie à la Pharmacopée Européenne. Ces monographies déterminent pour chaque produit les normes de qualité à respecter².

c) Bonnes Pratiques de Fabrication

La production industrielle des médicaments radiopharmaceutiques doit suivre les concepts de Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments. Bien qu'ils soient considérés comme des médicaments stériles, en plus de la LD.1 Fabrication des médicaments stériles⁷, une annexe leur est consacrée, la LD3 Fabrication des médicaments radiopharmaceutiques⁸. Dans cette annexe se trouve des particularités de production du fait de la radioactivité. Elle sera détaillée dans la suite de l'exposé.

2. Réglementation de l'isotope radioactif

Du fait de la radioactivité, le médicament radiopharmaceutique doit satisfaire aussi à la réglementation de l'isotope radioactif dont les autorités compétentes sont l'Agence de Sureté Nucléaire (ASN) et l'Institut de Radioprotection et de Sureté nucléaire (IRSN).

L'ASN est une autorité administrative qui assure, au nom de l'État, la réglementation et le contrôle de la sûreté nucléaire et de la radioprotection pour protéger le public, les patients, les travailleurs et l'environnement^{9,10}.

Le champ de compétences de l'IRSN couvre l'ensemble des risques liés aux rayonnements ionisants, utilisés dans l'industrie ou la médecine, ou encore les rayonnements naturels.

Plus précisément, l'IRSN exerce ses missions d'expertise et de recherche dans les domaines suivants :

- Surveillance radiologique de l'environnement et intervention en situation d'urgence radiologique.
- Radioprotection de l'homme.
- Prévention des accidents majeurs dans les installations nucléaires.
- Sûreté des réacteurs.
- Sûreté des usines, des laboratoires, des transports et des déchets.
- Expertise nucléaire de défense.

Contrairement à l'ASN, l'IRSN est [un établissement public à caractère industriel et commercial \(EPIC\) sous la tutelle de plusieurs ministères](#). Les deux organismes partagent un rôle d'information et de conseil auprès du grand public et des pouvoirs publics¹¹.

IV – Application en médecine nucléaire des médicaments radiopharmaceutiques émetteurs de positons.

1. La médecine nucléaire

Les applications de la médecine nucléaire portent exclusivement sur l'utilisation des radioéléments en sources non scellées à des fins de **diagnostic** ou de **thérapie**. Sont donc exclues de ce domaine thérapeutique la colbalthérapie et la curithérapie, dans lesquelles le radioélément est enfermé dans une enveloppe étanche. L'action thérapeutique est liée à l'effet destructeur du rayonnement émis par le radioélément sur les cellules qui l'ont concentré. Le radioélément peut être intégré dans la chaîne métabolique du processus pathologique à traiter.

Exemples: Le couplage d'une molécule de glucose avec le Fluor 18 pour le diagnostic de cancer. Ou encore l'utilisation de l'iode 131 dans le traitement des affections thyroïdiennes : hyperthyroïdies, cancers thyroïdiens.

Le radioélément peut aussi être couplé à un anticorps ou un peptide capable de se fixer et de reconnaître sélectivement les cellules tumorales grâce à des récepteurs exprimés à leur surface. Exemple : l'Anticorps anti-CD20 marqué à l'yttrium 90 est proposé dans le

traitement des lymphomes malins non hodgkiniens à cellules CD 20 positif (c'est-à-dire exprimant l'antigène CD20) de type folliculaire en rechute réfractaire après certains traitements.

Un rayonnement qui pénètre dans la matière transfère de l'énergie aux éléments du milieu. Cela peut avoir 2 conséquences :

- Modification des propriétés chimiques des constituants de la cellule qui ne peuvent alors plus jouer leur rôle.
- Altération du matériel génétique (l'ADN) ce qui provoque des mutations et la mort cellulaire. Si les doses sont faibles, l'organisme est capable de réparer les lésions produites. Ce sont les effets stochastiques de la radioactivité. Par contre, si la dose est trop élevée, l'organisme n'est plus capable de réparer ces mutations ou les réparations sont dites « fautives » et irréversibles. Ce sont les effets déterministes de la radioactivité. Dans certains cas la dose reçue peut entraîner la mort cellulaire.

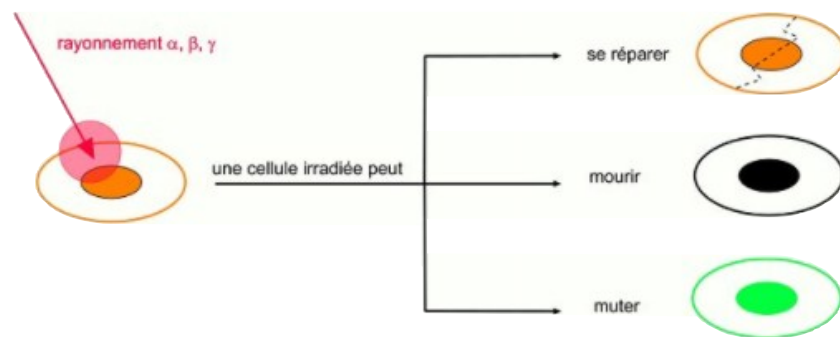


Figure 11. Interaction du rayonnement avec la matière.

2. La tomographie par émission de positons : TEP

La scintigraphie est une méthode d'imagerie médicale de médecine nucléaire comprenant la tomographie par émission de positons. L'intérêt des émetteurs de positons en médecine nucléaire est connu depuis plusieurs années. Les émetteurs de positons sont des isotopes radioactifs qui peuvent facilement être incorporés aux molécules, sans altérer leurs propriétés biologiques.

La tomographie par émission de positons permet de mesurer en trois dimensions **l'activité métabolique d'un organe** à l'aide d'une molécule marquée par un émetteur de positon : un traceur. Le traceur est composé d'une **molécule vectrice** qui se localise de manière sélective sur une structure de l'organisme et d'un **marqueur radioactif** qui permet de suivre la position du vecteur.

Les capteurs situés autour du patient détectent les photons d'annihilation en coïncidence (ceux qui arrivent en même temps) ce qui permet d'identifier la ligne sur laquelle se situe l'émission de photon. Une image fonctionnelle du corps humain est alors produite.¹²

Le fludesoxyglucose est utilisé dans la tomographie par émission de positons.

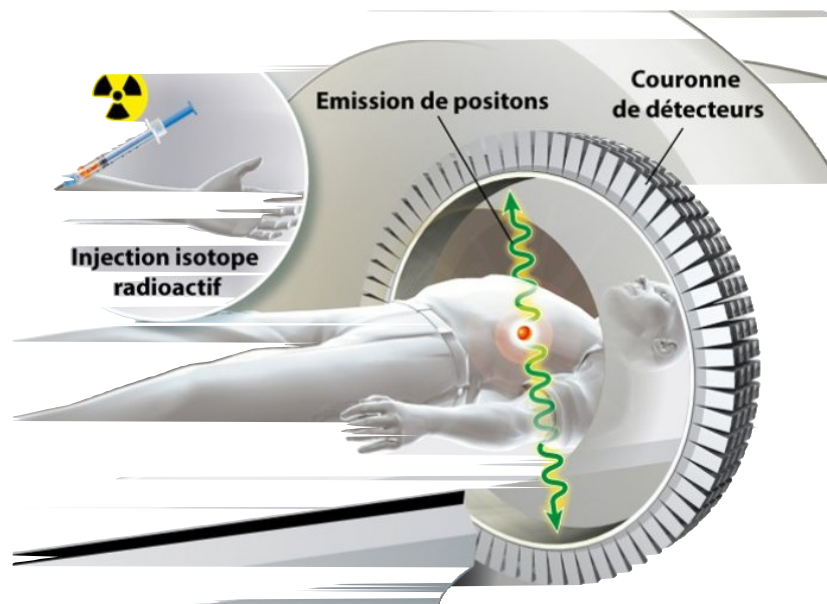


Figure 12. Examen de tomographie par émission de positons

Conditions de l'examen TEP pour le fludesoxyglucose :

Le fludesoxyglucose est un médicament sur liste I, il est réservé à l'usage hospitalier et ne peut être utilisé que par des personnes qualifiées et délivré qu'à des praticiens ayant obtenu l'autorisation spéciale prévue à l'article R. 1333-24 du CSP.

Avant de réaliser l'examen, le patient ne doit pas avoir mangé ni pris ses médicaments s'il suit un traitement dans un délai de quatre heures. Il peut toutefois consommer de

l'eau et des boissons non sucrées. En effet, il faut boire abondamment pour vider la vessie et réduire l'irradiation de celle – ci avant et après l'examen. Le patient doit cesser toutes activités sportives la veille.

Le diabète entraînant une concentration du glucose sanguin, il peut modifier les résultats de la TEP. Ce n'est pas une contre – indication mais il est important de le signaler.

A son arrivée, le patient est installé sur un lit et doit se reposer. Le médecin lui injecte en intra-veineuse une perfusion dans laquelle se trouve un émetteur β^+ dilué dans une solution saline. Le patient doit rester au repos pendant au moins 1 heure, ce qui permet au produit de se répartir dans l'organisme et d'être capté par les tissus cancéreux. Toutes activités qui peuvent stimuler les muscles sont à éviter. Il est donc déconseillé de lire, parler, mâcher un chewing-gum ... en effet c'est sur un organisme au repos que la différence entre les tissus cancéreux et normaux se fait le mieux.

Lors de l'examen, le patient est allongé sur un lit qui se déplace à l'intérieur de l'anneau détecteur. Seule une partie du corps se trouve à l'intérieur de l'appareil. La claustrophobie n'est alors pas ressentie ou nettement diminuée. L'enregistrement des images dure 20 à 40 minutes.

Aucun effet secondaire n'est ressenti par le patient, il peut alors conduire pour rentrer chez lui. Une collation est conseillée après l'examen pour rompre le jeûne observé durant la préparation¹³.

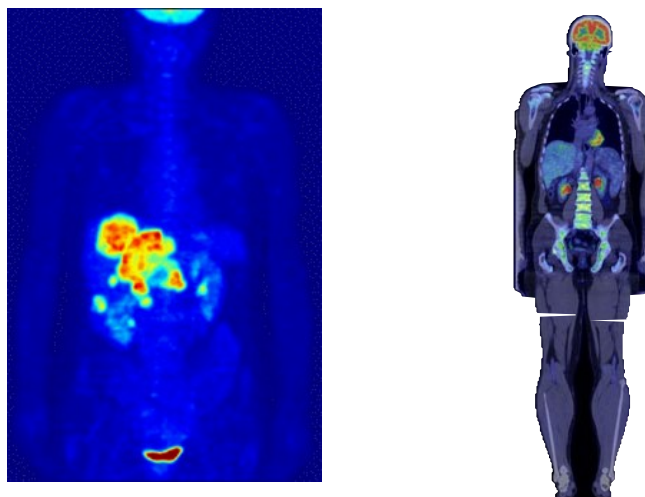


Figure 13. Distribution de glucose marqué au fluor 18 telle que mesurée par TEP

En conclusion, depuis la découverte de la radioactivité par Henri Becquerel et de la synthèse des radionucléides artificiels par Marie Curie, de nombreuses applications sont apparues. La médecine nucléaire est un domaine qui s'est très vite développé et de nombreux sites de fabrication des médicaments radiopharmaceutiques sont apparus. Afin d'encadrer les pratiques d'utilisation des médicaments radiopharmaceutiques une réglementation a été mise en place. Le médicament radiopharmaceutique est un médicament injectable, stérile et radioactif qui doit répondre aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication.

**PARTIE II – Exigences pour la
production des médicaments
radiopharmaceutiques émetteurs de
positon.**

Pour produire ces médicaments radiopharmaceutiques, il faut obtenir l'autorisation de fabrication de la part de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et de l'Agence de Sûreté Nucléaire. Ces médicaments répondent à la définition des médicaments stériles et radioactifs et doivent suivre les recommandations imposées par l'annexe 1 et l'annexe 3 des Bonnes Pratiques de Fabrication qui visent à réduire au minimum les risques de contaminations microbiennes, particulaires, pyrogènes et radioactif pendant la fabrication. Le risque radioactif dépend du type d'irradiation, de l'énergie des radiations et de la demi-vie des isotopes radioactifs.

I – Contraintes relatives à l'obtention de la stérilité

La stérilité des produits radiopharmaceutiques s'obtient grâce à une filtration stérilisante et une répartition aseptique dans une zone d'atmosphère contrôlée (ZAC) de classe A selon la LD.1 des Bonnes Pratiques de Fabrication⁷. Les différentes zones de la ZAC sont classées selon le niveau de qualités requises pour leur environnement. Chaque opération de fabrication requiert un niveau approprié de propreté de l'air " en activité" de façon à minimiser le risque de contamination microbienne et particulaire des produits. Afin de satisfaire aux conditions requises "en activité", ces zones doivent être conçues de manière à atteindre des niveaux de propreté de l'air "au repos".

L'état "au repos", est l'état où les locaux sont opérationnels avec le matériel de production en place, sans que les opérateurs soient à leur poste.

L'état "en activité", est l'état où les locaux et les équipements fonctionnent selon le mode opératoire défini et en présence du nombre prévu d'opérateurs.

Chaque classe doit répondre à des limites de contamination particulaire et microbiologique. La classification particulaire prend en compte le nombre de particules par m³ de taille égale ou supérieure à 0.5 µm et 5 µm au repos ou en activité. La classification microbiologique prend en compte le nombre UFC/cm³ pour les géloses contact et le nombre d'UFC/4heures pour les géloses aérocontaminantes.

Les recommandations sont les suivantes :

Classe	Au repos		En activité	
	<i>Nombre maximal autorisé de particules par m³ de taille égale ou supérieure aux tailles précisées.</i>			
	0.5 µm	5 µm	0.5 µm	5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	35200	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	Non défini	Non défini

Tableau 1. Classification particulaire de la Zone à Atmosphère Contrôlée

<i>Limites recommandées de contamination microbiologique</i>				
Classe	Echantillon d'air UFC/cm ³	Boîtes de Pétri UFC/4heures	Géloses de contact UFC/plaque	Empreintes de gant UFC/ gant
A	< 1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Tableau 2. Classification microbiologique de la Zone à Atmosphère Contrôlée

Les particules supérieures ou égales à 5.0 µm étant susceptibles de sédimenter dans les tubes de prélèvement longs, des compteurs de particules portables équipés de tubes courts doivent être utilisés pour la classification des zones et des dispositifs d'atmosphère contrôlée. Des sondes iso cinétiques doivent être utilisées sous les flux d'air unidirectionnels. Les limites particulières indiquées dans le tableau « au repos » doivent être atteintes après un bref temps d'épuration de 15 – 20 minutes en l'absence de personnel et après la fin des opérations de production.

Pour la production des médicaments radiopharmaceutiques, la zone d'atmosphère contrôlée peut être agencée de telle sorte :

- La classe D correspond au premier SAS d'entrée du personnel. Dans ce SAS, des éléments à la tenue comme les gants et la deuxième paire de surchaussures sont enfilés. Les matières premières sont également stockées en classe D.

- La classe C correspond au deuxième SAS d'entrée dans la ZAC. Dans ce SAS la combinaison, le masque sont enfilés. La classe C est également l'environnement de travail des techniciens. La synthèse s'effectue en classe C.
- La classe B permet l'entrée des consommables de manière stérile dans la classe A.
- La filtration stérilisante et la répartition aseptique se déroulent dans la Classe A de l'isolateur.

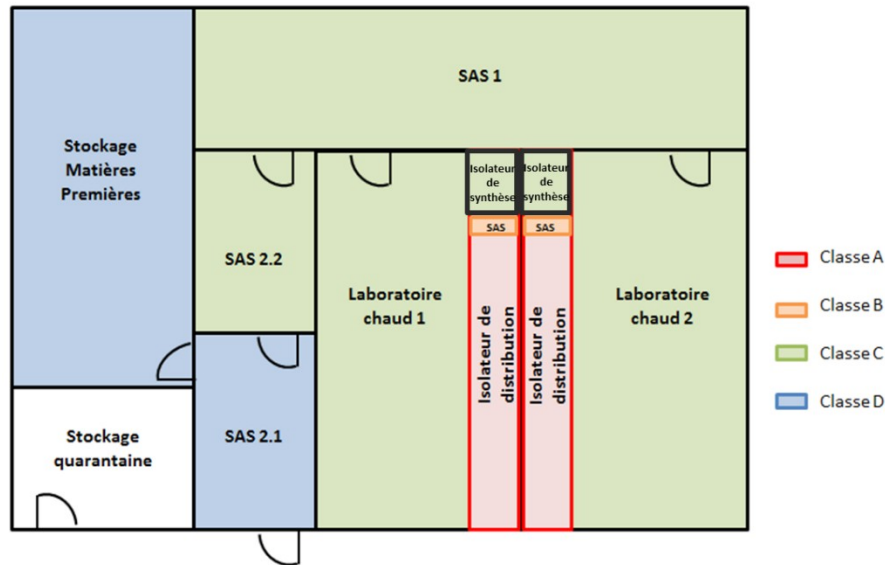


Figure 14. Exemple de classification des locaux de Zone à Atmosphère Contrôlée.

Les zones et les dispositifs d'atmosphère contrôlée doivent être surveillés « en activité » de façon systématique. Les emplacements de prélèvement doivent être définis sur la base d'une analyse de risque documentée et des résultats obtenus pendant les essais de classification des locaux et / ou des dispositifs d'atmosphère contrôlée.

Pour les zones de classe A, la surveillance particulière doit être conduite pendant toute la durée des étapes critiques y compris pendant le montage des équipements sauf dans les cas justifiés ou des contaminants générés par le procédé sont susceptibles de détériorer le compteur de particules ou de présenter un risque, dû par exemple à des organismes vivants ou des risques radioactifs. Il est admis qu'il est difficile de démontrer le contrôle au point de remplissage de particules $\geq 0.5 \mu\text{m}$. En effet, le produit génère des particules ou de gouttelettes provoquant une augmentation du nombre de particules.

Les systèmes flux d'air laminaire doivent délivrer de l'air circulant à une vitesse homogène de 0.36 – 0.54 m/s dans les systèmes non clos. Le maintien de la laminarité du flux doit être démontré et validé. Un flux d'air uni-directionnel et des vitesses inférieures peuvent être utilisés dans les isolateurs clos et dans les systèmes clos type « boîte à gant ».

Il est recommandé d'appliquer des principes de surveillance pour les zones de classe B, toutefois la fréquence de l'échantillonnage peut être diminuée.

La détection ponctuelle de particules $\geq 5.0 \mu\text{m}$ peut être attribuée à des faux comptages liés au bruit de fond électronique, aux interférences lumineuses et autres artéfacts. Toutefois la détection répétée ou régulière de faibles quantités de particules est le signe d'une éventuelle contamination et nécessitent une enquête.

D'autres paramètres sont également surveillés lors de la production : la température et l'humidité relative dépendent du produit et de la nature des opérations réalisées.

Les opérations aseptiques doivent être fréquemment surveillées microbiologiquement par des méthodes telles que l'utilisation des boîtes de Pétri, des échantillons volumétriques d'air et des prélèvements de surface (écouvillons et géloses de contact, par exemple). Les méthodes d'échantillonnage utilisées en activité ne doivent pas interférer avec la protection des zones. Les surfaces et le personnel doivent être contrôlés après chaque opération critique. Une surveillance microbiologique supplémentaire est également nécessaire en dehors des phases de production, par exemple après des opérations de validation de nettoyage ou de désinfection.

Des seuils d'action et d'alerte appropriés doivent être définis pour les résultats de la surveillance particulaire et microbiologique. En cas de dépassement de ces limites, des procédures opérationnelles doivent imposer des mesures correctives.

Les résultats de la surveillance doivent être pris en compte lors de la revue des dossiers de lot en vue de la libération des produits finis.

II – Contraintes relatives à la radioactivité

Le zonage permet une visualisation du danger d'exposition aux rayonnements ionisants auquel les travailleurs sont susceptibles d'être exposés. La nature et l'ampleur de ce danger doivent être déterminées à partir des caractéristiques des sources et des installations ainsi que les résultats des contrôles techniques de radioprotection et d'ambiance. Les valeurs de référence définies aux articles 5, 7, 13 et 14 de l'arrêté « zonage » ont été établies sur la base d'une durée d'exposition et non d'un temps légal de travail. En conséquence, le respect des valeurs de dose mentionnées au I de l'article R 231-81 du code du travail doit être assuré au regard des niveaux et des durées potentielles d'exposition dans des conditions normales de travail^{14,15}.

Pour déterminer le zonage il faut connaître le débit de dose et le débit de dose équivalente. Le débit de dose est une dose radioactive par unité de temps en Grays/seconde. Le débit de dose équivalente est le produit de la dose absorbée par un facteur de pondération qui tient compte de la nature du rayonnement. Il se mesure en Sievert/seconde.

Le niveau d'exposition à la radioactivité naturelle correspond à un débit de dose de 2 $\mu\text{Sv/h}$, au-delà les zones sont dites « surveillées » ou « contrôlées ». Le tableau ci – après montre les différentes zones en fonction du débit de dose.

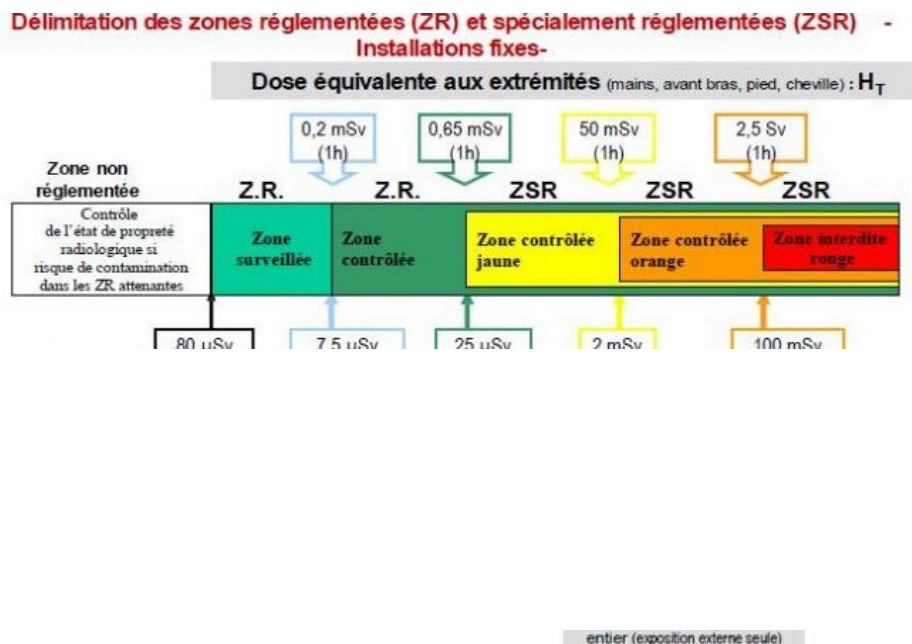


Tableau 3. Débit de dose maximale intégré sur 1 heure de pour les zones réglementées.

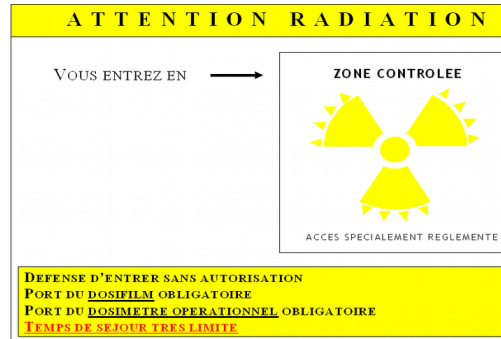


Figure 15. Exemple d’affichage à l’entrée d’une pièce

En plus de la surveillance particulière et microbiologique des différentes classes, des moyens doivent être mis en place pour mesurer la radioactivité car les locaux doivent être contrôlés sur le plan de la radioactivité. Ce contrôle se fait grâce à différents appareils. Les radiamètres mesurent le débit de dose ambiant. Les contaminamètre et le pied-main mesurent la contamination. Le dosimètre mesure le débit de dose. Différents seuils de radioactivité sont estimés grâce à divers détecteurs de radioactivité et des alarmes peuvent se déclencher pour alerter les opérateurs. Le contaminamètre pied – main permet de contrôler la présence de radioactivité aux extrémités, cela évite dissémination vers l’extérieur lors de la sortie de zone.


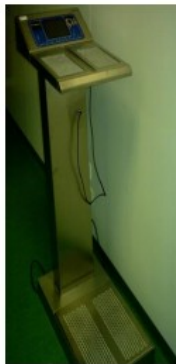


Contaminamètre	pieds-mains	radiamètre	dosimètre
			

Figure 16. Les appareils de détection.

La contamination par des produits radioactifs est surveillée soit directement en utilisant des détecteurs de radioactivité, soit indirectement par des frottis pratiqués sur les surfaces.

En pratique :

L'annexe 2 de l'arrêté du 26 octobre 2005 définit les modalités de réalisation des mesures de contamination surfacique et atmosphérique. Pour se faire, une lingette humidifiée est passée sur l'ensemble des points critiques identifiés. Ensuite la lingette est mesurée au contaminamètre.

Afin de prévenir les risques radioactifs, il est nécessaire de :

- Définir et baliser les locaux (macaron spécifique) où sont présentes les sources de rayonnements ionisants en zone surveillée et contrôlée (l'accès en zone contrôlée est réservé)
- Définir les consignes de radioprotection après une évaluation du risque potentiel, les adapter quand la manipulation évolue, et les afficher
- Justifier la nécessité de l'exposition et d'en limiter le temps
- Se protéger par des écrans adaptés
- Augmenter la distance du manipulateur par rapport à la source
- Afficher le nom et l'adresse du médecin de prévention, le nom de la personne compétente en radioprotection ainsi que leurs coordonnées téléphoniques.

III - Méthode des 5 M pour la validation de la répartition aseptique des médicaments radiopharmaceutiques.

1. Main d'œuvre

a) Contamination humaine

L'humain est la première source de contamination, il fait partie des éléments qui ne sont ni stérilisables, ni « désinfectable » pour entrer dans la ZAC. La figure ci – dessous représente le nombre de particules émises par minute par un homme lors de différentes activités. Un être humain rejette de 100 000 à 30 000 000 de particules d'une taille supérieure à 0.3 μm par minute en fonction de son activité. Un homme en marche normale libère approximativement 40 000 particules de 0.5 μm par seconde.

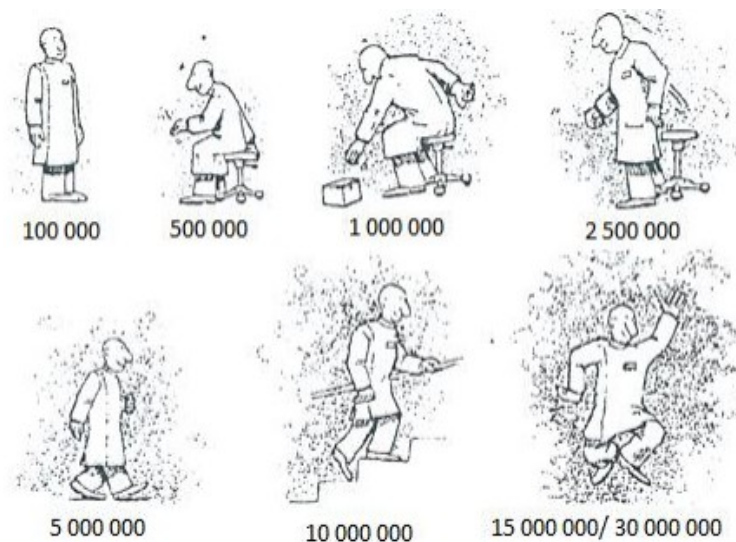


Figure 17. Nombre de particules émises par minute par l'humain en fonction de son activité.

L'être humain émet également des microgouttelettes lorsqu'il parle, tousse ou éternue.

d) Limiter la contamination humaine par la formation

La contamination est difficilement perçue par le personnel car elle est invisible. Il est majeur que toutes les personnes (y compris le personnel de nettoyage et d'entretien) travaillant dans ces zones de fabrication reçoivent une formation continue portant sur les bonnes pratiques de fabrication des médicaments stériles. Cette formation doit comporter des modules relatifs à l'hygiène et aux éléments de base en microbiologique. Ils doivent également recevoir une formation complémentaire spécifique aux produits radioactifs. Si du personnel extérieur qui n'a pas bénéficié d'une telle formation est amené à pénétrer dans ces locaux (par exemple du personnel de sociétés d'entretien ou de construction) il convient d'assurer leurs informations et leurs supervisions. Une sensibilisation au risque radiopharmaceutique est à réaliser.

e) Hygiène / Tenues

Une propreté et une hygiène personnelle de haut niveau sont essentielles. Il doit être demandé au membre du personnel participant à la fabrication de médicaments stériles de signaler toute affection qui pourrait entraîner la dissémination de contaminants en nombre ou de types anormaux.

Les montres et les bracelets, le maquillage et les bijoux doivent être exclus des zones d'atmosphère contrôlée. Le changement et le lavage des vêtements doivent être effectués selon une procédure écrite destinée à minimiser l'apport de contamination ou la contamination des vêtements portés dans les zones d'atmosphère contrôlée. Les exigences relatives à ces tenues dépendent du niveau de la classe de la zone. Ils doivent être portés de façon à protéger le produit des contaminations. Le schéma ci – dessous décrit les différents éléments de la tenue imposés par les Bonnes Pratiques de Fabrication.

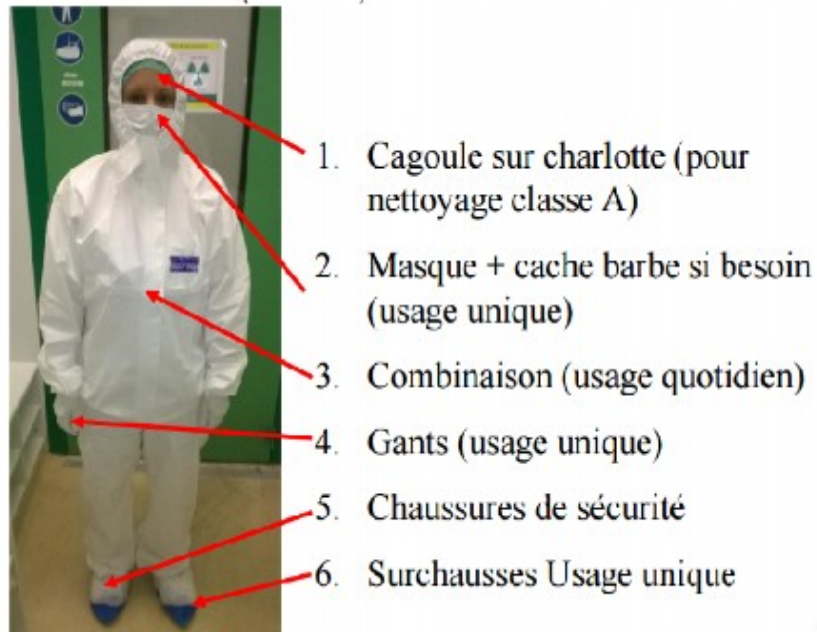


Figure 18. Tenue pour entrer en Zone à Atmosphère Contrôlée

- **Classe D** : les cheveux et, le cas échéant, la barbe doivent être couverts. Un vêtement protecteur normal et des chaussures ou des couvre-chaussures adaptés doivent être portés. Des mesures appropriées doivent être prises en vue d'éviter toute contamination provenant de l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée.
- **Classe C** : les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache doivent être couverts. Un vêtement constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets et muni d'un col montant, ainsi que des

chaussures ou couvre – chaussures adaptés doivent être portés. Le tissu ne doit pratiquement pas libérer ni fibre, ni particules.

- **Classe A/B** : une cagoule doit totalement enfermer les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache ; cette cagoule doit être reprise dans le col de la veste ; un masque doit couvrir le visage pour éviter l'émission de gouttelettes ; des gants de caoutchouc ou de plastique, stérilisés et non poudrés, ainsi que des bottes stérilisées ou désinfectées doivent être portés. Le bas du pantalon doit être enserré dans les bottes, de même que les manches dans les gants. Ce vêtement protecteur ne doit pratiquement pas libérer ni fibre ni particules et doit retenir les particules émises par l'opérateur⁷.

Les activités doivent être limitées au minimum dans les zones d'atmosphère contrôlée, et particulièrement lors de fabrications aseptiques. Les mouvements des opérateurs doivent être mesurés et méthodiques pour éviter l'émission de particules et d'organismes lors de mouvements trop vifs. La température ambiante et l'humidité ne doivent pas être trop élevées en raison du type de vêtements portés dans ces zones.

f) Code de bonne conduite en ZAC quel que soit la classe.

- Le nombre de personnes présentes dans les zones d'atmosphère contrôlée doit être réduit au minimum ; ceci est particulièrement important lors des fabrications aseptiques.
- Les personnes présentes en ZAC ne doivent pas être agitées. Ne faire que des gestes strictement nécessaires et le plus lentement possible.
- Marcher sans trop lever les pieds afin d'éviter la remise en suspension des contaminants et particules au sol.
- Garder les bras immobiles légèrement écartés du corps, même au repos.
- Limiter les conversations en zones critiques.
- Ne jamais ramasser un objet tombé à terre (en cas de force majeure, changement de gants après l'opération).

Les inspections et les contrôles doivent s'effectuer, dans les mesures du possible, de l'extérieur des zones.

g) Radioprotection des travailleurs.

Le personnel doit recevoir une formation complémentaire en matière de radioprotection.

Les travailleurs exposés aux rayonnements sont classés en deux catégories (A ou B) en fonction de leur poste de travail et donc de leur exposition aux rayonnements. Ces travailleurs, quel que soit la catégorie sont dosimétrés.

L'exposition externe est surveillée grâce à :

- un dosimètre passif individuel. La lecture est réalisée par l'IRSN. L'envoi de ces dosifilm est mensuel pour les catégories A et trimestriel pour les catégories B.
- un dosimètre opérationnel pour toutes opérations en zone contrôlée. La mesure de la dose reçue est lue en temps réel. Les résultats sont transmis par la PCR tous les mois à l'IRSN et au travailleur concerné.

De plus la dosimétrie des extrémités est recommandée quand les sources de ^{18}F sont manipulées. Le suivi dosimétrique se fait au moyen de bagues qui utilisent la technique de Dosimétrie par Thermo Luminescence (TLD)¹⁶.

La nomination d'une Personne Compétente en Radioprotection (PCR) est une [obligation réglementaire du Code du travail \(Art. R 4456-1\)](#) depuis 1986 pour tout établissement détenant ou manipulant des sources de rayonnement ionisant. La PCR a un rôle indispensable pour assurer la conformité aux normes en vigueur. Elle supervise l'activité liée aux rayonnements ionisants de l'établissement : formation à la radioprotection du personnel salarié et non salarié, suivi de la dosimétrie, expertise du site avec délimitation des zones, classification des travailleurs, relation avec la Médecine du Travail, l'[Inspection du Travail](#), l'[IRSN](#) ...

La Personne Compétente en Radioprotection assure le lien avec les organismes de contrôle et doit être titulaire d'un certificat délivré à l'issue d'une formation à la radioprotection dispensée par des personnes dont la qualification est certifiée par des organismes accrédités.

Lorsque la PCR délimite les zones réglementées et spécialement réglementées, elle le fait en fonction de la dose équivalente aux extrémités et en fonction de la dose efficace.

Différents types de marquages peuvent être présents : marquage au sol, affichage à l'entrée des pièces¹⁷.

Après chaque manipulation de la radioactivité et avant de sortir des zones surveillées ou contrôlées, un contrôle de la contamination doit être effectué par un contaminamètre comme le contaminamètre mains – pieds.



Contaminamètre Main – pied



Dosimètre opérationnel



Dosimètre passif / bague

Figure 19. Appareil de mesure de la radioactivité

3. Milieu

a) Design du local pour une production de médicaments radiopharmaceutiques

Afin de maintenir ces conditions environnementales strictes, différents éléments sont à prendre en compte. En effet, dans les zones d'atmosphère contrôlée, toutes les surfaces apparentes doivent :

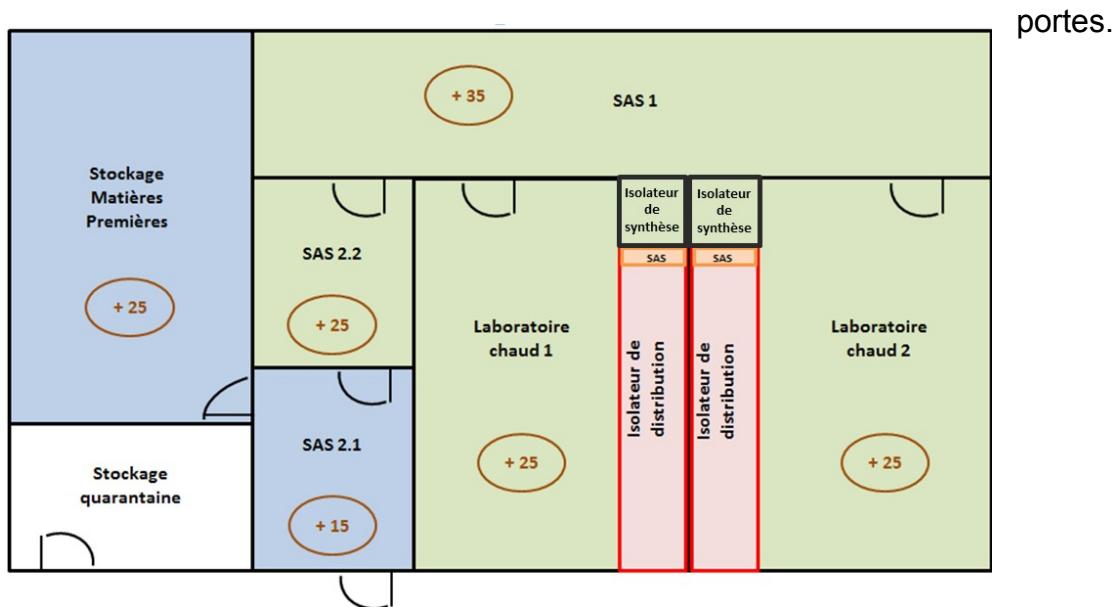
- être lisses, imperméables et sans fissure afin de réduire la libération ou l'accumulation de particules ou de micro – organisme et
- permettre l'usage répété de produits de nettoyage et, le cas échéant de désinfectant.

Pour diminuer l'accumulation de poussières et pour faciliter le nettoyage, il ne doit pas y avoir de recoins difficiles à nettoyer. Les locaux doivent être facilement nettoyable. Les saillies, les étagères, les placards et le matériel doivent être réduits au minimum. Les portes coulissantes ne sont pas du tout recommandées. Les faux plafonds doivent être

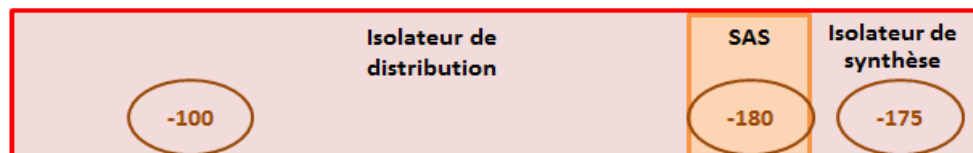
scellés pour éviter les contaminations provenant de l'espace supérieur. Les éviers et les canalisations d'évacuation doivent être exclus des zones de classe A/B utilisées pour des fabrications aseptiques.

Les vestiaires doivent être conçus et utilisés comme des sas en vue de fractionner physiquement les différentes phases de l'habillage et de diminuer ainsi la contamination microbienne et particulaire des vêtements protecteurs. Ces locaux doivent être efficacement ventilés avec de l'air filtré et un différentiel de pression entre deux sas doit exister.

Les sas sont composés de deux parties, une partie « sale » en contact avec l'extérieur et une partie « propre » qui appartiendra à la même classe que la zone propre. Les portes de chaque sas sont interloquées afin d'éviter l'ouverture simultanée des deux



Cascade de pressions des locaux de la ZAC



Cascade de pressions des isolateurs

Figure 20. Exemple des cascades de pressions dans les locaux et les isolateurs.

La particularité pour la fabrication des médicaments radiopharmaceutiques est que l'isolateur de Classe B doit avoir la dépression la plus importante afin d'éviter toute

propagation de radioactivité en cas de fuite. C'est le principe de confinement de la radioactivité. La cascade de pression est donc inversée contrairement à la production de médicaments stériles⁸.

h) Nettoyage de l'isolateur

Les qualités d'un nettoyage idéal sont les suivantes :

- Elimination des contaminations indésirables
- Pas de traces de résidus,
- Pas de particules,
- Non toxiques pour les opérateurs,
- Pas de dégradation des surfaces,
- Non inflammable,
- Séchage rapide,
- Cout acceptable.

Quand le nettoyage est fait de façon manuelle, un délai suffisant à l'action du produit doit être respecté. L'opérateur doit toujours aller de la zone la plus propre vers la plus sale, du haut vers le bas et faire un mouvement de zig – zag en continu.

L'efficacité du produit de nettoyage dépend du spectre d'activité, de la molécule, de la température, du pH, de la concentration, de l'interférence avec d'autres substances (protéines, surfaces, ...) de la teneur en électrolytes dans le milieu. Les produits désinfectants et de nettoyage différents doivent être utilisés en alternance afin d'éviter une résistance de la bactérie et de balayer un plus large spectre d'action.

4. Matière première

Pour la répartition aseptique, tout le matériel utilisé est stérile. Quand les matières premières sont réceptionnées, elles sont en statut de quarantaine dans un local dédié et portent une étiquette jaune « quarantaine ». Un échantillon de cette

matière première est envoyé pour analyse. Si elle est conforme, un certificat d'analyse est délivré et la matière première peut être libérée. Elle change alors de local et on lui appose une étiquette verte avec le statut « accepté ». Les matières premières peuvent être refusées, dans ce cas une étiquette rouge avec le statut « refusé » est apposée.



Figure 21. Étiquettes d'identification des statuts des matières premières

5. Matériel

a) L'isotechnie

Le recours à l'isotechnie permet de diminuer les interventions humaines dans les zones de fabrication afin de réduire sensiblement le risque de contamination microbiologique au contact de l'environnement des produits fabriqués de façon aseptique. En plus de protéger le produit, l'isotechnie peut également protéger l'humain de certains risques toxiques ou radioactifs.

Pour la production des médicaments radiopharmaceutiques, les classes A sont des isolateurs blindés dits « hot cells ». C'est-à-dire qu'elles sont entièrement entourées de plomb. Lors de la production du médicament radiopharmaceutique, l'homme n'est jamais en contact direct avec le produit. La répartition aseptique se fait donc par l'intermédiaire de pinces ⁸.

Toutes les opérations de transfert vers l'intérieur et/ou vers l'extérieur de l'isolateur sont une des plus importantes sources potentielles de contamination. D'une manière générale, les manipulations à haut risque se déroulent à l'intérieur de l'isolateur.

i) Centrale de traitement d'air

Pour alimenter la ZAC en air, l'entreprise doit installer une **centrale de traitement d'air** (CTA) qui a pour but de maintenir la qualité de l'air. Elle est généralement composée de 2 parties : le soufflage (air extérieur entrant dans le bâtiment) et

l'extraction (air sortant). Dans la partie soufflage, une série de filtres avec des porosités de plus en plus faibles se succèdent. Le flux d'air entrant possède alors un niveau de qualité requis en fonction des zones dans lequel il est soufflé.

Les filtres utilisés pour la filtration de l'air peuvent être distingués en :

- Filtres de ventilation utilisés dans la CTA
- Filtres de haute efficacité utilisés comme filtres « finisseurs ». Ce sont généralement des filtres HEPA (High Efficiency Particulate Air) ou ULPA (Ultra Low Penetration Air).

L'alimentation en air filtré doit maintenir en toutes circonstances une pression positive et une circulation d'air par rapport aux zones voisines de classe inférieure et doit ventiler efficacement la zone. Les écarts de pression entre pièces adjacentes relevant de classes différentes doivent être de 10 à 15 pascals. Une attention particulière doit être apportée à la protection de la zone de plus haut risque, c'est-à-dire l'environnement immédiat auquel sont exposés les produits et les accessoires propres destinés à être en contact avec eux. L'alimentation en air doit être munie d'un système d'alarme détectant toute déficience.

Pour la fabrication des médicaments radiopharmaceutiques, des charbons actifs sont introduits dans la partie extraction. Ils permettent de capter les rejets radioactifs sous forme de gaz afin d'éviter la dissémination de la radioactivité dans l'environnement. Les rejets de radioactivité doivent être maîtrisés et contrôlés. Des seuils d'acceptabilité de rejet sont définis pour chaque établissement et le niveau des rejets est contrôlé par l'ASN¹⁰.

6. Méthode

a) Biocharge

La validation de la méthode de stérilité se fait par un essai de **biocharge**. Une biocharge c'est-à-dire une « contamination microbienne » doit être contrôlée avant la stérilisation. Une valeur limite doit être fixée pour la contamination microbienne de la préparation avant la stérilisation. Si la charge microbienne de la préparation est trop

importante par rapport à la capacité de la méthode de stérilisation choisie, la préparation ne sera pas rendue stérile. Cette limite fixée est donc fonction de l'efficacité de la méthode utilisée.

La détermination de la biocharge doit normalement être réalisée sur chaque lot qu'il soit produit aseptiquement ou stérilisé dans son conditionnement final. La biocharge pour les médicaments radiopharmaceutiques se fait de manière périodique en raison de leur faible demi-vie et de la petite taille des lots.

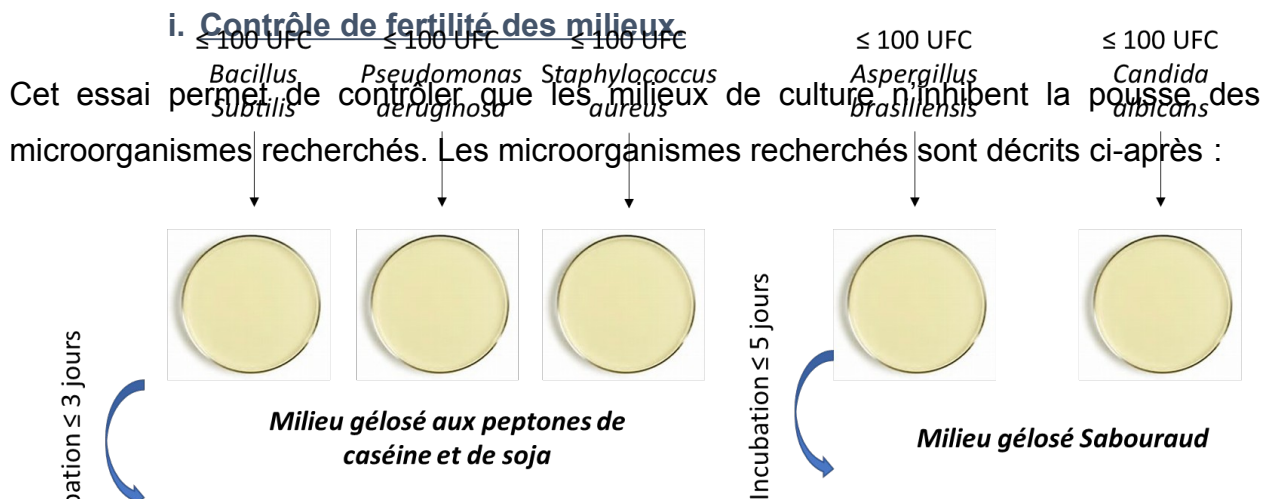
La méthode de réalisation de la biocharge suit la monographie 20610 de la Pharmacopée Européenne : *Contrôle biologique des produits non stériles : essais de dénombrement microbien*¹⁸.

Le dénombrement se fait dans des conditions permettant d'éviter toute contamination microbienne extrinsèque du produit à examiner. Deux méthodes peuvent être utilisées pour le dénombrement : la filtration sur membrane ou le dénombrement sur plaque. Le choix de la méthode est déterminé par des facteurs tels que la nature du produit ou la limite spécifiée pour le nombre de microorganismes.

Un essai de fertilité est nécessaire pour établir l'acceptabilité de la méthode. Deux milieux de culture sont nécessaires :

- Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja ou milieu liquide aux peptones de caséine et de soja avec une température d'incubation à 30 – 35 °C.
- Milieu Sabouraud dextrosé – gélosé ou milieu liquide Sabouraud dextrosé avec

Essai de fertilité des milieux pour les germes aérobies totaux, moisissures et levûres :
une température d'incubation à 20-25 °C.



→ La croissance obtenue ne doit pas différer de plus d'un facteur 2 de la valeur calculée pour un inoculum standardisé.

Le milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja estensemencé avec au maximum 100 UFC des microorganismes suivant : *Bacillus Subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. Les milieux Sabouraud dextrosé – gélosé les microorganismes sont les suivants : *Aspergillus brasiliensis*, et *Candida albicans*. Ces différents milieux sont incubés pendant au maximum 3 jours pour les bactéries et 5 jours pour les moisissures et les levures. Les milieux conviennent si la croissance obtenue ne diffère pas de plus d'un facteur 2 de la valeur calculée pour un inoculum standardisé.

ii. Applicabilité de la méthode de dénombrement en présence du produit.

Le produit doit être transféré aseptiquement sur une membrane filtrante de porosité inférieure ou égale à 0,45 µm dont l'efficacité de rétention des microorganismes a été établie. Ensemencer la membrane avec au maximum 100 UFC. Si le produit possède une activité antimicrobienne, il est possible ajouter des agents neutralisants.

Pour le dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT), transférer la membrane sur du milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja. Pour le dénombrement des moisissures et levures totales (DMLT), transférez la membrane sur du milieu Sabouraud dextrosé – gélosé. Incubé les boites et procédez au dénombrement.

Résultats et interprétation : le nombre moyen obtenu pour chacun des microorganismes de référence ne doit pas différer de plus d'un facteur 2 de la valeur obtenue en l'absence du produit.

Essai de d'applicabilité de la méthode :

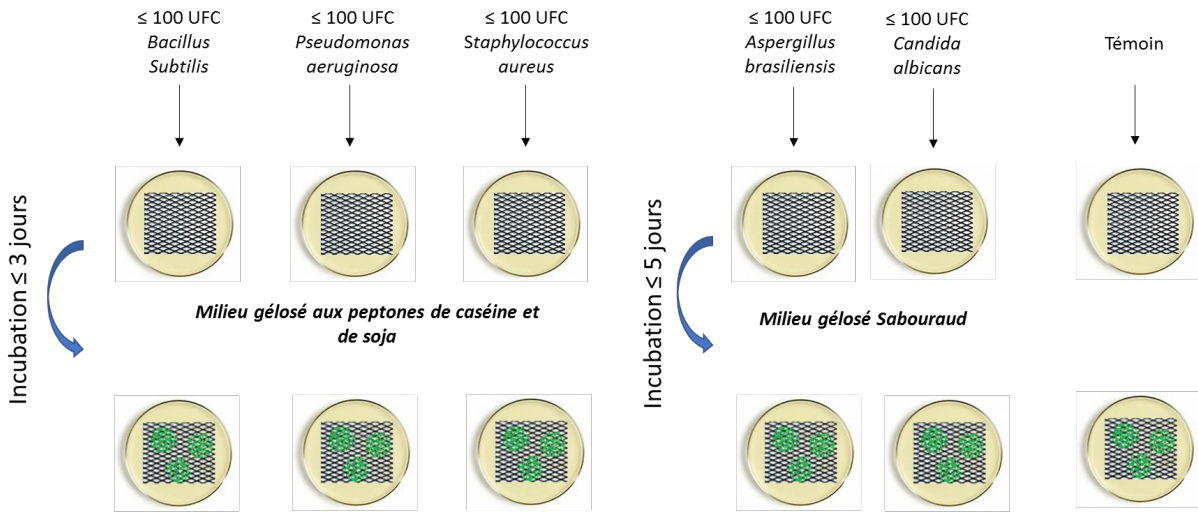
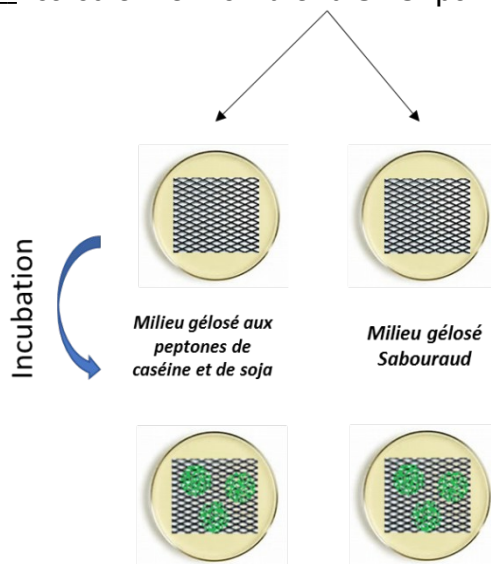


Figure 23. Essai d'acceptabilité de la méthode

→ La croissance obtenue ne doit pas différer de plus d'un facteur 2 de la valeur calculée pour un inoculum standardisé.

iii. Contrôle du produit.

- Filtration sur membrane : filtrer le produit à examiner sur 2 membranes de même type que celle utilisée dans l'applicabilité de la méthode. Transférez l'une des membranes sur du milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja pour le DGAT et l'autre membrane sur du milieu Sabouraud gélosé pour le DLMT aux températures d'incubation respectives.
- Après incubation : calculer le nombre d'UFC par gramme ou par millilitre de produit.



→ Calcule du nombre d'UFC

j) Test de répartition aseptique

Le **test de répartition aseptique** (TRA) ou Media Fill Test (MFT) consiste à vérifier un procédé aseptique. Un procédé aseptique est un ensemble d'opérations mettant en œuvre des composants préalablement rendus stériles pour l'obtention d'un produit stérile sans étape de stérilisation. La validation des procédés de fabrication doit comprendre la simulation du procédé à l'aide d'un milieu de culture.

Le test de simulation du procédé doit se rapprocher le plus possible du procédé de fabrication aseptique utilisé et en comprendre les étapes critiques. Il doit prendre en compte les diverses interventions susceptibles d'avoir lieu pendant les productions et que les situations considérées comme les cas les plus critiques. Comme exemple : changement d'un tuyau de pompe, entrée de nouveau flacon, ...

Les tests de simulation du procédé doivent être répétés 3 fois consécutivement pour la validation initiale. Ils doivent être répétés à intervalles réguliers et après toute modification significative du système d'alimentation en air filtré, des équipements, du procédé ou du nombre d'équipes. Ce test de répartition aseptique fait partie de la formation continue du personnel. Les tests de simulation doivent normalement être répétés deux fois par an, pour chaque équipe et chaque procédé.

Le nombre de contenants utilisés pour la réalisation des tests de simulation doit permettre d'évaluer correctement le procédé. Pour les lots de petites tailles, le nombre de contenants remplis doivent être au moins égale à la taille d'un lot de production. L'objectif doit être de « zéro contenant avec une contamination micro biologique »⁷.

k) Essai de stérilité

L'essai de stérilité est effectué dans des conditions aseptiques afin d'éviter les contaminations extérieures. Selon la monographie Stérilité N, deux types de milieux de culture sont requis pour l'essai :

- Le milieu liquide au thioglycolate avec une température d'incubation à 30-35°C
- Le milieu à l'hydrolysate de caséine et de soja avec une température d'incubation de 20-25°C

Ces milieux de culture sont préparés comme décrit dans la pharmacopée européenne. Ils peuvent être utilisés s'ils satisfont aux essais de stérilité et de fertilité.

i. Essai de stérilité des milieux

Les milieux sont incubés pendant 14 jours et aucune croissance microbienne ne doit être observée.

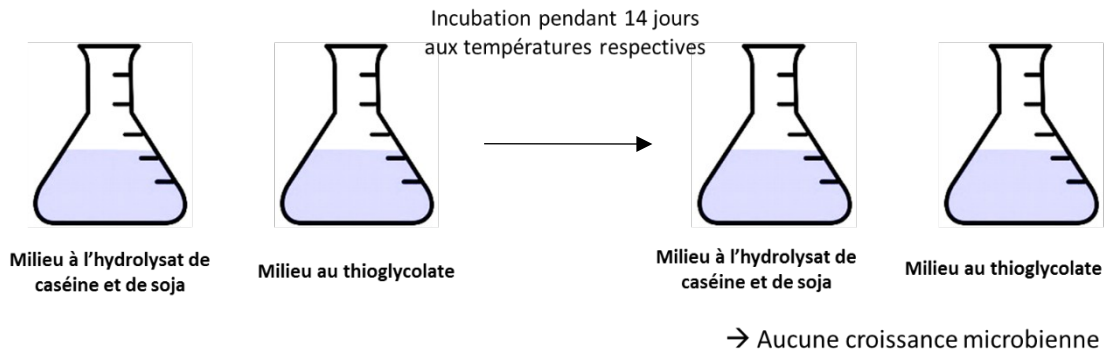


Figure 25. Essai de stérilité

ii. Essai de fertilité des milieux pour les bactéries aérobies et anaérobies et les levures et les moisissures

Cet essai permet de contrôler que les milieux de culture n'inhibent pas la pousse des microorganismes recherchés. Les microorganismes recherchés sont décrits ci après :

Essai : ensemencez les échantillons du milieu liquide avec au maximum 100 UFC des microorganismes suivant pour le milieu au thioglycolate : *Clostridium sporogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. Pour les milieux à l'hydrolysate de caséine et de soja les microorganismes sont les suivants : *Aspergillus brasiliensis*, *Bacillus Subtilis* et *Candida albicans*. Ces différents milieux sont incubés pendant au maximum 3 jours pour les bactéries et 5 jours pour les moisissures et les levures. Les milieux conviennent si une croissance des microorganismes est clairement observable.

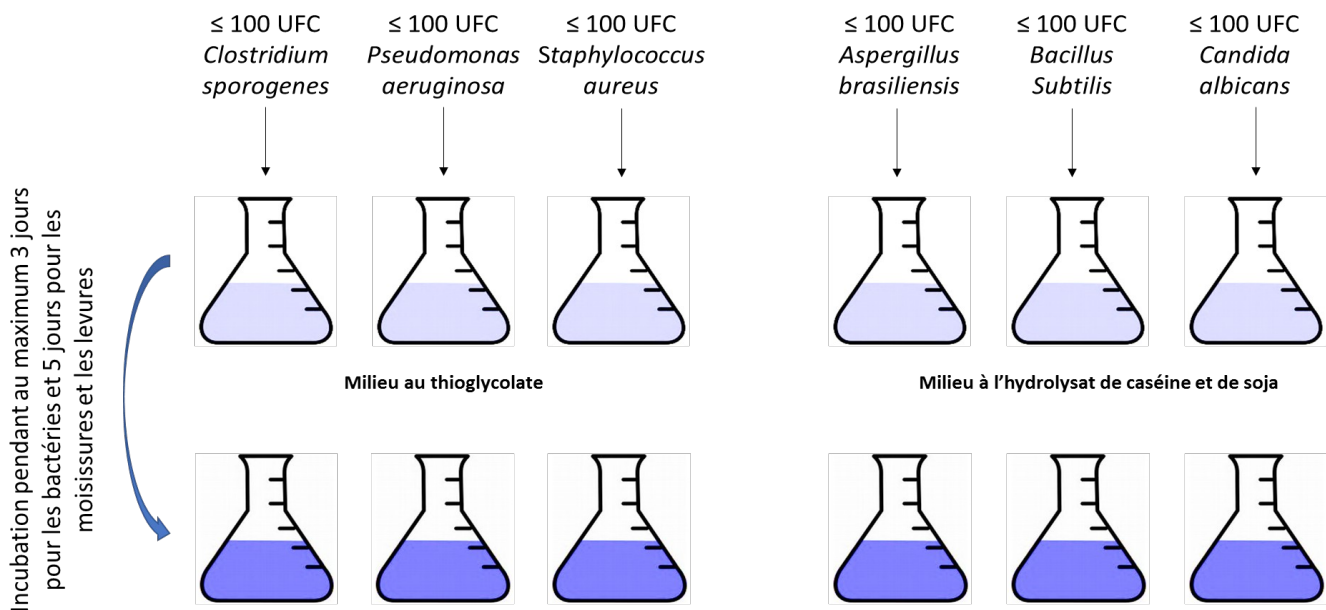


Figure 26. Essai de fertilité des milieux pour les bactéries aérobies et anaérobies et les levures et les moisissures

Une fois les milieux validés il faut réaliser un essai d'applicabilité de la méthode.

iii. Essai de l'applicabilité de la méthode

Cet essai permet d'évaluer si le produit à examiner n'inhibe pas la pousse des microorganismes recherchés. Pour cet essai, comme pour l'essai de stérilité des préparations à examiner, il existe deux méthodes : la **filtration sur membrane** et

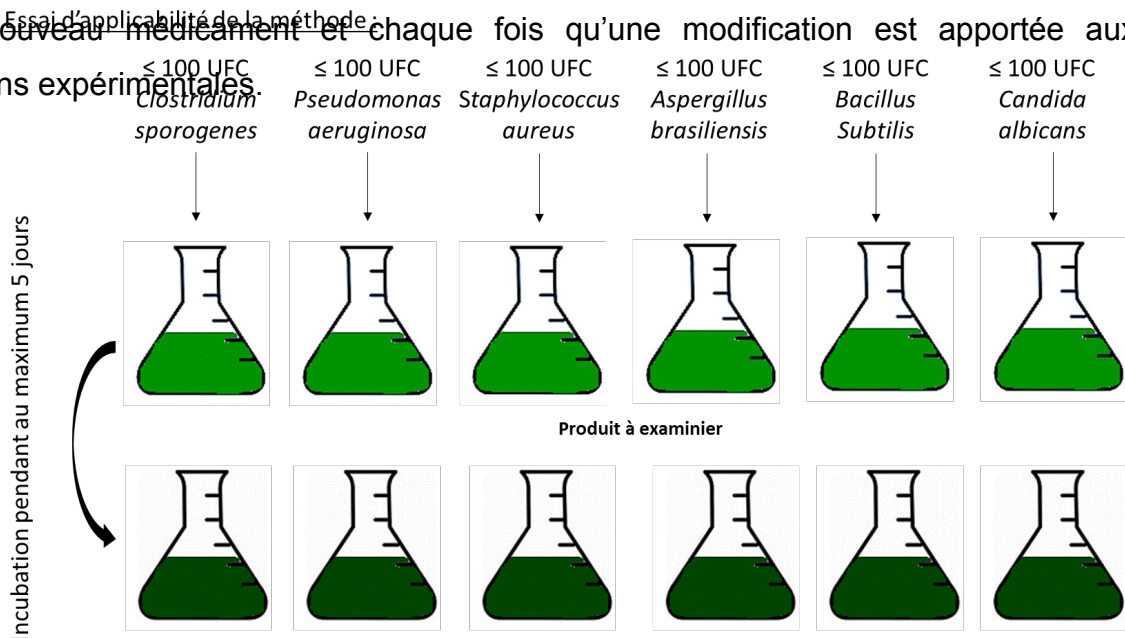
l'ensemencement direct. La méthode utilisée pour l'essai d'application de la méthode doit être la même que pour l'essai de stérilité du produit à examiner. Pour les préparations radiopharmaceutiques, du fait de la radioactivité la filtration sur membrane est préférable.

- **Filtration sur membrane :** il faut utiliser une membrane de porosité inférieure ou égale à 0,45 µm dont l'efficacité de rétention des microorganismes a été établie. Le contenu à examiner est filtré sur la membrane. Ensuite, est ajouté un inoculum d'un maximum de 100 UFC de microorganismes viables au volume final du diluant stérile qui a été utilisé pour rincer le filtre. La membrane entière est ensuite transférée dans le milieu de culture.
- **Ensemencement direct :** le contenu des récipients à examiner est transféré dans le milieu de culture avec un inoculum contenant au maximum 100 UFC.

Pour les deux techniques, les microorganismes utilisés sont les mêmes que ceux utilisés dans l'essai de fertilité des milieux.

Un essai de fertilité réalisé en parallèle (milieux de culture + microorganismes) sert de témoin positif. Tous les récipients sont incubés pendant au maximum 5 jours. L'essai satisfait si une croissance microbienne est clairement observable et visuellement comparable à celle observée dans les témoins positifs.

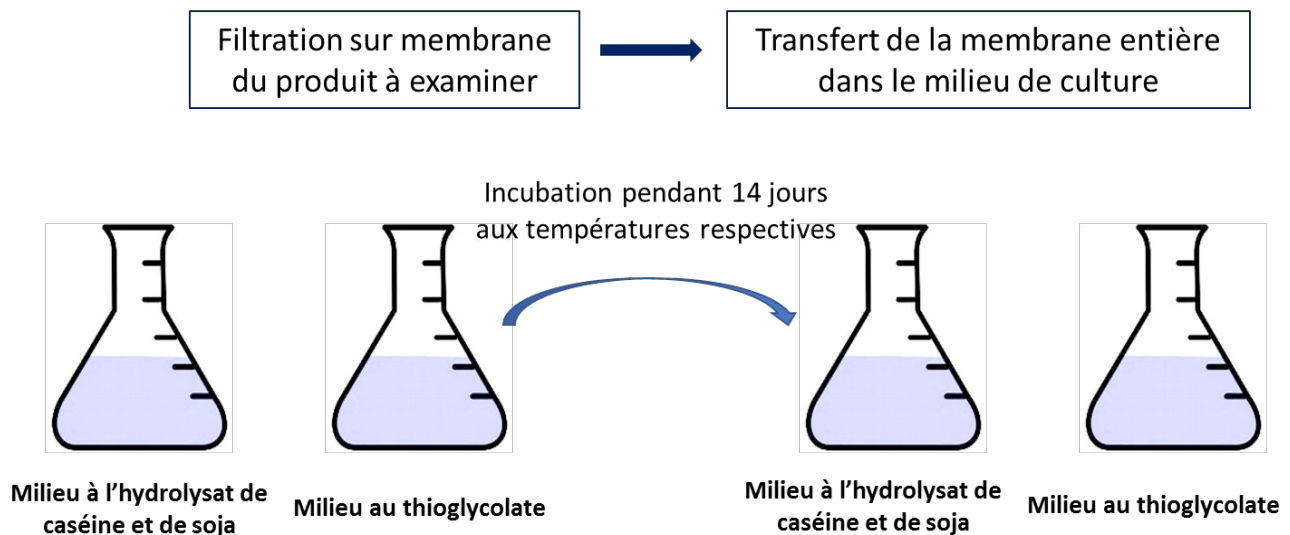
Cet essai d'applicabilité de la méthode est réalisé lorsque l'essai de stérilité est appliqué à un nouveau médicament et chaque fois qu'une modification est apportée aux conditions expérimentales.



→ Observation macroscopique d'une croissance bactérienne identique à celle de l'essai de fertilité (témoin positif)

Figure 27. Essai d'applicabilité de la méthode

iv. Essai de stérilité du produit à examiner



→ Aucune croissance microbienne ne doit être observée

Figure 28. Essai de stérilité du produit à examiner

Après avoir validé l'essai d'applicabilité de la méthode, l'essai de stérilité du produit à examiner peut être réalisé. La méthode utilisée est la même que celle utilisée lors de l'applicabilité de la méthode. Pour cet essai des témoins négatifs sont nécessaires.

v. Observation et interprétation des résultats

A plusieurs reprises au cours de l'incubation les milieux sont observés. En fin d'incubation, examinez les milieux pour détecter des signes macroscopiques de prolifération microbienne. S'il n'est pas observé de signes de croissance microbienne, le produit à examiner satisfait à l'essai.

**PARTIE III – Production d'un
médicament
radiopharmaceutique émetteur de
positons : le fludésoxyglucose ^{18}F -
FDG.**

Tout au long de cette partie, la production d'un médicament radiopharmaceutique sera détaillée, de la synthèse du principe actif au transport vers les différents hôpitaux.

La production de FDG est un processus complexe, très différent de la production à grande échelle des produits stériles et ce pour trois raisons :

- c'est un travail contre la montre étant donné la courte durée de vie du produit. La production doit être quotidienne dans un délai imposé par le programme des patients.
- L'incertitude de la production étant donnée la sophistication des techniques utilisées et des limites de la science.
- La radioactivité. La production de radioisotopes nécessite la protection des travailleurs, du patient et de toutes les personnes exposées au produit.

La production du FDG comporte différentes étapes : la production de l'isotope ^{18}F par le cyclotron, la synthèse de la substance active radiopharmaceutique, la dilution et répartition du FDG et le contrôle qualité du produit fini.

I – Présentation du médicament radiopharmaceutique le ^{18}F -FDG

1. Indications

Ce médicament radiopharmaceutique est utilisé à usage de diagnostique uniquement. Le fludesoxyglucose- (^{18}F) est destiné à une utilisation en Tomographie par Emission de Positons (TEP) chez les adultes et la population pédiatrique. Les indications sont les suivantes :

- en oncologie: Approche fonctionnelle des pathologies dans lesquelles une augmentation de la consommation de glucose dans les organes et tissus spécifiques est recherchée
- en cardiologie: la cible diagnostique est le tissu myocardique viable qui consomme du glucose mais en hypoperfusé.
- En neurologie: la cible diagnostique est l'hypométabolisme du glucose en phase interictale (entre les crises).

- Maladies infectieuses ou inflammatoires les cibles diagnostiques sont les tissus ou structures comportant un nombre anormal de leucocytes activés.

2. Activité volumique

Contrairement aux autres médicaments dont la posologie est exprimée en masse, pour les médicaments radiopharmaceutiques on parle d'activité volumique. L'activité volumique est la concentration en éléments radioactifs par unité de volume (Bq/mL). Cette activité volumique permet de standardiser la production.

Pour réaliser l'examen de tomographie par émission de positon, la dose recommandée est de 100 à 400 MBq. Le volume d'injection est alors calculé en fonction du poids du patient.

Du fait de la décroissance du radioisotope, la composition du produit radiopharmaceutique se modifie en fonction du temps. Il est donc nécessaire de définir quelques paramètres mesurables, et en particulier ceux permettant au médecin de connaître avec précision les quantités de substances radioactives réellement injectées au patient.

L'activité spécifique du radioisotope correspond au rapport de l'activité de ce radionucléide sur la masse totale de l'élément ou de la molécule présent. Quand seuls des atomes radioactifs sont présents, même en solution extrêmement diluée, on parlera d'une solution de radioisotope sans entraîneur (carrier free). L'activité spécifique est exprimée en becquerels par unité de masse. Cette notion de concentration radioisotopique est essentielle pour le marquage de vecteurs. Une réaction de couplage ne peut être efficace et d'un très bon rendement qu'en l'absence de compétition avec un isotope froid (non radioactif).

L'activité spécifique ne doit pas être confondue avec l'activité volumique (ou concentration volumique) qui détermine le taux de substance radioactive par unité de volume. Elle est exprimée en becquerels par unité de volume.

Un radiopharmaceutique est produit pour une application dans une fenêtre de temps précise. Compte tenu de la décroissance, la concentration spécifique est toujours plus élevée en fin de production qu'au moment de l'injection. Pour tenir compte des temps de transports, le radiopharmaceutique est livré avec un certificat donnant l'activité volumique à une heure bien précise, le plus souvent proche de celle de l'administration. On parle de date ou d'heure de calibration (T_c) et d'une activité ou dose à calibration. Sur la base de cette valeur, le médecin peut calculer exactement la fraction de volume à prélever au moment de l'injection de son patient.

Le T_c n'est pas à confondre avec la date de péremption (T_{exp}), critère important pour tout produit pharmaceutique. La décroissance s'accompagne à la fois d'un effet de dilution et de l'apparition de nouvelles impuretés, dont les produits de radiolyse, mais aussi les isotopes de décroissance. Les études de stabilité réalisées sur des échantillons ont permis de définir un temps au bout duquel le produit n'est plus apte à répondre aux critères de qualité du produit. Ces paramètres doivent tenir compte des conditions de stockage et de transport, avec une attention particulière à la température de stockage et aux interactions possibles avec le contenant et les autres matières contenues dans le flacon. La date de péremption peut être artificiellement prolongée par l'addition de certains stabilisants (excipients), mais aucun excipient n'aura d'influence sur la décroissance du radioisotope

Exemple pour la spécialité **GLUSCAN®** : son activité volumique est de 600 MBq / mL à une heure de calibration précise et sa durée d'expiration est $T_0 + 12$ heures.

T_m = heure de mesure du flacon mère, $T_m \approx T_0$	Exemple :	$T_m = 03h00$
T_0 = heure de remplissage du premier flacon		$T_0 = 03h10$
$T_c = T_0 + 4h (\pm 15min)$		$T_c = 07h15$
$T_{exp} = T_0 + 12h$		$T_{exp} = 15h15$

II – Synthèse de la substance active.

C'est sur le modèle du désoxyglucose marqué au carbone 14 qu'une équipe du Brookhaven National Laboratory a proposé le FDG en 1976. Ils remarquent que l'absence de l'hydroxyle (OH) en position 2 est en effet la condition nécessaire au blocage enzymatique alors que le 3 - FDG conduit à un ligand des transporteurs non accumulés dans la cellule. Le FDG devient rapidement le plus important radiopharmaceutique marqué par un émetteur de positon¹⁷.

Pour débiter la synthèse il faut tout d'abord produire le ¹⁸F radioactif. Il est formé au niveau du cyclotron comme vu précédemment à partir de l'eau enrichie. Après irradiation de cette eau, la solution qui contient le ¹⁸F est transférée vers un module de synthèse de chimie complètement automatisé où se trouve une cassette pré - remplie composée de tous les éléments nécessaires à la synthèse. Ce module de synthèse se trouve dans un isolateur blindé, c'est-à-dire entouré de plomb. Comme décrit ci - après, la synthèse se déroule en 3 étapes.

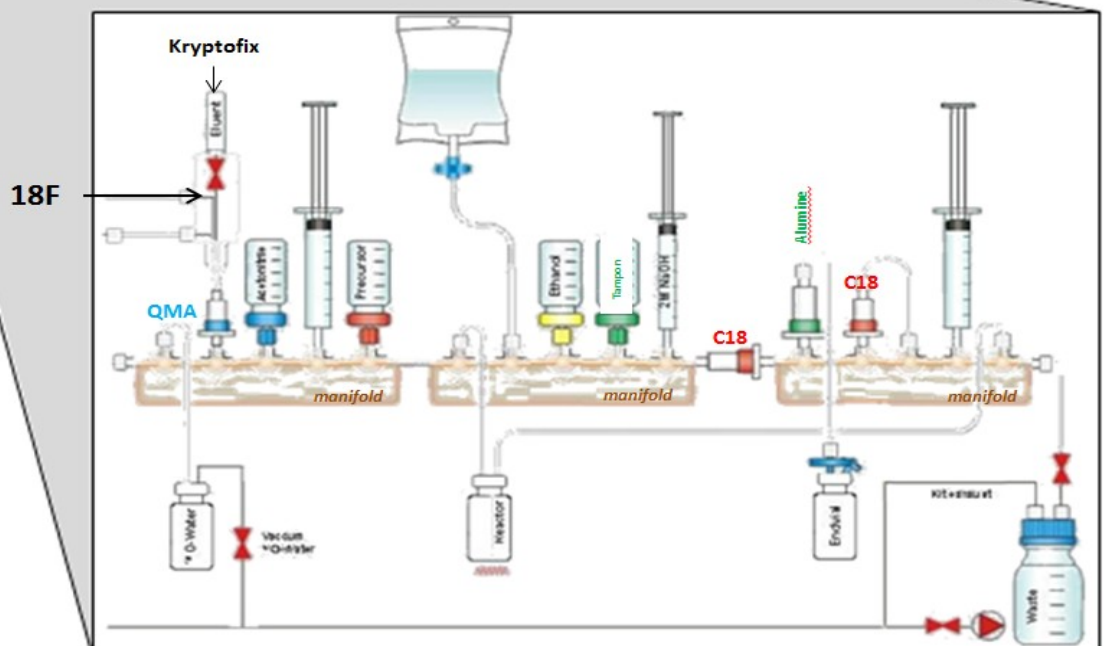


Figure 29. Exemple de cassette de synthèse de FDG commercialisée par ABX sur un module de synthèse.

Le point essentiel de cette synthèse est l'absence d'eau durant la phase de substitution nucléophile. Quand le Fluor marqué ($^{18}\text{F}^-$) arrive sur la cassette il traverse une résine échangeuse d'ions (la QMA) qui l'isole de l'eau enrichie. Le $^{18}\text{F}^-$ retenu sur la QMA est ensuite élué grâce à une solution de Kryptofix et de potassium carbonate. Il est nécessaire d'évaporer tous résidus d'eau enrichie avant d'ajouter le précurseur. Cela se fait par plusieurs additions / évaporations d'acétonitrile. L'avantage de l'acétonitrile est qu'il forme une mixture azéotrope avec l'eau enrichie pour un séchage parfait.

Après le séchage, le précurseur peut être ajouté. Il s'agit du mannose triflate. Sa structure est semblable à celle du FDG, excepté le groupement triflate en position 2 et des groupements acétyles en position 1,3,4,6. Le ^{18}F attaque le mannose triflate au niveau de la position 2, c'est la réaction de substitution nucléophile. On obtient alors le ^{18}F -FDG protégé.

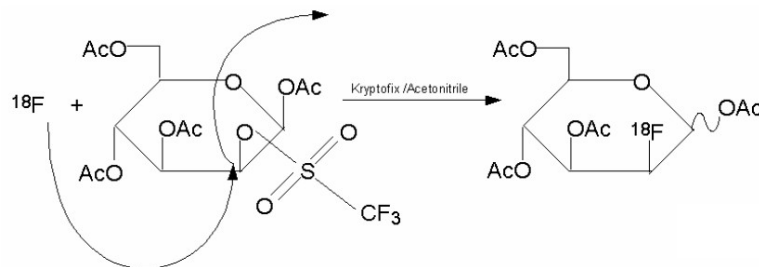


Figure 30. 1ère étape de la synthèse : Substitution Nucléophile.

Le sucre fluoré encore protégé est alors séparé du milieu réactionnel par un passage sur une micro colonne de chromatographie (C18). La déprotection de tous les hydroxyles se fait grâce à la soude NaOH ou de l'acide hydrochloridrique. Après hydrolyse, le produit final ^{18}F -FDG peut être purifié par plusieurs passages sur des colonnes échangeuses d'ions. Les molécules non déprotégées ou partiellement déprotégées resteront sur la colonne de chromatographie, le FDG sera transféré dans le flacon de réception. Une solution tampon peut être ajoutée, elle permet de réguler le pH de la solution.

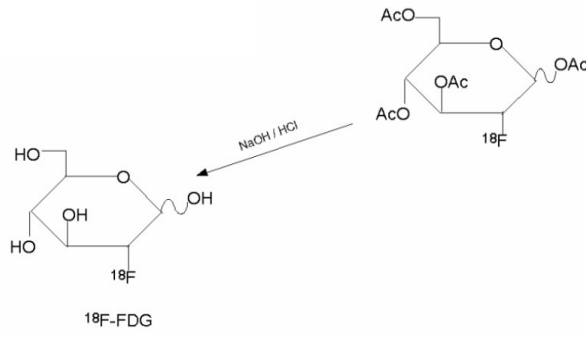


Figure 31. 2ème étape de la synthèse : l'Hydrolyse.

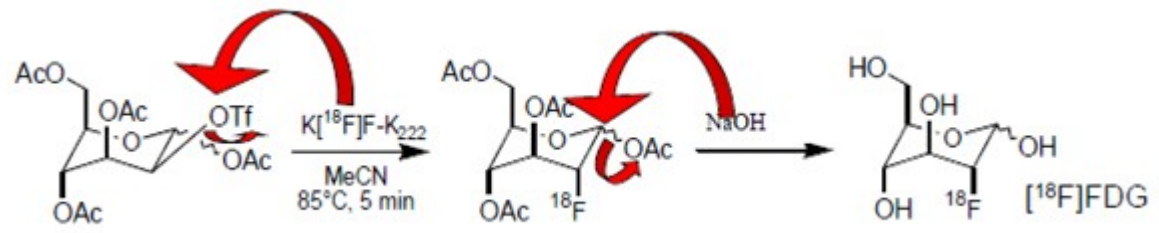


Figure 32. Résumé des étapes de la synthèse.

III- Dilution et répartition des médicaments radiopharmaceutiques émetteurs de positons.

1. Dilution du ¹⁸F - FDG

A cette étape la synthèse est terminée. Une solution mère contenant le ¹⁸F-FDG est obtenue. L'activité de cette solution est mesurée c'est le T_m. Cette mesure permet de déterminer un volume de dilution pour atteindre l'activité volumique demandé selon la formule suivante :

$$A_{Tc} = A_{Tm} \times e^{\frac{-\ln 2 \times \Delta t}{T}} \quad \Delta t = T_c - T_m \approx 240 \text{ mn}$$

$$T = \text{période} = 109,8 \text{ mn}$$

$$\frac{A_{Tc}}{\text{Volume total}} = 600 \text{ MBq/mL}$$

Après dilution, la solution mère sera filtrée à l'aide d'un filtre de porosité 0.22 µm avant la répartition aseptique.

7. Filtration stérilisante.

a) Généralité

La stérilité se définit comme l'absence de tout organisme vivant. Les conditions de l'essai de stérilité sont décrites dans la Pharmacopée Européenne (*monographie 20601 : Stérilité*)¹⁹.

Avant d'adopter une méthode de stérilisation, il faut démontrer au moyen de mesures physiques et le cas échéant, d'indicateurs biologiques, qu'elle convient au produit et qu'elle est capable de réaliser les conditions nécessaires à la stérilisation pour tous les types de charge à traiter. La validité de la méthode doit être contrôlée à intervalles déterminés, au moins annuellement, et après chaque modification importante apportée au matériel. Les résultats doivent être consignés.

Pour qu'une stérilisation soit efficace, la totalité des produits doit être soumise au traitement requis. Il existe 3 types de stérilisation : stérilisation par la chaleur humide, la chaleur sèche ou la filtration.

l) Méthode de stérilisation : la filtration stérilisante.

Le choix de la méthode de stérilisation se base sur un compromis entre l'endommagement du produit et une stérilisation conforme. Cet état de stérilité s'obtient dans le cas de la fabrication de médicaments radiopharmaceutiques soit par un **procédé de fabrication aseptique** soit par une **stérilisation terminale**. A cause de la faible durée de vie des médicaments radiopharmaceutiques émetteurs de positons la seule méthode envisageable est une fabrication aseptique avec une stérilisation filtrante⁸.

Le principe de la stérilisation filtrante est de filtrer la solution sur une membrane filtrante dont les pores ont une dimension égale ou inférieure à celle des bactéries : **0.22 µm**. Les bactéries ne sont pas détruites mais elles sont éliminées. La répartition doit donc se faire de manière aseptique (exempt de tout organisme microbien). Etant donné que la filtration comporte plus de risque que les autres méthodes de stérilisation, une seconde filtration sur un filtre antimicrobien stérile, immédiatement avant la répartition, peut être recommandée. La filtration stérilisante finale doit être aussi près que possible du point de répartition. L'intégrité des filtres stérilisés doit être contrôlée avant usage et confirmée immédiatement après usage par une méthode appropriée comme le test de point bulle. Le résultat de ce contrôle doit faire partie du dossier de lot. Le filtre ne doit pas altérer le produit, ni en absorbant les constituants ni en relarguant d'autres substances⁷.

Cette technique de filtration ne s'applique ni aux solutions visqueuses ni aux suspensions ou aux émulsions.

La rétention des bactéries se fait grâce à un phénomène de tamisage, les bactéries sont piégées dans la matrice. Si la charge de bactérie initialement présente est trop importante, un phénomène de colmatage = phénomène par lequel un système poreux ou filtrant se retrouve obstrué, bouché, jointés, empêchant le passage du fluide qui pouvait le traverser.

8. Répartition aseptique

Après dilution, homogénéisation et filtration, la solution peut être répartie dans les différents flacons. Les premiers flacons servent au contrôle qualité, à l'essai de stérilité et de pureté radionucléidique et les suivants sont destinés aux clients. Le volume des flacons est fonction de la commande d'activité demandée. C'est un remplissage volumétrique.

En raison du risque d'exposition aux radiations, il est admis que l'étiquetage des contenants primaires (les flacons) soit effectué avant la fabrication.

Sur l'étiquette se trouve les informations suivantes :

- Nom du produit
- N° de lot
- Date et heure de calibration (si applicable)
- Date et heure de péremption (si applicable)
- Volume par flacon (si applicable)

Il faut faire attention que l'étiquette n'empêche pas le contrôle visuel des flacons remplis.

9. Conditionnement

a) Conditionnement primaire

Le conditionnement d'un médicament est l'ensemble des éléments matériels destinés à protéger ce médicament tout au long de son parcours. C'est aussi un support important d'informations qui contribue au bon usage du médicament. Un conditionnement mal conçu peut avoir des conséquences graves pour le patient.

Pour le médicament radiopharmaceutique le conditionnement primaire est un flacon en verre de type I de la Ph. Eur, fermé par un bouchon en caoutchouc et scellé par une capsule en aluminium. Il est garant de l'intégrité du médicament. Sur ce conditionnement doit figurer la DCI, la forme pharmaceutique, le dosage, le numéro de lot et la date de péremption.

b) Conditionnement secondaire

Le conditionnement secondaire du médicament radiopharmaceutique n'est pas une boîte en carton comme tout médicament mais un pot plombé. Il permet de protéger les utilisateurs des rayonnements émis par le médicament. Sur ce conditionnement secondaire figure les mentions légales minimales.

c) Conditionnement tertiaire

A ce conditionnement secondaire s'ajoute un tertiaire : un colis Type A. C'est un colis adapté au transport de matières dangereuses. C'est dans ce colis que se trouvent la notice et le résumé caractéristique du produit. Afin de lutter contre les contrefaçons de médicament et pour assurer l'intégrité du médicament, un système d'inviolabilité et de traçabilité est apposé sur ce colis type A.

Pour les transports de liquide, les colis type A :

- Doivent comporter un espace vide permettant de compenser les variations de température du contenu, les effets dynamiques et la dynamique du remplissage.
- Doivent être conçus de telle sorte qu'ils empêcheraient :
 - o La perte ou la dispersion du contenu radioactif ; et
 - o La perte de l'intégrité de la protection qui résulterait en une augmentation de plus de 20% de l'intensité de rayonnement en tout point de la surface externe du colis.
- Un colis de type A conçu pour contenir des liquides doit en outre :
 - o soit comporter une quantité de matière absorbante suffisante pour absorber deux fois le volume du liquide contenu. Cette matière absorbante doit être placée de telle sorte qu'elle soit en contact avec le liquide en cas de fuite;
 - o soit être pourvu d'une enveloppe de confinement constituée par des composants de confinement intérieurs primaires et extérieurs secondaires , et conçue de telle sorte que le contenu liquide soit retenu par les composants de confinements extérieurs secondaires si les composants intérieurs primaires fuient.

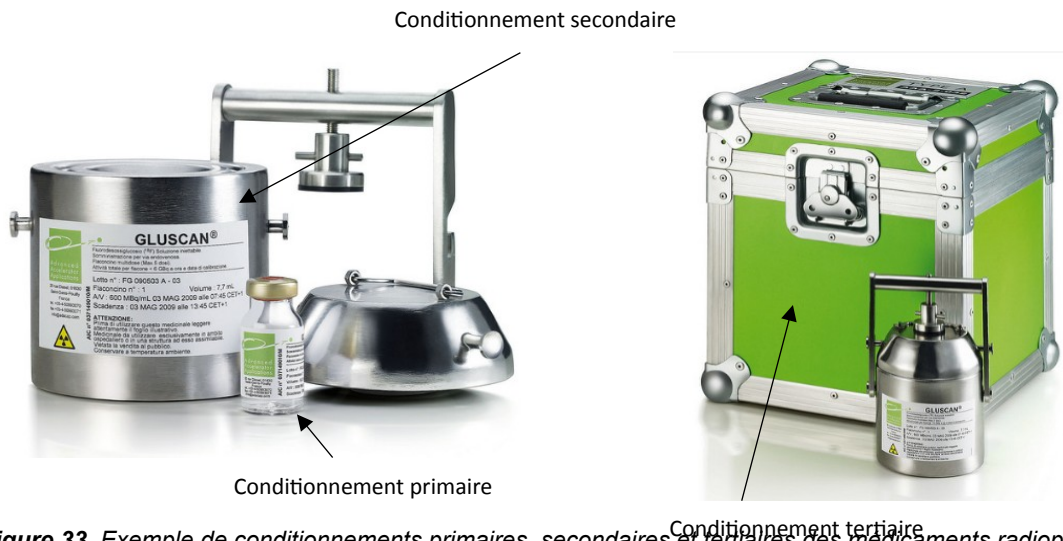


Figure 33. Exemple de conditionnements primaires, secondaires et tertiaires des médicaments radiopharmaceutiques

IV – Contrôle qualité du produit fini

Contrairement aux comprimés qui subissent des tests de dureté, de dissolution, d'uniformité de masse ou de teneur, les médicaments radiopharmaceutiques émetteurs de positons ont des essais de contrôle qualité qui leur sont propres.

Pour illustrer les propos, l'exemple du ^{18}F -fludesoxyglucose sera pris. Ces essais de contrôle qualité sont décrits dans la Pharmacopée Européenne (1325)²⁰. Lors des essais de contrôle qualité 5 impuretés sont recherchées :

A : 2-chloro-2-desoxy-D-glucopyranose (2-chloro-2-desoxy-D-glucose), le CIDG

B : 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]kexacosane
(aminopolyéther)

C : N,N,N-tributylbutan-1aminium (tétrabutylammonium)

D : 4-(4-méthylpipéridin-1-yl)pyridine

E : [^{18}F]Fluorure

Afin de réaliser ces essais, lors de la fabrication d'un lot de ^{18}F -fludesoxyglucose, les premiers flacons sont dédiés aux essais de contrôle qualité.

1. Pureté radionucléidique = identification

a) Spectrométrie gamma.

La détermination de **la nature et de l'énergie des rayonnements émis** se fait par spectrométrie pour les rayonnements γ . Pour les émetteurs de positons, l'énergie des rayonnements émis est de 511 KeV.

En pratique :

Un test de conformité est à réaliser avant utilisation de l'appareil. Il se fait grâce à une source de césium. Après réalisation de ce test et s'il est conforme la pureté nucléidique de la solution peut être contrôlée. Un pic à $511 \text{ keV} \pm 5\%$ (485 – 537 keV) correspondant à l'énergie des photons gamma doit être observé pour confirmer que le radionucléide présent est le ^{18}F .



Figure 34. Exemple d'appareil qui permet la mesure des rayonnements gammas

Un autre spectre gamma est réalisé après décroissance (au moins 24 heures) pour assurer la décroissance du ^{18}F . Lors de cet essai le fluor – 18 et les impuretés radionucléidiques dites de « longue période » sont quantifiés.

b) Calcul de la période.

La **mesure de sa période physique** (courbe de décroissance radioactive) permet d'identifier le radionucléide. Pour le ^{18}F la période est de 109.8 minutes. Cette mesure se fait grâce à un **activimètre** (détecteur de particules permettant de mesurer l'activité de rayonnements) en effectuant au moins 3 mesures de l'activité d'un échantillon dans les mêmes conditions géométriques et sur une durée appropriée.

En pratique :

Un test de conformité est à réaliser avant utilisation de l'appareil. Il se fait grâce à une source de césium. Après réalisation de ce test et s'il est conforme la période peut être mesurée. Elle se calcule avec un algorithme grâce à des mesures toutes les minutes pendant 20 minutes. Elle doit se trouver entre 105 et 115 min.

m) L'activité de la source

L'activité de la source est mesurée à l'aide d'appareillage calibré et étalonné (activimètre, compteur à scintillation...). Du fait de la décroissance radioactive, l'activité d'une source est toujours définie pour un instant donné.

En pratique

L'appareil est étalonné de la même manière que pour la mesure de la période physique. Ensuite l'activité d'un flacon sera mesurée à un instant donné. L'activité volumique pourra alors être calculée.

2. Pureté radiochimique

La pureté radiochimique est définie par le rapport, exprimé en pourcentage, de la radioactivité du radio-nucléide considéré, qui se trouve présent dans la source sous la forme chimique indiquée, à la radioactivité totale de ce même radionucléide présent dans la source.

Par exemple pour le ^{18}F -FDG, le ^{18}F doit se trouver en majorité (à plus de 95 %) sous la forme chimique ^{18}F -FDG.

Ce contrôle nécessite la connaissance des impuretés radioactives susceptibles d'être présentes ou d'apparaître dans une préparation. Elles résultent aussi de réactions de décomposition pouvant être dues à l'action du solvant, le changement de température ou de pH, la lumière, la présence d'oxydants ou de réducteurs et la radiolyse.

Ces impuretés, par leur comportement biologique différent, peuvent entraîner une irradiation non désirée du patient et des images de mauvaise qualité gênant l'interprétation des examens.

Dans le cas des préparations de fludeoxyglucose, l'impureté radiochimique peut être le ^{18}FDM (^{18}F - fluorodoxymannose) et le ^{18}F .

Les impuretés radiochimiques, souvent mal identifiées, sont difficiles à mettre en évidence. De plus, il n'y a pas de méthode universelle de contrôle de la pureté radiochimique, chaque préparation est un cas particulier qui nécessite une ou des méthodes spécifiques (CCM, HPLC, électrophorèse, ultracentrifugation...) pour mettre en évidence une impureté particulière. Les techniques de référence, peuvent être dans certains cas, des techniques lourdes et/ou sophistiquées. Elles peuvent être alors complétées par des techniques plus faciles à mettre en œuvre tout en répondant aux critères suivants : donner des résultats comparables aux résultats des techniques de références, être reproductibles, être rapides. Il s'agit alors le plus souvent de chromatographies sur couche mince ou de chromatographies sur colonne.

a) Chromatographie sur Couche Mince (CCM).

En pratique :

Le test de conformité se réalise avec une solution de référence de 30 mg de 1,2,3,4-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose et 20 mg de glucose dissout dans de l'eau purifiée. Une tache de cette solution est déposée à 1 cm du bord d'une plaque de silice. Cette plaque est ensuite plongée dans une phase mobile (Acétonitrile ; eau purifiée 95/5) pour migration puis analysée au spectromètre. Le test est conforme si 2 taches sont visibles avec un Rf à 0 et 0.8.

Pour chaque lot, un dépôt de la solution est réalisé à 1 cm du bord d'un plaque de silice. Cette plaque est plongée dans la même phase mobile pour migration. Après migration jusqu'à 1 cm du bord supérieur, cette plaque est analysée par le spectromètre. La contamination par les impuretés doit être aussi faible que possible : au maximum 5% de la radioactivité ^{18}F -Fluor + dérivés acétylés doit se trouver dans une solution de ^{18}F -fludeoxyglucose.

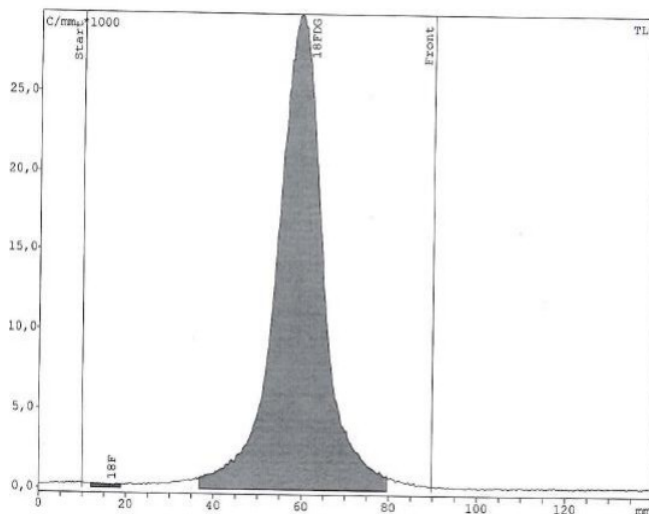


Figure 35. Exemple de résultat de Chromatographie sur Couche Mince.

n) Réalisation d'une chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC).

C'est une technique de séparation analytique et/ou préparatrice de molécules présentes dans un mélange. Lors de la synthèse il peut y avoir une impureté, le ^{18}FDM (fluorodesoxymannose). C'est une molécule radioactive également mais qui n'a pas la bonne structure chimique. La chromatographie en phase liquide à haute performance permet de contrôler la présence de cette molécule, d'autres dérivés fluorés potentiellement synthétisés ou du ^{18}F libre. La solution à examiner est injectée et les différents composés sont détectés grâce à un détecteur de radioactivité.

Le temps de rétention relatif par rapport au 2-[^{18}F]fluoro-2-desoxy-D-glucose : 2-[^{18}F]fluoro-2-desoxy-D-mannose = environ 0,9.

Pour que le produit soit conforme il faut qu'il respecte ces critères :

- **^{18}FDG :**
 - temps de rétention similaire à celui du témoin (en min)
 - surface relative du pic ($\text{FDG} + \text{FDM} \geq 95,0\%$ de la radioactivité totale)
- **^{18}FDM :**
 - Temps de rétention similaire à celui du témoin (en min)
 - Surface relative du pic ($\leq 10\%$ de la radioactivité totale)

Pour que ce test soit conforme la Pharmacopée Européenne demande que 95% au moins de la radioactivité soit due au ^{18}F -FDG et ^{18}F -FDM.

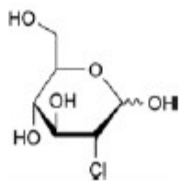
3. Pureté chimique

La pureté chimique est définie par le 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.

a) Réalisation d'une chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC).

En pratique :

Lors de la synthèse il peut y avoir formation d'une impureté (impureté A décrite dans la monographie du FDG) : le **CIDG** (chlorodesoxyglucose). C'est une molécule qui n'est pas radioactive mais qui a une structure chimique semblable et qui peut être toxique pour l'organisme. Pour mesurer la présence de cette molécule on utilise la chromatographie en phase liquide à haute performance.



A. 2-chloro-2-désoxy-D-glucopyranose (2-chloro-2-désoxy-D-glucose),

Figure 36. Impureté A du fludeoxyglucose

Avant d'utiliser l'appareil il est nécessaire de vérifier la conformité du système. Pour cela 3 solutions témoins sont utilisées : une solution de 2-fluoro-2-desoxy-D-glucose FDG (a), une solution de 2-chloro-2-desoxy-D-glucose CIDG (b) et une solution de 2-fluoro-2-desoxy-D-mannose mélangé avec la solution (a), c'est la solution FDG/FDM (c). Le système est conforme si avec la solution témoin (c) :

- La résolution entre les 2 pics est supérieure ou égale entre les 1.5 (FDG/FDM)
- Le rapport signal/bruit soit au minimum de 10 pour le pic du FDG

Les rétentions relatives par rapport FDG sont : environ 0.9 pour le FDM et environ 1.1 CIDG.

Après réalisation de ce test et s'il est conforme, l'essai peut être réalisé.

- FDG : Temps de rétention similaire à celui du témoin (en min) et quantification en g/L ≤ 0.05 g/L.
- CIDG : Temps de rétention similaire à celui du témoin (en min) et quantification en g/L ≤ 0.05 g/L.

o) Mesure des solvants résiduels en CPG

La CPG est une méthode de chromatographie gazeuse. Dans cette méthode les solvants résiduels issus de la synthèse sont recherchés : l'acétonitrile et l'éthanol. D'autres solvants comme les produits de nettoyage peuvent être retrouvés, ce qui est également à éviter. La méthode est décrite dans la monographie « *Identification et contrôle des solvants résiduels* » (20424) de la Pharmacopée Européenne.

En pratique :

Avant de réaliser l'essai, une vérification du système est nécessaire. Pour cela des solutions d'éthanol EtOH à 5 g/L et d'acétonitrile MeCN à 0.41 g/L sont injectées et leurs temps de rétention est reporté.

Une fois ces tests conformes, la solution de FDG est injectée. Le temps de rétention et la quantité de ces 2 solvants sont calculés. Les spécifications sont : éthanol $\leq 5,00$ g/L et acétonitrile $\leq 0,41$ g/L.

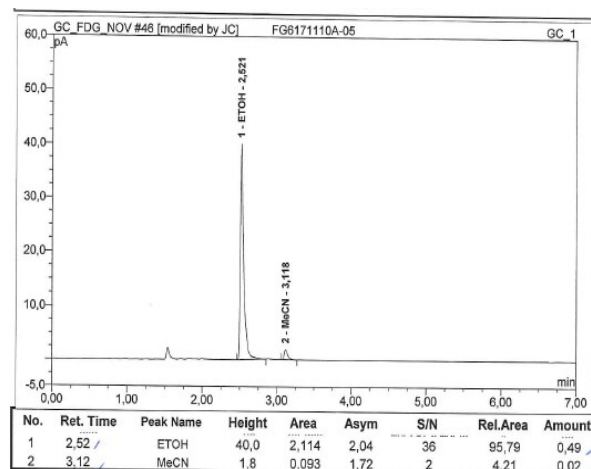


Figure 37. Exemple de Chromatogramme pour la recherche des solvants résiduels

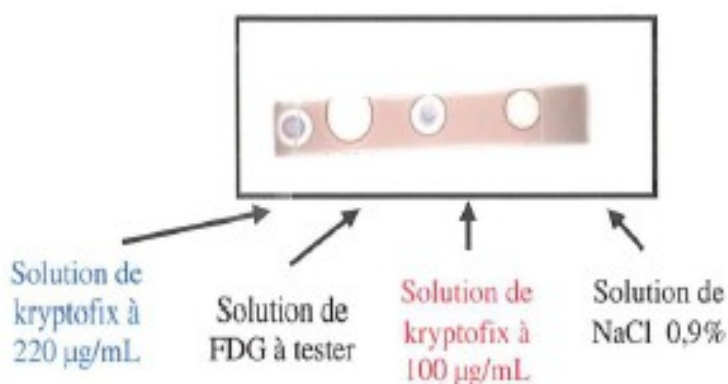
p) Test au kryptofix

La pureté chimique pour le fludesoxyglucose se complète par un test au kryptofix. Ce test est décrit dans la Pharmacopée Européenne comme l'essai des taches. Il consiste à comparer des dépôts de 2.5 µL de solution à examiner et solutions témoins sur une plaque au gel de silice pour Chromatographie en Couche Mince.

Solution (a) : eau

Solution (b) : impureté B et eau.

Le but est de rechercher des traces de Kryptofix dans la solution à examiner (impureté B dans la monographie 1325 de la PE). Plusieurs dépôts sont réalisés et pour que l'essai soit conforme il ne faut pas retrouver la tache présente dans les solutions de kryptofix lors du dépôt de la solution de FDG.



4. Le pH

Figure 38. Essai des taches

Pour chaque radiopharmaceutique, il existe un intervalle de pH dans lequel la stabilité du produit est optimale. Un pH inadéquat peut entraîner la formation d'espèces chimiques indésirables (hydroxydes insolubles...).

5. Test du point bulle

Le **test du point bulle** : c'est un test non destructif qui permet de dire si le filtre à jouer son rôle de barrière microbiologique. Il vérifie la taille moyenne des pores du filtre.

Principe : Un flux d'air passe au travers du filtre et un manomètre indique la pression exercée sur la membrane du filtre. La pression nécessaire pour le passage de l'air à travers un filtre est dépendante de la dimension des pores moyens. Plus les pores ont un diamètre faible, plus la pression est importante. La pression est relevée et doit être au moins supérieure à la spécification donnée par le fabricant. Quand des bulles d'air sont observées dans l'eau, cela signifie que l'air a traversé le filtre.

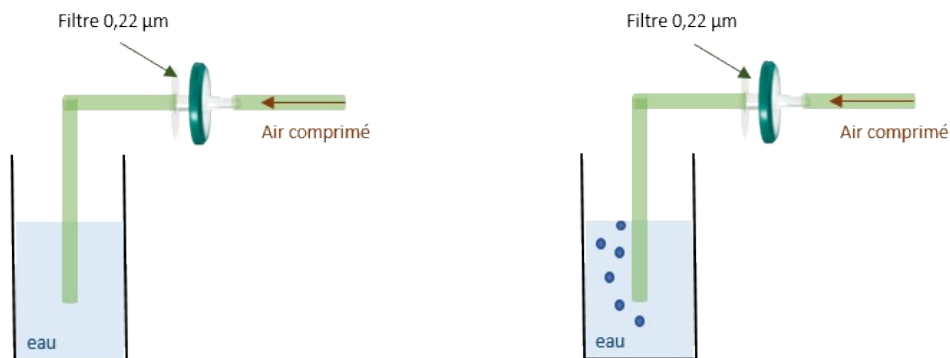


Figure 39. Test du point bulle.

6. Essai des endotoxines

C'est un essai qui permet la recherche d'endotoxine, c'est le test LAL. C'est un test de gélification. Selon la pharmacopée, la sensibilité aux endotoxines de l'homme et du lapin est similaire sur les germes vivants et morts. Il a été établi que 5 UI d'endotoxines par kilo et par heure par voie IV représente la valeur maximale n'induisant pas de réaction pyrogène.

Le principe du test LAL selon la méthode gel – clot, repose sur l’observation de la formation d’un gel au fond de tubes où l’on met en contact une solution à analyser et le réactif LAL durant 1h à 37°C. Il s’agit d’une réaction enzymatique. Il ne faut pas oublier de faire un témoin positif (qu’on charge en endotoxines) et un témoin négatif (eau seule). D’autres techniques existent pour l’essai des endotoxines.

7. Essai de stérilité

Le nombre minimal d’unités à contrôler est dépendant de la taille du lot. Pour les préparations parentérales, le nombre minimal est indiqué dans le tableau ci-dessous :

Nombre d’unités dans le lot*	Nombre minimal d’unités à examiner par milieu, sauf exception justifiée et autorisée**
<i>Préparations parentérales</i>	
- nombre de récipients ≤ 100	10 pour cent des récipients, avec un minimum de 4
- 100 < nombre de récipients ≤ 500	10 récipients
- nombre de récipients > 500	2 pour cent des récipients, avec un maximum de 20 (10 dans le cas des préparations parentérales de grand volume)

Tableau 4. Nombre minimal d’unités à contrôler pour l’essai de stérilité
La particularité pour les médicaments radiopharmaceutiques est que l’essai de stérilité ne peut pas être débuté avant la libération du lot.

Pour le 18F-FDG, l’essai de stérilité n’est pas requis pour la libération. L’échantillon est conservé dans des conditions démontrées appropriées pour éviter les résultats faux négatifs et est analysé après décroissance.

Pour les médicaments radiopharmaceutiques, sa réalisation présente des difficultés particulières du fait de la demi – vie courte de certains radionucléides, de la taille réduite des lots et des risques d’irradiation. Dans le cas où la monographie l’indique, la préparation peut être libérée avant les résultats de stérilité. Cela permet de minimiser le risque d’irradiation. De plus, pour les préparations radiopharmaceutiques, la taille du lot est très petite et seul un échantillon est destiné à l’essai de stérilité^{2,19}.

8. Résumé des essais

a) Essais réalisés avant injection au patient

TESTS	Ph. Eur. (07/2008:1325)
Pureté radionucléidique	
Spectrométrie	0,511 – 0,1022 MeV
Demi-vie	105 à 115 min
Pureté Chimique	
pH	4,5 - 8,5
Kryptofix (TLC)	≤ 2,2 mg/ Vmax
¹⁸ FDG (HPLC)	FDG ≤ 0,5 mg/Vmax
CIDG (HPLC)	CIDG ≤ 0,5 mg/Vmax
Solvants résiduels : Ethanol (GC) Acetonitrile (GC)	≤ 50 mg/Vmax ≤ 4,1 mg/Vmax
Pureté radiochimique	
¹⁸ FDG (TLC)	¹⁸ FDG + ¹⁸ FDM ≥ 95 % de la radioactivité totale
	Fluor + Dérivés acétylés ≤ 5 % de la radioactivité totale.
¹⁸ F, ¹⁸ FDG et ¹⁸ FDM (HPLC)	≥ 95 % de ¹⁸ FDG + ¹⁸ FDM
	≤ 10 % de la radioactivité totale pour le ¹⁸ FDM
Test d'intégrité du filtre	
Pre-filtre / filtre terminal	Test du point bulle

Tableau 5. Essais de contrôle qualité avant injection au patient

b) Essais réalisés après injection au patient

TESTS	Ph. Eur. (07/2008:1325)
Pureté radionucléidique	
Spectrométrie gamma après décroissance (T+24 h) Impuretés radionucléidique	La radioactivité totale due aux impuretés $\leq 0,1$ % de la radioactivité totale.
Pureté Chimique	
Test aux endotoxines (tests LAL)	≤ 175 U.I/Vmax
Stérilité	stérile

Tableau 6. Essais de contrôle qualité après injection au patient

V- Libération anticipée du lot

Il est important de s'assurer de la qualité des médicaments radiopharmaceutiques lors de leur fabrication en raison de leurs caractéristiques propres, des faibles volumes et dans certains cas, de la nécessité d'administrer le produit avant l'achèvement de tous les contrôles. En effet, en raison de la courte durée de vie des radionucléides qu'ils contiennent, certains médicaments radiopharmaceutiques peuvent être libérés avant l'achèvement de tous les tests de contrôle qualité. La procédure de libération doit être décrite de manière détaillée et exacte ainsi que les responsabilités du personnel impliqué.

Il est donc important que les données de contrôle continu des locaux (suivi particulière, microbiologique, température et hygrométrie) et des processus soient rigoureusement enregistrées et évaluées et fassent partie intégrante du processus de libération. La libération du lot se fait avant le début de l'essai de stérilité et donc avant l'obtention des résultats de stérilité puisqu'il faut attendre la décroissance du produit pour démarrer l'essai.

Une fois que les résultats de l'essai de stérilité sont obtenus, la certification du lot peut être réalisée. Elle consiste à intégrer les résultats de stérilité et en une revue entière de toutes les données du dossier de lot⁸.

VI – Echantillonnage

Des échantillons en nombre suffisant de médicaments radiopharmaceutiques prélevés sur chaque lot de produits finis sont conservés pendant au moins six mois après l'expiration de la date de validité du médicament fini, ou moins, si cela est justifié par une analyse de risque.

En raison de la petite taille des lots, un seul flacon est réservé à l'échantillothèque. Si des flacons excédentaires sont répartis (en plus des flacons clients initialement prévus) ils sont placés en échantillothèque.

VII – Transport

1. La réglementation

La dangerosité et la courte demi-vie du produit impose une logistique de transport très lourde. Le transport est réglementé par l'**ADR** : l'Accord européen relatif au transport international des marchandises Dangereuses par Route, est consolidé dans sa dernière version par l'arrêté du 29 mai 2009 (modifié) relatif au transport de matières dangereuses par voie terrestre, dit « arrêté TMD », applicable aux transports effectués sur le territoire national²¹.

2. Les matières radioactives de la classe 7.

Le règlement distingue 13 classes de matières dangereuses qui sont définies en fonction des risques qu'elles présentent. Chaque classe présente un danger prédominant. A l'intérieur de chaque classe, les matières sont subdivisées et rangées derrière des lettres et chiffres qui précisent leurs dangers subsidiaires.

Classes	Définitions	Exemples	Risque principal
1	Matières et objet explosibles	Détonateurs, dynamite,...	Explosivité
2	Gaz comprimés, liquéfiés ou dissous sous pression	Azote, CO2, oxygène, aérosols,...	Etat gazeux
3	Matières liquides inflammables	Essences, alcools,...	Inflammabilité
4.1	Matières solides inflammables	Soufre, naphthalène,...	
4.2	Matières sujettes à l'inflammation spontanée	Charbon actif, phosphore blanc fondu,...	
4.3	Matières qui, au contact de l'eau, dégagent des gaz inflammables	Sodium, lithium,...	
5.1	Matières comburantes	Peroxyde d'hydrogène,...	
5.2	Peroxydes organiques	Hydroperoxyde de cumyle,...	
6.1	Matières toxiques	Aniline, nitrobenzène, pesticides,...	Toxicité
6.2	Matières infectieuses	Déchets d'hôpitaux,...	
7	Matières radioactives	Uranium, F18, ...	Radioactivité
8	Matières corrosives	HCl, NaOH caustique, H2SO4,...	Corrosivité
9	Matières et objets dangereux divers	Amiante,...	Toxicité, température, divers

Tableau 7. Classification des matières dangereuses.

La classe pour les médicaments radiopharmaceutiques est la 7, elle reçoit un code ONU à 4 chiffres reconnu internationalement et différent en fonction du contenant.

Pour le colis type A dans lequel se trouve le ^{18}F – fludeoxyglucose le code est **UN 2915**.

3. Marquage et étiquetage des colis radioactifs

Les colis dont l'IT est > 10 doivent être transportés sous utilisation exclusive. Les transports de matières radioactives sont soumis à la réglementation concernant le transport de matières dangereuses si l'activité massique transportée est $> 10 \text{ Bq/g}$ ou si l'activité totale de l'envoi est $> 10^6 \text{ Bq}$.

Pour transporter il faut donc un colis Type A conçu pour résister à des accidents mineurs de manutention. L'expéditeur est responsable des informations à porter sur le colis.

Pour le ^{18}F -Fludeoxyglucose on utilise le colis de Type A et il faut une étiquette N° 7C où se trouvent :

- Le nom du radionucléide
- l'activité minimale du contenu radioactif en Bq ou un multiple
- l'indice de transport

- l'expéditeur
- le destinataire
- la mention UN 2915 « matières radioactives, ADR classe 7, en colis Typa A »
- le chiffre 7 et les 3 barres rouges.

10. Indice de transport (IT)

L'indice de transport pour un colis, un emballage est égal à :

$$IT = 100 \times \text{intensité de rayonnement à 1 m exprimé en mSv/h}$$

En fonction de l'IT du colis, l'étiquetage des colis sera différent :

Conditions		
Indice de transport (IT)	Intensité de rayonnement maximale en tout point de la surface externe	Catégorie
0 ^a	Pas plus de 0,005 mSv/h	I-BLANCHE
Plus de 0 mais pas plus de 1 ^a	Plus de 0,005 mSv/h mais pas plus de 0,5 mSv/h	II-JAUNE
Plus de 1 mais pas plus de 10	Plus de 0,5 mSv/h mais pas plus de 2 mSv/h	III-JAUNE
Plus de 10	Plus de 2 mSv/h mais pas plus de 10 mSv/h	III-JAUNE ^b

^a Si le TI mesuré n'est pas supérieur à 0,05, sa valeur peut être ramenée à zéro, conformément au 2.2.7.6.1.1 c).

^b Doivent aussi être transportés sous utilisation exclusive.




Figure 40. Les différentes étiquettes du colis Type A en fonction de l'indice de transport.

Limites d'intensité de rayonnement autour des colis en condition de transport de routine :

- Colis exceptés : 0,005 mSv/h.
- Colis type A : 2 mSv/h sans UTILISATION EXCLUSIVE.

L'intensité de rayonnement au contact maximale est recherchée à l'aide d'un radiamètre.

4. Le véhicule

Pour les colis où l'IT = 0 (colis retour) le véhicule doit être muni d'un extincteur 2 kg et de moyens de communication.

Pour les colis type A avec un IT > 0 le véhicule doit être muni de :

- 2 extincteurs de 2 kg
- 1 cale de roue par véhicule
- 2 signaux d'avertissement
- Du liquide de rinçage pour les yeux
- Un boudrier fluo
- Une lampe de poche
- 1 paire de gants
- 1 paire de lunette
- Des moyens de télécommunication

Des audits transports sont régulièrement effectués.

Des signalisations particulières sont obligatoires sur les véhicules : plaque orange de modèle standard et le trèfle radioactif.



Figure 41. Signalisation sur le véhicule

A bord du véhicule des documents sont obligatoires :

- Documents fournis par l'expéditeur : document de transport comprenant la déclaration d'expédition
- Fournis par le transporteur : consignes de sécurité en cas d'accident.
- Fournis par le chauffeur

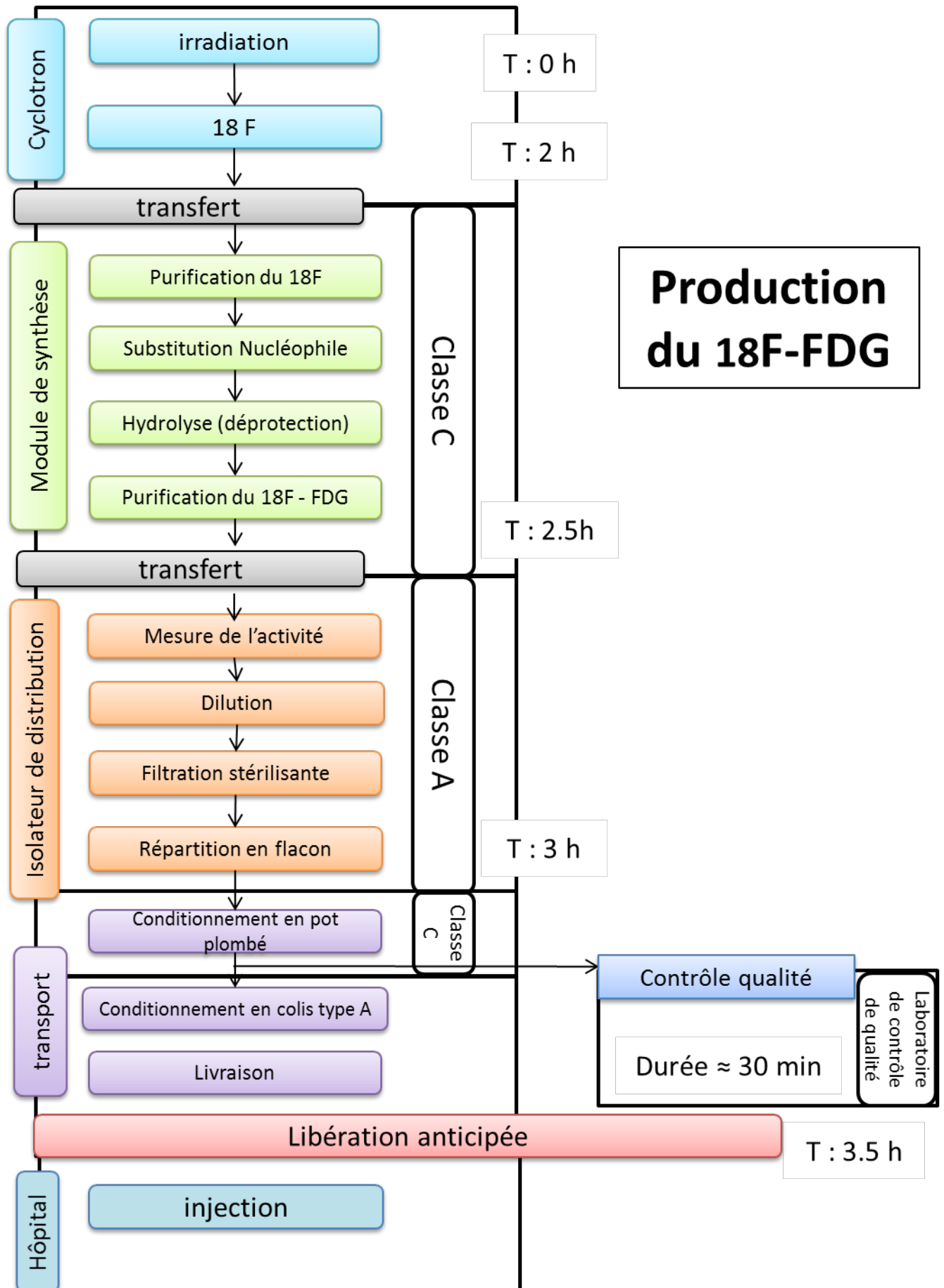
5. Sanction des infractions

D'après la loi n°75-1335 du 31 décembre 1975, tout individu peut être pénalement puni d'1 an d'emprisonnement et d'une amende de 30 000 € pour :

- Transport de marchandises dangereuses non autorisées,
- Utilisation de matériel n'ayant pas satisfait aux visites et épreuves,
- Circuler ou stationner sur voie ou ouvrage interdit en permanence aux marchandises dangereuses.
- Transport marchandises dangereuses non signalées
- Véhicules non signalés
- Non désignation de conseiller à la sécurité.

VIII – Circuit de production du fludesoxyglucose

Les différentes étapes, de la synthèse du radioélément à l'injection chez le patient sont résumés dans le schéma ci – après. La fabrication du 18F-FDG dure à peu près trois heures, s'ajoutent ensuite le temps d'acheminement jusque dans les hôpitaux.



CONCLUSION

Depuis la découverte de la radioactivité par Henri Becquerel et de la synthèse des radionucléides artificiels par Marie Curie, de nombreuses applications sont apparues. La médecine nucléaire est un domaine qui s'est très vite développé et de nombreux sites de fabrication des médicaments radiopharmaceutiques sont apparus. Afin d'encadrer les pratiques d'utilisation des médicaments radiopharmaceutiques une réglementation a été mise en place. Du fait de leur nature, les radiopharmaceutiques sont soumis à une double réglementation et obéissent à un double référentiel législatif : celle des médicaments et celle de l'isotope radioactif






Le médicament radiopharmaceutique est un médicament injectable, stérile et radioactif qui doit répondre aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication. Ces médicaments doivent suivre les recommandations imposées par l'annexe 1 et l'annexe 3 des Bonnes Pratiques de Fabrication qui visent à réduire au minimum les risques de contaminations microbiennes, particulières, pyrogènes et radioactif pendant la fabrication. Pour obtenir la stérilité on procède à une filtration stérilisante suivi d'une répartition aseptique.

La production des médicaments radiopharmaceutiques est un processus complexe, très différent de la production à grande échelle des produits stériles en raison de la courte durée de vie du produit et la radioactivité. Le FDG, médicament radiopharmaceutique émetteur de positon est utilisé à usage de diagnostique uniquement. C'est un des premiers médicaments radiopharmaceutiques mis sur le marché.

Aujourd'hui, une nouvelle classe de médicaments fait son entrée dans l'arsenal thérapeutique : les médicaments radiopharmaceutiques. Le LUTATHERA® ([¹⁷⁷Lu]-DOTA0-Tyr3-octréotate) est la première spécialité à recevoir l'autorisation de mise sur le marché. Il est indiqué chez l'adulte pour le traitement des tumeurs neuroendocrines

bien différenciées de l'intestin moyen. Contrairement au FDG, le radioélément est le Lutécium (^{177}Lu).

ANNEXE 1 : réglementation du zonage

Hors zone réglementée	dose efficace susceptible d'être reçue en un mois inférieure à 0,080 mSv (< 0,080 mSv)
Zone surveillée 	<i>Pour l'exposition externe et interne de l'organisme entier :</i> dose efficace susceptible d'être reçue en 1 heure inférieure à 0,0075 mSv (< 0,0075 mSv) <i>Et pour l'exposition externe des extrémités :</i> dose équivalente susceptible d'être reçue en 1 heure inférieure à 0,2 mSv (< 0,2 mSv)
Zone contrôlée verte (hors zone spécialement réglementées ou interdites) 	<i>Pour l'exposition externe et interne de l'organisme entier :</i> 0,0075 mSv ≤ dose efficace susceptible d'être reçue en 1 heure < 0,025 mSv <i>Et pour l'exposition externe des extrémités :</i> 0,2 mSv ≤ dose équivalente susceptible d'être reçue en 1 heure < 0,65 mSv
Zone contrôlée jaune 	Dose efficace susceptible d'être reçue en 1 heure inférieure à 2 mSv Et dose équivalente (mains, avant-bras, pieds, chevilles) susceptible d'être reçue en 1 heure inférieure à 50 mSv Et pour l'exposition externe corps entier, débit d'équivalent de dose inférieur à 2 mSv/h
Zone contrôlée orange 	Dose efficace susceptible d'être reçue en 1 heure inférieure à 100 mSv Et dose équivalente (mains, avant-bras, pieds, chevilles) susceptible d'être reçue en 1 heure inférieure à 2,5 Sv Et pour l'exposition externe corps entier, débit d'équivalent de dose inférieur à 100 mSv/h
Zone contrôlée rouge 	Doses efficace et équivalente susceptibles d'être reçues en 1 heure et débit d'équivalent de dose sont égaux ou supérieurs à l'une des valeurs maximales définies pour les zones orange
Dispositions propres aux appareils mobiles et portables	<i>Cas général :</i> Débit d'équivalent de dose moyen, évalué sur la durée de l'opération, en limite de zone d'opération, inférieur à 0,0025 mSv/h (< 0,0025 mSv/h) <i>Cas particulier à titre exceptionnel :</i> Suite à des difficultés de mise en place de dispositifs de protection radiologique ou atténuation apportée par ces derniers insuffisante Débit d'équivalent de dose moyen, évalué sur la durée de l'opération, en limite de zone d'opération, inférieur à 0,025 mSv/h (< 0,025 mSv/h) Et nécessité d'élaboration d'un protocole spécifique

Bibliographie

- 1 Basdevant J-L. Henri Becquerel : découverte de la radioactivité. *Bibnum Textes Fond Sci* 2008.<https://bibnum.revues.org/848> (accessed 6 Dec2017).
- 2 Pharmacopée. Monographie Préparations radiopharmaceutiques 07/2016 : 0125. .
- 3 Cagnac LT-BB, Jean-Claude Pebay-Peyroula. *Physique atomique : L'atome : un édifice quantique*. 2007.
- 4 J.M Kaiser. Revue d'évaluation du médicament. 1998.
- 5 Kumar R, Sonkawade RG, Tripathi M, Sharma P, Gupta P, Kumar P *et al*. Production of the PET bone agent (18)F-fluoride ion, simultaneously with (18)F-FDG by a single run of the medical cyclotron with minimal radiation exposure- a novel technique. *Hell J Nucl Med* 2014; **17**: 106–110.
- 6 Code de la santé publique - Article L5121-1. .
- 7 Bonnes pratiques de Fabrication. LD1 : Fabrication de médicaments stériles. .
- 8 Bonnes Pratiques de Fabrication. LD3 : Fabrication des médicaments radiopharmaceutiques. .
- 9 ASN. Sixième rapport national sur la mise en oeuvre des obligations sur la mise en oeuvre des obligations de la Convention commune. 2017.
- 10 ASN. Les missions de l'ASN. <https://www.asn.fr/L-ASN/Presentation-de-l-ASN/Les-missions> (accessed 6 Dec2017).
- 11 Décret n° 2016-283 du 10 mars 2016 relatif à l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire. 2016.
- 12 Olivier de Dreuille. Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP). .
- 13 Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Comprendre la TEP Tomographie par émission de positons au [18F]-FDG en cancérologie Guide d'information et de dialogue à l'usage des personnes malades et de leurs proches. 2005.http://www.centreleonberard.fr/Portals/0/Documents/parcours_de_soins/examens/SOR-TEP.pdf.
- 14 Code du travail - Article R231-76. .
- 15 Code du travail - Article R231-77. .
- 16 Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire. LE DOSIMÈTRE BAGUE TLD. 2017.http://dosimetre.irsn.fr/fr-fr/Documents/Fiches%20produits/IRSN_Fiche_dosimetre_bague.pdf.
- 17 Yu S. Review of 18F-FDG Synthesis and Quality Control. *Biomed Imaging Interv J* 2006; **2**. doi:10.2349/bij.2.4.e57.

- 18 Pharmacopée. Monographie 20612F Contrôle biologique des produits non stériles : essais de dénombrement microbien. .
- 19 Pharmacopée. Monographie 04/2011 :20601 « stérilité ». .
- 20 Pharmacopée. Monographie 1325 fludesoxyglucose (18F) (solution injectable de). .
- 21 Arrêté du 29 mai 2009 relatif aux transports de marchandises dangereuses par voies terrestres (dit « arrêté TMD ») | Legifrance.
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000020797782>
(accessed 6 Dec2017).

Université de Lille 2

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE

MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES

(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)

Année Universitaire 2017/2018

Nom : BOUTON

Prénom : Ludivine

Titre du mémoire / thèse :

**MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES EMETTEURS DE POSITONS :
REGLEMENTATION ET PRODUCTION**

Mots-clés :

MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES – RADIOACTIVITE – EMISSION DE
POSITONS – FLUDESXYGLUCOSE – FILTRATION STERILISANTE – REPARTITION
ASEPTIQUE

Résumé :

Grâce à la découverte de la radioactivité, la médecine nucléaire s'est développée et de nombreuses techniques d'imagerie sont apparues, notamment la tomographie par émission de positons. La production des médicaments radiopharmaceutiques est un processus complexe, très différent de la production à grande échelle des produits stériles en raison des contraintes de production liées à l'obtention de la stérilité et à la radioactivité. La production du fludesoxyglucose, médicaments radiopharmaceutiques émetteur de positons, est prise pour exemple.