

ENSP

ECOLE NATIONALE DE
LA SANTE PUBLIQUE

RENNES

Pharmacien inspecteur de santé publique

Promotion 2000

**LES RADIOPHARMACEUTIQUES ET LA
RADIOPHARMACIE : ASPECTS REGLEMENTAIRES
ET TECHNIQUES**

Dominique DESUZINGES

L'Ecole Nationale de la Santé publique n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les mémoires : ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
1 LES RADIOPHARMACEUTIQUES.....	2
1.1 DEFINITIONS.....	3
1.2 LES PRINCIPALES UTILISATIONS DES RADIOELEMENTS EN MEDECINE NUCLEAIRE	4
1.3 LES RADIOPHARMACEUTIQUES INSCRITS A LA PHARMACOPEE	5
2 PRODUCTION INDUSTRIELLE ET COMMERCIALISATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES.....	6
2.1 LE CADRE REGLEMENTAIRE.....	6
2.1.1 <i>Radiopharmaceutiques et réglementation des médicaments</i>	6
2.1.2 <i>Radiopharmaceutiques et réglementation des radioéléments</i>	7
2.1.2.1 Dispositions concernant la préparation et la vente en gros des produits pharmaceutiques contenant des radioéléments artificiels	8
2.1.2.2 Dispositions concernant la protection de la population et des travailleurs	9
2.1.2.3 Dispositions générales concernant la protection du public et de l'environnement	11
2.2 FABRICATION INDUSTRIELLE DES RADIOPHARMACEUTIQUES.....	11
2.2.1 <i>Les établissements de fabrication</i>	11
2.2.2 <i>L'autorisation de mise sur le marché</i>	12
2.2.3 <i>La production et ses contraintes</i>	14
2.2.3.1 Le personnel	14
2.2.3.2 Les locaux et le matériel.....	15
2.2.3.3 La production	15
2.2.3.4 Le contrôle de qualité et la libération des produits	17
2.3 DISTRIBUTION EN GROS DES RADIOPHARMACEUTIQUES	17
2.3.1 <i>Cession des produits</i>	17
2.3.2 <i>Livraison</i>	18
3 DISPENSATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES : EXERCICE DE LA RADIOPHARMACIE.....	18
3.1 L'EXERCICE DE LA RADIOPHARMACIE.....	19
3.1.1 <i>Radiopharmaceutiques et monopole pharmaceutique</i>	19
3.1.2 <i>Conditions d'exercice de la radiopharmacie</i>	20
3.1.3 <i>Organisation et fonctionnement d'une radiopharmacie</i>	21
3.1.3.1 Le régime d'autorisation	21
3.1.3.2 Le personnel	21
3.1.3.3 Les locaux et les équipements.....	22
3.1.3.4 Le circuit des produits	23
3.1.4 <i>Les autorités de contrôle</i>	27
3.2 APPLICATION DE LA REGLEMENTATION DU MEDICAMENT AUX RADIOPHARMACEUTIQUES,.....	27
3.2.1 <i>Les locaux</i>	29
3.2.2 <i>Les actes pharmaceutiques</i>	29
3.2.3 <i>Le régime d'autorisations</i>	31
CONCLUSION	32

ANNEXES

ANNEXE I	ELEMENTS DE RADIOPROTECTION.....	35
ANNEXE II	1 SCHEMA DE FABRICATION D'UN RADIOPHARMACEUTIQUE TYPE.....	39
	2 SCHEMA DE FABRICATION D'UNE TROUSSE TYPE.....	40
ANNEXE III	FORMULAIRE DE DEMANDE DE RADIOELEMENTS ARTIFICIELS EN SOURCES NON SCHELLES (CIREA).....	41
ANNEXE IV	NOTICE DE DEMANDE D'AUTORISATION DE DETENIR ET D'UTILISER DES RADIOELEMENTS ARTIFICIELS EN SOURCES NON SCHELLES DANS UNE INSTALLATION D'UTILISATION MEDICALE.....	43
	NOTE DE SYNTHESE.....	47
	REPERTOIRE DES TEXTES JURIDIQUES.....	49
	BIBLIOGRAPHIE – PERSONNES RESSOURCES.....	51
	RESUME.....	Quatrième page de couverture

INTRODUCTION

La notion de « médicament radiopharmaceutique » est apparue officiellement 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 produits communément dénommés « radiopharmaceutiques » est limité à une spécialité médicale, la **médecine nucléaire**, qui utilise des sources non scellées dans le but de pratiquer un traitement ou d'établir un diagnostic *in vivo* (imagerie ou exploration fonctionnelle).

Dès la fin des années 1950, les centres de recherche de l'énergie nucléaire fournissaient des radionucléides à des médecins qui les employaient pour des actes de diagnostic ou de thérapie. Aucune législation n'abordait alors le problème de la préparation et de la dispensation de ces produits, autrement que pour des raisons de radioprotection.

La Belgique a été, en 1963, le premier pays européen à fixer des obligations pour la production, l'importation, 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, et mettent en place des procédures d'enregistrement. A cette époque, les radiopharmaceutiques ne sont pas officiellement des médicaments et ils bénéficient d'une « autorisation tacite » du Ministère de la Santé, la première autorisation de mise sur le marché (AMM) française datant de 1978.

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.

Du fait de leur nature radioactive, les radiopharmaceutiques sont soumis à une double réglementation : celle des médicaments (notamment des substances vénéneuses) et celle des radioéléments, avec pour conséquence un double référentiel législatif, réglementaire et normatif, ainsi que des contraintes spécifiques à toutes les étapes de leur circuit.

Cette étude a pour objet :

- d'aborder le circuit des radiopharmaceutiques en étudiant, pour chaque étape, les spécificités liées à la nature des produits
- de faire le point sur l'exercice de la radiopharmacie en France et sur l'application de la législation du médicament aux radiopharmaceutiques.

1 LES RADIOPHARMACEUTIQUES

Les radiopharmaceutiques utilisés en médecine nucléaire sont des médicaments contenant des éléments radioactifs (radioéléments), se présentant 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, particules (colloïdes, microsphères)...

Ce sont soit des spécialités pharmaceutiques, soit des préparations (magistrales ou hospitalières) réalisées à partir de trousse et de générateurs.

La figure 1 résume les différentes étapes permettant d'obtenir un médicament radiopharmaceutique à partir d'un radionucléide.

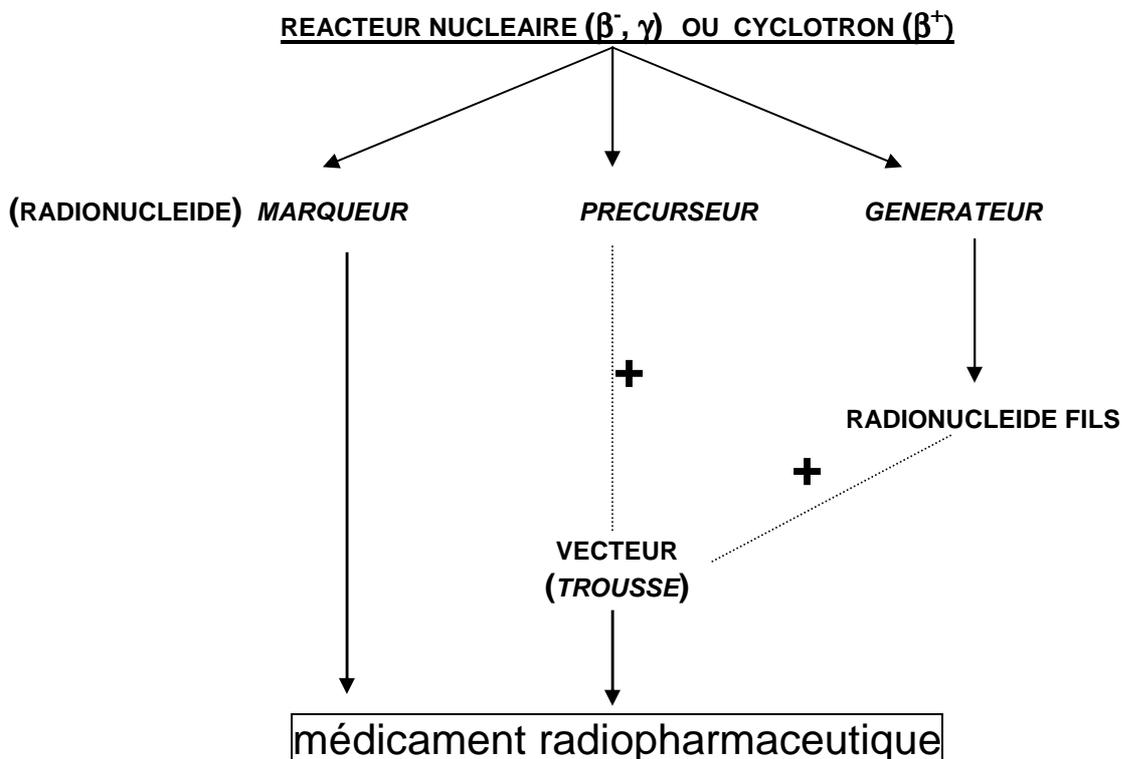


Figure 1 : Genèse des médicaments radiopharmaceutiques

1.1 DEFINITIONS

L'article L. 511-1 du code de la santé publique (CSP) définit les médicaments radiopharmaceutiques, mais également les générateurs, trousse et précurseurs (ce statut représente un cas particulier dans la pharmacie car des matières premières sont ainsi présentées comme des médicaments) :

- **Médicament radiopharmaceutique** (L. 511-1, 7^o) : *tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales ;*
- **Générateur** (L. 511-1, 8^o) : *tout système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique ;*
- **Trousse** (L. 511-1, 9^o) : *toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée dans le produit radiopharmaceutique final ;*
- **Précurseur** (L. 511-1, 10^o) : *tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une substance avant administration.*

Selon l'article L. 631 du CSP : « est défini comme **radioélément artificiel** tout radioélément obtenu par synthèse ou fission nucléaire ».

La Pharmacopée européenne définit les **préparations radiopharmaceutiques** comme des « préparations contenant un ou plusieurs radionucléides », les **radionucléides** étant des nucléides radioactifs. Ils se transforment spontanément en d'autres nucléides.

Chaque radionucléide est caractérisé :

- par une période invariable, exprimée en unité de temps ;
- par la nature et l'énergie de son ou de ses rayonnements, exprimée en électronvolts (eV), kiloélectronvolts (keV) ou mégaélectronvolts (MeV).

La Pharmacopée donne également les définitions suivantes :

- **Nucléide** : *espèce atomique caractérisée par le nombre de protons et de neutrons contenus dans son noyau et par l'état énergétique de son noyau ;*
- **Isotopes d'un élément** : *nucléides ayant le même numéro atomique, mais des nombres de masse différents ;*
- **Source radioactive** : *matériau radioactif utilisé pour sa propriété d'émettre des rayonnements ionisants ;*
- **Source non scellée** : *source radioactive prévue pour être utilisée de telle façon que la substance radioactive se trouve en contact immédiat avec le milieu environnant. Dans une source non scellée, la matière radioactive est directement accessible. Il est généralement admis qu'elle peut être soumise à des manipulations physiques ou*

chimiques au cours desquelles elle peut être transférée d'un récipient dans un autre. Les préparations radiopharmaceutiques entrent dans cette catégorie.

- **Radioactivité (ou activité) d'une préparation** : nombre de désintégrations ou transformations nucléaires se produisant par unité de temps. Les quantités de radioactivité dans le Système International sont exprimées en becquerel (Bq) correspondant à une transformation nucléaire par seconde¹.

1.2 LES PRINCIPALES UTILISATIONS DES RADIOELEMENTS EN MEDECINE NUCLEAIRE

Les radioéléments artificiels en sources non scellées ne peuvent être utilisés chez l'homme qu'en médecine, en biologie et comme traceurs dans certains travaux de recherche². Leur détention et leur utilisation sont soumises à une autorisation dont les conditions d'attribution seront développées dans la suite de cet exposé.

Les radiopharmaceutiques utilisés en médecine nucléaire sont destinés à 95% à des actes diagnostiques et à 5 % à des actes thérapeutiques. Ils sont administrés au patient à des activités variables selon l'utilisation, l'âge et le poids du patient.

- **Les actes diagnostiques** sont les explorations scintigraphiques ou tomoscintigraphiques. Ces examens permettent de réaliser des études cinétiques, fonctionnelles ou métaboliques et d'obtenir des images par comptage externe de la fraction de radioactivité administrée et fixée par un organe. Ils nécessitent l'utilisation d'émetteurs de rayonnement dont le pouvoir de pénétration élevé permet d'explorer l'organisme en profondeur (émetteurs γ purs ou $\gamma + \beta$). Il est possible d'explorer par scintigraphie de nombreux organes (squelette, cœur, poumons, cerveau, thyroïde, reins...) et certaines pathologies (infections, tumeurs...). Pour ces examens, les radiopharmaceutiques doivent être administrés à une dose dépourvue de toxicité chimique et à une activité la plus faible possible, de façon à limiter l'exposition du patient aux radiations. Les isotopes utilisés sont caractérisés par la délivrance d'une très faible dose d'irradiation pour les organes cibles et le corps entier.
- **Les actes thérapeutiques** utilisent des radiopharmaceutiques contenant des radioéléments à haute énergie (émetteurs β) destinés à irradier de façon sélective certains tissus, entraînant le blocage des processus de division cellulaire puis la mort des

¹ Autrefois, les quantités de radioactivité étaient exprimées en curie (Ci). 1 Ci = $3,7 \times 10^{10}$ Bq.

² L'article L. 636 du CSP précise que « l'addition de radioéléments artificiels ou de produits en contenant aux aliments, aux produits cosmétiques, tels qu'ils sont définis par un arrêté du ministre de la santé publique est interdite ».

cellules cibles. Les émetteurs utilisés doivent avoir un tropisme sélectif élevé pour le tissu cible et être d'une grande pureté nucléidique. Les principales pathologies traitées sont les affections thyroïdiennes, ostéo-articulaires et les douleurs osseuses métastatiques.

Le tableau 1 répertorie les radioéléments les plus fréquemment utilisés en médecine nucléaire. Ces radioéléments peuvent être utilisés directement ou entrer dans la composition de médicaments radiopharmaceutiques plus complexes.

Isotope	Période	Etat physico-chimique	Principales applications
UTILISATIONS DIAGNOSTIQUES			
Technétium 99m (^{99m}Tc)	6 h	Pertechnétate	Nombreuses explorations scintigraphiques
Iode 123 (^{123}I)	13,2 h	Iodure	Explorations thyroïdiennes
Iode 125 (^{125}I)	60 j	Iodure	Volume plasmatique
Indium 111 (^{111}In)	2,8 j	Chlorure	Explorations hématologiques
Chrome 51 (^{51}Cr)	27,7 j	Chromate	
Gallium 67 (^{67}Ga)	3,3 j	Citrate	Détection des foyers infectieux
Xénon 133 (^{133}Xe)	5,2 j	Solution ou gaz	Explorations pulmonaires
Thallium 201 (^{201}Tl)	3 j	Chlorure	Scintigraphie myocardique
Fluor 18 (^{18}F)	1.83 h	Fluorure	Nombreuses explorations cancérologiques
UTILISATIONS THERAPEUTIQUES			
Iode 131 (^{131}I)	8,02 j	Iodure	Traitements hyperthyroïdiens Hépatocarcinome Cancers de la thyroïde
Phosphore 32 (^{32}P)	14,3	Phosphate	Traitement des polyglobulies
Samarium 153 (^{153}Sm)	1.93 j	Hydroxyéthylène diphosphonate	Traitement des douleurs liées aux métastases osseuses
Strontium 89 (^{89}Sr)	50.6 j	Chlorure	

Tableau 1 : Les radioéléments les plus fréquemment utilisés en médecine nucléaire

1.3 LES RADIOPHARMACEUTIQUES INSCRITS A LA PHARMACOPEE

Les radiopharmaceutiques doivent être conformes à la Pharmacopée européenne ou aux différentes Pharmacopées nationales.

La plupart des radiopharmaceutiques utilisés actuellement font l'objet d'une monographie dans la Pharmacopée européenne. Ces monographies déterminent, pour chaque produit,

des normes de qualité à respecter. La 3^{ème} édition de la Pharmacopée (1997) comporte 33 monographies, auxquelles s'ajoutent 7 monographies dans l'addendum de 1999 et 2 monographies dans l'addendum 2000 :

- une monographie « *préparations radiopharmaceutiques* » donne des définitions et les méthodologies générales de contrôle de ces préparations ;
- les autres monographies concernent les produits suivants :
 - 36 solutés injectables ;
 - 1 solution stérile ;
 - 2 suspensions injectables ;
 - 2 capsules ;
 - 1 cryodessiccat

2 PRODUCTION INDUSTRIELLE ET COMMERCIALISATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

2.1 LE CADRE REGLEMENTAIRE

Les radiopharmaceutiques sont intégrés dans toutes les dispositions réglementaires régulant l'usage des médicaments et des radioéléments :

2.1.1 RADIOPHARMACEUTIQUES ET REGLEMENTATION DES MEDICAMENTS

Au niveau communautaire, de nombreuses dispositions s'appliquent aux radiopharmaceutiques. Parmi ces documents, les plus importants sont :

- La Directive du Conseil européen n° 89/343/CEE du 3 mai 1989 qui a élargi le champ d'application des directives 65/65/CEE (modifiée par la directive 87/21/CEE) et 75/319/CEE (modifiée par la directive 83/570/CEE) relatives aux spécialités pharmaceutiques en prévoyant des dispositions complémentaires pour les radiopharmaceutiques. Elle rend obligatoire l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les spécialités radiopharmaceutiques.
- La Directive du Conseil n° 91/507/CEE, élargissant le champ d'application de la directive 75/318/CEE (modifiée par la directive 87/19/CEE). Elle décrit les normes analytiques, toxicologiques et cliniques applicables aux radiopharmaceutiques.

En France, ces textes ont été transposés dans la loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992, avec les conséquences suivantes :

- Les radiopharmaceutiques sont des médicaments. Leur production, leur vente, leur importation et leur exportation relèvent donc du monopole pharmaceutique (articles L. 511-1 et L. 512 CSP) ;
- La commercialisation de ces produits est soumise à une autorisation de mise sur le marché (article L.601 CSP) délivrée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) ;
- Leur préparation doit répondre aux exigences de la qualité pharmaceutique : ils doivent être fabriqués et exploités par des établissements pharmaceutiques (article L.596 CSP) et être conformes à la Pharmacopée européenne ou aux Pharmacopées nationales. Leur production doit respecter les dispositions générales des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), ainsi que celles des lignes directrices particulières concernant, notamment, la fabrication des médicaments stériles et des radiopharmaceutiques.
- Toute utilisation chez l'homme en dehors des indications autorisées est considérée comme expérimentation clinique, soumise aux recommandations du guide de Bonnes Pratiques Cliniques et aux exigences requises par la loi Huriet.
- Les médicaments radiopharmaceutiques contenant de l'albumine plasmatique humaine doivent faire l'objet de la traçabilité prévue pour tous les médicaments dérivés du sang.
- Les radiopharmaceutiques, inscrits sur la liste I des substances vénéneuses, doivent suivre les dispositions réglementaires relatives à ces produits.

2.1.2 RADIOPHARMACEUTIQUES ET REGLEMENTATION DES RADIOELEMENTS

La réglementation en vigueur est issue des travaux élaborés par les organisations internationales parmi lesquelles on peut citer :

- La Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR.) ;
- Le Conseil des Communautés Européennes (Euratom) ;
- L'Agence Internationale pour l'Energie Atomique (AIEA.) ;
- L'Agence pour l'Energie Nucléaire (AEN), organisme subsidiaire de l'OCDE (Organisme de Coopération et Développement Economique).

Et par des instances nationales telles que :

- Le Commissariat à l'Energie Atomique (CEA), comprenant un Service de Protection Radiologique (SPR) ;

- L'office de Protection contre les Rayonnements Ionisants (OPRI), anciennement Service Central de Protection contre les Rayonnements Ionisants ;
- La Commission Interministérielle des Radioéléments Artificiels (CIREA)

Les principes généraux de protection contre les rayonnements ionisants concernent l'homme dans son travail (protection des travailleurs) et dans sa vie privée (protection de l'environnement, transport des matières radioactives, protection des personnes soumises à des examens médicaux ...).

2.1.2.1 Dispositions concernant la préparation et la vente en gros des produits pharmaceutiques contenant des radioéléments artificiels

Le Code de la Santé Publique (articles L. 631 à L. 640 et R. 5230 à R. 5238) fixe les dispositions concernant le commerce des radioéléments artificiels ainsi que la préparation et la vente en gros des produits pharmaceutiques contenant des radioéléments artificiels :

- La préparation, l'importation, l'exportation des radioéléments artificiels, sous quelque forme que ce soit, ne peuvent être effectuées que par le Commissariat à l'Energie Atomique (CEA) ou les personnes physiques ou morales spécialement autorisées à cet effet, après avis de la Commission Interministérielle des Radioéléments Artificiels (CIREA)¹ (articles L. 632 et L. 633) ;
- Le pharmacien responsable d'un établissement de préparation, d'importation, de vente en gros ou de distribution en gros de spécialités pharmaceutiques contenant des radioéléments artificiels doit posséder la qualification de personne compétente en radioprotection ou être assisté d'une personne compétente (R. 5112-2) ;
- Tout changement de personne compétente doit être notifié au directeur général de l'AFSSAPS et au secrétaire permanent de la CIREA au moins deux mois avant la prise de fonction, de même que toute modification concernant l'établissement, son équipement technique ou la nature des opérations qui y sont effectuées (R. 5234-2).
- L'article R. 5234 définit le régime d'autorisation pour la mise sur le marché, la détention en vue de la distribution ou de l'utilisation, la manipulation et la cession de radioéléments artificiels dans le cas où les radioéléments sont destinés à la médecine ou à la biologie humaine : «... *L'autorisation sans laquelle, en vertu de l'article L.632 du présent code, aucune personne physique ou morale autre que le commissariat à l'énergie atomique ne peut préparer, importer ou exporter, sous quelque forme que ce soit, des radioéléments artificiels est accordée*

¹ La composition, le fonctionnement et les attributions de la CIREA sont définis par les articles R. 5230 à R. 5233. Cette commission formule son avis ou ses propositions « *sur toutes les questions d'ordre général que soulèvent l'élaboration et l'application de la réglementation relative aux radioéléments artificiels...* » .

par le ministre chargé de la santé ou, pour les médicaments et les produits énumérés au premier alinéa de l'article L.601 par le directeur général de l'AFSSAPS, après avis de la première section de la commission interministérielle des radioéléments artificiels prévue à l'article L.633.

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

1° la détention en vue de la distribution et de la cession de radioéléments artificiels, notamment de sources radioactives et de produits ou appareils en contenant ;

2° la mise sur le marché de chaque type de source radioactive et de chaque type de produit ou appareil en contenant ;

3° la détention en vue de l'utilisation ainsi que l'utilisation de radioéléments artificiels.

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

Sous réserve des dispositions des articles R.5112-2 (personne compétente) et R.5115-3 (conformité des locaux), les autorisations accordées conformément à l'article L.598 (autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique) tiennent lieu de celles prévues au deuxième alinéa et au 1° du troisième alinéa du présent article pour les établissements pharmaceutiques se livrant à la fabrication, à l'importation ou à la vente en gros de médicaments contenant des radioéléments artificiels.

Les autorisations accordées conformément aux articles L.601 (AMM) et L.603 (exportation) tiennent lieu de celles prévues au 2° du troisième alinéa du présent article pour les radioéléments artificiels contenus dans des spécialités pharmaceutiques autorisées. »

- L'autorisation est personnelle et non transférable (R.5237). Elle est délivrée pour une durée maximale de cinq ans ; elle est ensuite renouvelable sur demande du titulaire de l'autorisation présentée au plus tard trois mois avant la date d'expiration (R. 5234-4).
- Toute publicité relative à l'emploi de radioéléments artificiels ou de produits en contenant dans la médecine humaine ou vétérinaire est interdite sauf auprès des médecins, des vétérinaires et des pharmaciens et sous certaines réserves (L. 635).

2.1.2.2 Dispositions concernant la protection de la population et des travailleurs

En vertu de l'article L 44-2 du code de la santé publique, les radiations ionisantes ne peuvent être utilisées sur le corps humain qu'à des fins exclusivement médicales.

Les radiopharmaceutiques sont soumis aux exigences des directives européennes issues du traité Euratom relatives à « la protection radiologique des personnes soumises à des examens et traitements médicaux et à celle des populations et travailleurs contre les dangers des rayonnements ionisants ».

La réglementation française actuellement en vigueur est le décret 86-1103 du 2 octobre 1986, transposition en droit français des directives 80/836/Euratom et 84/467/Euratom. Ce décret traite notamment de la classification des travailleurs et des limites d'exposition professionnelle, des mesures d'ordre administratif, technique et médical, et des dispositions particulières à certaines sources de rayonnements (sources scellées et sources non scellées)¹.

Le décret du 2 octobre 1986 est complété par divers arrêtés concernant notamment :

- la formation de la personne compétente et les modalités d'agrément des organismes habilités à dispenser cette formation, ainsi que la liste de ces organismes (arrêté du 25 novembre 1987) ;
- les méthodes de contrôle élaborées par le SCPRI (arrêté du 1^{er} juin 1990)²,
- la périodicité des contrôles (arrêté du 2 octobre 1990)
- les limites d'activité des substances radioactives en dessous desquelles, dans le cas où les radioéléments ne sont pas destinés à la médecine ou à la biologie humaine, le régime d'autorisation prévu à l'article R 5235 du CSP ne s'applique pas.

Le Conseil de l'Union Européenne a récemment adopté deux directives qui sont actuellement en cours de transposition dans le droit français :

- La Directive 96/29/Euratom du 13 mai 1996, dite « normes de base », s'applique « à toutes les pratiques comportant un risque dû aux rayonnements ionisants émanant soit d'une source artificielle, soit d'une source naturelle de rayonnement lorsque les radionucléides naturels sont traités, ou l'ont été, en raison de leurs propriétés radioactives, fissiles ou fertiles, et notamment à la production, au traitement, à la manipulation, à l'emploi, à la détention, au stockage, au transport, à l'importation dans la communauté, à l'exportation à partir de la communauté et à l'élimination de substances radioactives ... ». Cette directive définit les principes de justification, d'optimisation³ et de limitation de toutes les activités exposant aux rayonnements ionisants
- La Directive 97/43/Euratom du 30 juin 1997, dite « patients », relative à la protection sanitaire des personnes contre les dangers des rayonnements ionisants lors d'expositions à des fins médicales. Cette directive définit le contexte des expositions à des fins

¹ Des éléments de radioprotection sont donnés dans l'annexe I.

² Le SCPRI est devenu OPRI (Office de Protection contre les Radiations Ionisantes) par le décret 94-604 du 19 juillet 1994. Etablissement public d'état placé sous l'autorité des ministres de la santé et du travail, l'OPRI exerce les missions d'expertise et de contrôle propres à assurer la protection de la population, des personnes professionnellement exposées et de l'environnement.

³ **Justification** : l'utilisation des rayonnements ionisants doit pouvoir être justifiée par un rapport risque/bénéfice favorable au patient.

Le principe d'optimisation impose de réduire la dose délivrée au patient à un niveau « aussi bas que raisonnablement possible ».

médicales. Elle complète la directive 96/29 et incite à une meilleure prise en charge de la radioprotection des patients et de leur entourage.

Ces deux directives prévoient un renforcement du pouvoir d'inspection de l'Etat dans le domaine de la radioprotection.

Elles doivent être transposées en France avant le 13 mai 2000, date à laquelle les directives antérieures (80 /836/Euratom et 84/467/Euratom) seront abrogées.

2.1.2.3 Dispositions générales concernant la protection du public et de l'environnement

Plusieurs lois concernent la protection du public et de l'environnement. On peut citer :

- La loi 61-842 du 2 août 1961 relative à la lutte contre les pollutions atmosphériques et les odeurs, s'appliquant aux pollutions de tous ordres provoquées par les substances radioactives.
- La loi 80-572 du 25 juillet 1980 concernant la protection et le contrôle des matières nucléaires. Cette loi fixe les conditions d'autorisation et de contrôle de l'importation, de l'exportation, de l'élaboration, de la détention, du transfert, de l'utilisation et du transport des matières nucléaires, à l'exception des minerais en contenant.
- La loi 91-1381 du 30 décembre 1991 relative aux recherches sur la gestion des déchets radioactifs.
- La loi 92-3 du 3 janvier 1992, modifiant la loi 64-1245 du 16 décembre 1964 relative au régime et à la répartition des eaux et à la lutte contre leur pollution.
- Les dispositions propres aux Installations Classées pour la Protection de l'Environnement (ICPE), dont le décret 96-197 du 11 mars 1996 modifiant la Nomenclature des installations classées.

2.2 FABRICATION INDUSTRIELLE DES RADIOPHARMACEUTIQUES

2.2.1 LES ETABLISSEMENTS DE FABRICATION

Conformément aux dispositions de l'article L.598 du code de la santé publique, l'autorisation préalable à l'ouverture des établissements pharmaceutiques se livrant à la fabrication et à l'exploitation des radiopharmaceutiques est délivrée par le Directeur Général de l'AFSSAPS, après avis du Conseil Central de la section B de l'Ordre des pharmaciens et sur avis conforme de la CIREA.

L'avis de la CIREA est donné après vérification :

- de l'existence et des diplômes de la personne compétente en radioprotection, conformément à l'article R. 5112-2 du CSP ;
- de la surveillance médicale des personnes, ainsi que du port de films et de bagues dosimétriques mensuels ;
- de la conformité des locaux affectés à la manipulation des radioéléments artificiels, mentionnée dans l'autorisation de détenir et d'utiliser des radioéléments à des fins médicales, délivrée par le Ministre chargé de la Santé.¹

Les établissements produisant des radioéléments artificiels doivent en outre respecter les dispositions concernant les Installations Nucléaires de Base (INB), notamment :

- Une autorisation, délivrée par la Division de Sûreté des Installations Nucléaires, mentionnant le classement « INB » de l'établissement ;
- Une fabrication en enceinte de confinement blindée ;
- Une maîtrise des circuits des déchets et des rejets.

2.2.2 L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

La fabrication des radiopharmaceutiques doit répondre aux exigences de qualité pharmaceutique requises pour tous les médicaments. En application de la directive 89/343/CEE, leur commercialisation est soumise à une autorisation de mise sur le marché (AMM), garantissant que les produits commercialisés ont été évalués par une autorité compétente¹ et qu'ils sont conformes aux normes admises en matière :

- de qualité : normes pharmaceutiques et analytiques (partie II du dossier d'AMM) ;
- de sécurité : normes toxicologiques et pharmacologiques (partie III du dossier) ;
- d'efficacité : normes cliniques (partie IV du dossier).

Bien que la constitution générale du dossier d'AMM d'un radiopharmaceutique soit analogue à celle des autres médicaments, quelques particularités concernent notamment le résumé des caractéristiques du produit, le conditionnement et l'étiquetage :

- L'AMM (des générateurs de ^{99m}Tc par exemple) prévoit non pas un dosage, mais une « activité » exprimée en radioélément disponible à la date de calibration.

Selon l'article R.5128-1 du CSP, « lorsque la demande d'AMM concerne un générateur, elle doit en outre comporter :

¹ **Article R.5215-3 CSP :** *Les établissements pharmaceutiques détenant des médicaments ou autres produits pharmaceutiques contenant des radioéléments artificiels doivent disposer de locaux et d'équipements répondant aux conditions minimales fixées par l'arrêté prévu au troisième alinéa de l'article R.5234-1.*

- a) *Une description générale du système ainsi qu'une description détaillée des composantes du système susceptibles d'affecter la composition ou la qualité de la préparation du radionucléide de filiation ;*
- b) *Les caractéristiques qualitatives et quantitatives de l'éluat ou du sublimé. »*
- Le résumé des caractéristiques du produit (article R. 5128-2) comporte un protocole de préparation très détaillé² et prévoit une « notice utilisateur » destinée au radiopharmacien, s'ajoutant à la « notice patient » commune à tous les médicaments.
- Le conditionnement des radiopharmaceutiques est constitué obligatoirement par trois éléments : un flacon recouvert d'une capsule de sertissage constitue le conditionnement primaire. Ce flacon est placé dans un pot de plomb, lui même conditionné dans une boîte métallique. Tous les éléments du conditionnement doivent comporter les mentions prévues pour l'étiquetage.
- L'étiquetage du blindage de protection et du conditionnement primaire des médicaments contenant des radionucléides doit être conforme aux dispositions de l'article R.5143-3³.

Les médicaments radiopharmaceutiques étant le plus souvent utilisés par administration unique, ils ne sont pas soumis aux essais de mutagenèse et de tératogenèse prescrits dans les normes toxicologiques et pharmacologiques des médicaments.

L'évaluation des radiopharmaceutiques et l'AMM qui en découle intègrent les connaissances éventuelles liées aux radioéléments artificiels. De ce fait, l'AMM tient lieu d'autorisation au sens de l'article R. 5234.

¹ L'AFSSAPS en France (procédure nationale), le Comité des Spécialités Pharmaceutiques pour l'Europe (procédure centralisée).

² **Article R. 5128-3 :** *Pour les médicaments radiopharmaceutiques, outre les renseignements mentionnés à l'article R. 5128-2, le résumé des caractéristiques du produit doit comporter :*

- a) *une information complète sur la dosimétrie interne de rayonnements ;*
- b) *des instructions détaillées pour la préparation extemporanée et le contrôle de sa qualité et, le cas échéant, la période maximale de stockage durant laquelle toute préparation intermédiaire, telle que l'éluat ou le produit radiopharmaceutique prêt à l'emploi répond aux spécifications prévues.*

³ **Article R.5143-3 :** *Pour les médicaments contenant des radionucléides, outre les mentions prévues à l'article R.5143, l'étiquetage du blindage de protection doit fournir toutes les explications relatives aux codes utilisés sur le flacon et indiquer, s'il y a lieu, la quantité totale ou unitaire de radioactivité pour une heure et date données ainsi que le nombre de capsules ou, pour les liquides, le nombre de millilitres contenus dans le récipient.*

L'étiquetage du conditionnement primaire doit comporter les renseignements suivants :

- a) *le nom ou le code du médicament, y compris le nom ou le symbole chimique du radionucléide ;*
- b) *l'identification du lot et la date de péremption ;*
- c) *le nom et l'adresse de l'entreprise exploitant le médicament ou le produit et, lorsque celle-ci ne fabrique pas le médicament ou le produit, le nom et l'adresse du fabricant ;*
- d) *le symbole international de la radioactivité ;*
- e) *la quantité totale ou unitaire de la radioactivité.*

2.2.3 LA PRODUCTION ET SES CONTRAINTES

La production des radiopharmaceutiques doit respecter les principes généraux des Bonnes Pratiques de Fabrication (guide BPF, chapitres 1 à 9), mais également les exigences de la ligne directrice particulière relative aux radiopharmaceutiques (LDP. 2) qui accorde « une attention particulière à la prévention des contaminations croisées, à l'absence de dissémination des contaminants radioactifs et à l'élimination des déchets ».

Les radiopharmaceutiques destinés à être administrés par voie parentérale doivent de plus être fabriqués conformément aux exigences de la ligne directrice particulière consacrée à la fabrication des médicaments stériles (LDP. 1) qui a pour but de « réduire les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogènes ».

Les risques potentiels liés à la fabrication et à la manutention des radiopharmaceutiques injectables concernent à la fois la qualité du produit et le personnel employé dans les zones de fabrication. La limitation des risques liés aux radiations émises rend obligatoire l'observation rigoureuse des règles de sécurité nucléaire qui définissent les précautions et les moyens à appliquer en matière de locaux et d'équipements, de formation à la radioprotection, d'hygiène et de suivi médical du personnel.

2.2.3.1 Le personnel

L'ensemble du personnel employé dans les zones de fabrication, y compris les personnes affectées au nettoyage et à la maintenance, doit recevoir une formation portant sur les bonnes pratiques de fabrication des médicaments stériles, avec des éléments d'hygiène et de microbiologie (LDP.1) ainsi qu'une formation complémentaire adaptée aux radiopharmaceutiques, comprenant des informations détaillées et des notions de radioprotection (LDP.2).

Les règles de propreté et d'hygiène du personnel doivent contribuer à éviter toute contamination du produit :

- Les membres du personnel affectés à des opérations de fabrication des médicaments stériles doivent « *signaler toute affection qui pourrait entraîner la dissémination de contaminants en nombre ou de types anormaux* » (LDP.1). Les contrôles médicaux périodiques comprennent un suivi systématique des personnels exposés à la radioactivité.
- Les tenues doivent être adaptées à chaque classe de zone de travail, de façon à minimiser l'apport de contaminants dans les zones d'atmosphère contrôlée¹. Dans la

¹ La description des tenues est détaillée dans la ligne directrice des BPF consacrée à la fabrication des médicaments stériles.

zone où est effectué le conditionnement secondaire des radiopharmaceutiques, la tenue du personnel doit comporter des films, stylos et dosimètres.

2.2.3.2 Les locaux et le matériel

Selon le guide des bonnes pratiques de fabrication, « *les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer* ».

Les produits radioactifs doivent être stockés et manipulés dans des locaux séparés, spécifiquement adaptés à cet effet, conformément à la réglementation des radioéléments. Le matériel utilisé pour la fabrication des radiopharmaceutiques doit leur être réservé (LDP.2).

Les produits injectables sont fabriqués dans des zones d'atmosphère contrôlée. Dans ces zones, toutes les surfaces doivent être « *lisses, imperméables et sans fissures afin de réduire la libération ou l'accumulation de particules et de micro-organismes et de permettre l'usage répété de produits de nettoyage et, le cas échéant, de désinfectants* » (LDP.1). Les locaux ne doivent pas posséder de recoins difficiles à nettoyer.

La ligne directrice particulière relative à la fabrication des médicaments stériles précise que « *pendant la fabrication, une 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 balayer efficacement la zone* ». Cependant, la ligne directrice relative aux radiopharmaceutiques (LDP.2) prévoit la nécessité de réaliser les opérations de fabrication dans des zones en dépression, afin de retenir les particules radioactives. Ces exigences peuvent être satisfaites en utilisant des postes de travail totalement isolés, sous flux d'air laminaire filtré sur filtre à haute efficacité vis-à-vis des particules de l'air (HEPA).

Afin d'éviter la contamination de l'environnement par des particules radioactives, l'air extrait des zones de manipulation des produits radioactifs ne doit pas être recyclé (LDP.2).

2.2.3.3 La production

Les radiopharmaceutiques doivent respecter les conditions de production communes à tous les médicaments. Ils présentent cependant des caractéristiques particulières qui nécessitent des adaptations technologiques en raison de leur nature radioactive et de leur mode d'utilisation : la faible durée de vie des produits, liée à la période physique des radioéléments qu'ils contiennent, conduit à une fréquence de fabrication hebdomadaire ou journalière, à des lots de taille restreinte (de 10 à 10 000 unités) et à une logistique de production répondant aux besoins des services de médecine nucléaire.

Deux modes de fabrications sont possibles, selon la nature des produits¹ :

- **Les trousse**s sont des préparations stériles contenant une ou plusieurs molécules vectrices destinées à être marquées avec le radioélément choisi dans une préparation radiopharmaceutique. Elles ne contiennent pas d'élément radioactif et leurs contraintes de fabrication sont celles de tout médicament injectable stérile. Elles sont stérilisées le plus souvent par filtration stérilisante.
- **Les radiopharmaceutiques** sont fabriqués dans des enceintes blindées situées dans des unités de fabrication appelées parfois « laboratoires actifs ». La production d'un médicament radiopharmaceutique prêt à l'emploi comprend plusieurs étapes : l'irradiation d'une cible et son traitement permettent d'obtenir une solution d'isotope radioactif . Divers procédés de purification (précipitations/purifications, extractions) sont mis en œuvre afin d'obtenir un *produit radiochimique*, à partir duquel la préparation du médicament est réalisée par dilution, répartition et stérilisation par autoclavage dans le conditionnement final.

Les contraintes liées à la durée de vie des produits nécessitent la mise en place d'un suivi logistique rigoureux, aussi bien pour l'approvisionnement en matières premières (pas de stock possible en raison de leur rapide décroissance radioactive), que pour toutes les étapes de la production, depuis la prise de commande jusqu'à l'expédition des colis : toutes les opérations doivent être effectuées en moins de 30 heures.

Ces contraintes ont, pour le fabricant, un certain nombre de conséquences² :

- la nécessité d'identifier les besoins des utilisateurs au moyen d'un calendrier mensuel des expéditions ;
- aucune rupture de stock n'étant acceptable, la nécessité de produire six jours sur sept entraîne des contraintes horaires pour le personnel qui doit faire preuve de « souplesse » ;
- la libération des lots doit être réalisée avant que tous les résultats des contrôles n'aient été obtenus, ce qui rend particulièrement importants la validation du procédé de fabrication et les contrôles en cours de fabrication.

Les matières premières radioactives provenant de fournisseurs extérieurs à l'établissement de fabrication arrivent directement dans l'enceinte de production, dans leur blindage. Elles ne passent pas en magasin et ne peuvent subir aucun contrôle avant la mise en fabrication. En conséquence, le système d'assurance qualité du fournisseur revêt une importance particulière et doit être validé.

¹ Les schémas de fabrication d'une trousse type et d'un radiopharmaceutique type sont reproduits en annexe II.

² Selon M. Descomps, pharmacien responsable de Cis-Bio International à l'époque de notre entretien, le 18 août 1999.

A la fin de chaque fabrication, les déchets sont éliminés dans des cuves de stockage selon un plan d'élimination conforme aux exigences de la loi 91-1381 du 30 décembre 1991 relative aux recherches sur la gestion des déchets radioactifs.

2.2.3.4 Le contrôle de qualité et la libération des produits

Le contrôle de qualité a pour but de vérifier que le lot de produit fini a une qualité conforme aux exigences prévues dans son autorisation de mise sur le marché.

Les contrôles d'un radiopharmaceutique sont réalisés conformément aux essais décrits dans les monographies de la Pharmacopée européenne, notamment dans la monographie « préparations radiopharmaceutiques ». Ces essais comprennent :

- Des contrôles physico-chimiques : pH, identité, couleur, limpidité, teneur en principe actif, pureté radiochimique¹ ;
- Des contrôles radiométriques : pureté radionucléidique² et concentration radioactive ;
- Des contrôles biologiques : stérilité, endotoxines bactériennes, absence de toxicité anormale³.

Pour la plupart des produits, seuls les résultats des tests de stérilité et de toxicité anormale ne sont obtenus qu'après libération du lot, en raison de la nécessité d'expédier les produits radioactifs très rapidement après leur fabrication⁴. Une procédure doit décrire les mesures à prendre si des résultats de contrôles se révèlent non satisfaisants après l'expédition.

2.3 DISTRIBUTION EN GROS DES RADIOPHARMACEUTIQUES

2.3.1 CESSION DES PRODUITS

Les commandes de produits sont réalisées directement auprès de l'établissement exploitant les médicaments, par le service de médecine nucléaire utilisateur ou une pharmacie à usage intérieur (radiopharmacie). Elles sont signées par une personne titulaire d'une autorisation de détention de radioéléments artificiels prévue à l'article R.5234 du CSP, selon une procédure de cession de radioéléments artificiels en sources non scellées, sur un formulaire

¹ La pureté radiochimique est le rapport de la radioactivité de l'isotope considéré qui se trouve présent dans le produit sous la forme chimique indiquée, à la radioactivité totale de ce même isotope radioactif présent dans le produit.

² La pureté radionucléidique est le rapport de la radioactivité de l'isotope considéré sur la radioactivité totale du médicament radiopharmaceutique.

³ Le test de toxicité anormale est destiné à vérifier l'innocuité du produit par injection chez l'animal : aucun animal ne doit mourir pendant la période d'observation de 7 jours après l'injection du produit.

⁴ Cette contrainte ne concerne pas les trousseaux pour lesquelles la totalité des résultats doivent avoir été obtenus avant libération.

édité par la CIREA¹ (article R.5237-1 CSP). Le fournisseur vérifie la validité des renseignements donnés par l'acheteur et renseigne sa partie du formulaire, avant de l'envoyer au secrétariat de la CIREA.

Selon l'article R.5237-2 du code de la santé publique, toute acquisition ou cession de radioélément doit être enregistrée afin de pouvoir connaître, à tout moment, l'inventaire des produits détenus. Les établissements fournisseurs doivent adresser au secrétariat de la CIREA un relevé périodique (trimestriel) des livraisons.

2.3.2 LIVRAISON

En France, le transport des radioéléments est régi par la Réglementation du Transport des Matières Dangereuses (RTMD). La réglementation impose des normes pour les véhicules à utiliser et les conducteurs.

Le transporteur doit être agréé pour le transport des matières radioactives et être titulaire d'une autorisation délivrée par l'OPRI. L'établissement fournisseur établit avec le transporteur un cahier des charges prévoyant la formation des conducteurs et l'établissement d'un système permettant d'assurer la traçabilité des colis pour la France (Ceci peut être réalisé par l'utilisation d'un code barre mentionnant l'heure de prise en charge des colis, l'adresse de l'utilisateur et l'heure de livraison).

Les colis doivent être parfaitement hermétiques et comporter les indications nécessaires à l'identification d'un produit radioactif (trèfle représentant le symbole de la radioactivité).

3 DISPENSATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES : EXERCICE DE LA RADIOPHARMACIE

La dispensation des médicaments est précisée dans l'article R.5015-48 du code de la santé publique.

Selon cet article, « *Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :*

- 1) *l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe ;*
- 2) *la préparation éventuelle des doses à administrer*
- 3) *la mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament ... »*

¹ Le formulaire et la procédure sont donnés en annexe III.

Dans le cas des médicaments radiopharmaceutiques, la délivrance est l'action de remettre les produits à un service de médecine nucléaire. En effet, l'utilisation des radioéléments artificiels en sources non scellées pour des actes de diagnostic ou de thérapie est réservée aux médecins spécialisés en médecine nucléaire, titulaires du Diplôme d'Etudes Spécialisées (DES) de médecine nucléaire (arrêté du 23 mai 1990), du Diplôme d'études spécialisées complémentaires (DESC) de médecine nucléaire (arrêté du 26 juillet 1983) ou d'un diplôme équivalent¹.

Les manipulateurs d'électroradiologie médicale et les infirmiers peuvent accomplir certains actes, dans les limites de leur compétence définie par les textes en vigueur², sous la responsabilité et la surveillance directe d'un médecin autorisé.

Le décret du 2 octobre 1986 relatif à la protection des travailleurs contre les dangers des rayonnements ionisants impose dans les services de médecine nucléaire, comme dans tous les établissements où le personnel est susceptible d'être exposé à des radiations ionisantes, la présence d'une personne compétente en radioprotection³, désignée par l'employeur de façon explicite et formelle. De plus, l'arrêté du 23 avril 1969 relatif à l'agrément des appareils et installations utilisant des rayonnements à des fins médicales impose la présence, au moins à temps partiel, d'un radiophysicien.

3.1 L'EXERCICE DE LA RADIOPHARMACIE

3.1.1 RADIOPHARMACEUTIQUES ET MONOPOLE PHARMACEUTIQUE

En France, avant la loi du 8 décembre 1992, seuls les services de médecine nucléaire pouvaient acquérir, détenir et utiliser des radiopharmaceutiques. Les personnes chargées des opérations de préparation et de contrôle des médicaments radiopharmaceutiques étaient, selon les services, les médecins spécialisés en médecine nucléaire, des pharmaciens biologistes occupant des fonctions dans les services de médecine nucléaire, des techniciens ou des manipulateurs d'électroradiologie médicale.

¹ Titres mentionnés dans l'arrêté du 26 mars 1974 relatif à la compétence des personnes pouvant être autorisées à utiliser les radioéléments artificiels en sources non scellées.

² Décret n° 97-1057 du 19 novembre 1997 relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession de manipulateur d'électroradiologie médicale.

³ Cette personne doit avoir suivi une formation à la radioprotection agréée par les ministères chargés de la santé, du travail et de l'agriculture. Elle doit assurer le respect des normes de sécurité par un contrôle périodique des installations, participer à la surveillance individuelle du personnel et à son éducation en matière de radioprotection.

Depuis la loi de 1992, les radiopharmaceutiques appartiennent au monopole pharmaceutique¹. Selon l'article L.579 du code de la santé publique, « *en toutes circonstances, les médicaments doivent être préparés par un pharmacien ou sous la responsabilité d'un pharmacien* ».

Cette appartenance au monopole pharmaceutique conduit les services de médecine nucléaire à accorder une place importante au pharmacien, bien qu'à l'heure actuelle, aucun décret d'application de la loi ne précise le rôle et le statut du radiopharmacien, et que la radiopharmacie n'ait pas de réelle existence légale.

3.1.2 CONDITIONS D'EXERCICE DE LA RADIOPHARMACIE

Les dispositions de la loi s'appliquent aux pharmacies à usage intérieur dont l'étendue des activités est précisée dans l'article L.595-2 CSP².

Dans ce cadre, le rôle du radiopharmacien doit s'inscrire dans les attributions classiques du pharmacien hospitalier en ce qui concerne la réalisation des préparations radiopharmaceutiques, l'organisation et la surveillance du système de distribution, la diffusion de l'information sur les médicaments et leur manipulation, et l'organisation de la pharmacovigilance en collaboration avec le corps médical.

Cependant, pour la préparation et la délivrance de médicaments radiopharmaceutiques, la compétence pharmaceutique seule ne suffit pas. En effet, la manipulation d'isotopes radioactifs nécessite que le pharmacien soit titulaire d'une compétence radio isotopique.

Actuellement, deux situations sont possibles pour les pharmaciens exerçant en radiopharmacie :

- être titulaire de l'attestation d'études relative aux applications à la pharmacie des radioéléments artificiels délivrée entre 1964 et 1990 ;

¹ **Article L.512 CSP** (extraits): « *Sont réservés aux pharmaciens, sauf les dérogations prévues aux articles L.594, L.596, L.597, L.660 et L.662 du présent livre*

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

3°) La préparation des générateurs, trousseaux ou précurseurs mentionnés à l'article L.511-1 ;

4°) La vente en gros, la vente au détail et toute dispensation au public des médicaments, produits ou objets mentionnés au 1°, 2° et 3° ci dessus...

² **Article L.595-2 CSP** (extrait) : « *...La pharmacie à usage intérieur est notamment chargée :*

- *d'assurer, dans le respect des règles qui régissent le fonctionnement de l'établissement, la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L.512, ainsi que les dispositifs médicaux stériles ;*
- *de mener ou de participer à toute action d'information sur les médicaments, matériels, produits ou objets, ainsi qu'à toute action de promotion et d'évaluation de leur bon usage, de contribuer à leur évaluation et de concourir à la pharmacovigilance et à la matériovigilance ;*
- *de mener ou de participer à toute action susceptible de concourir à la qualité et à la sécurité des traitements et des soins dans les domaines relevant de la compétence pharmaceutique ... »*

- être titulaire du Diplôme d'Etudes Spécialisées Complémentaires (DESC) de Radiopharmacie et de Radiobiologie, créé par l'arrêté du 29 avril 1988 et ouvert aux anciens internes titulaires d'un DES de pharmacie hospitalière, de biologie médicale, de pharmacie industrielle et biologie médicale ou de pharmacie spécialisée.

3.1.3 ORGANISATION ET FONCTIONNEMENT D'UNE RADIOPHARMACIE

3.1.3.1 Le régime d'autorisation

En pratique courante, le médecin responsable du service de médecine nucléaire prend en charge les radiopharmaceutiques car c'est le seul titulaire de l'autorisation de détenir et d'utiliser des radioéléments, prévue à l'article R.5234 du code de la santé publique. Lorsqu'un radiopharmacien est présent dans l'établissement, il ne peut actuellement avoir qu'une délégation de signature pour l'achat des produits.

Toute installation d'un service de médecine nucléaire est soumise à une procédure comportant deux autorisations délivrées par le ministre de la santé après avis de la CIREA et de l'OPRI :

- **Une autorisation préalable de création** qui tient compte de critères :
 - de compétence du demandeur ;
 - de conformité de l'installation avec les textes réglementaires en vigueur ;
 - d'opportunité de l'installation compte tenu de la carte sanitaire (équipement matériel lourd au sens de la loi n°91-748 du 31 juillet 1991)
- **Une autorisation de mise en service** délivrée après contrôle de l'installation par l'OPRI¹. Cette autorisation vaut autorisation de détention et d'utilisation des radioéléments. Elle est accordée à une personne donnée, dans un établissement désigné, pour une période de 5 ans renouvelable sur demande du titulaire 3 mois avant expiration. Tout changement de personne responsable ou toute modification de l'installation est soumise à un renouvellement de l'autorisation.

3.1.3.2 Le personnel

Les préparations et la manipulation des radiopharmaceutiques doivent se faire sous le contrôle d'un pharmacien remplissant les conditions d'exercice de la radiopharmacie. Les

préparateurs manipulant des produits radioactifs doivent avoir suivi une formation particulière aux produits et aux règles de radioprotection.

Le personnel doit porter des vêtements de travail adaptés à l'importance du risque de contamination. Pour l'exécution des préparations, les règles d'hygiène et d'habillement sont celles des unités de pharmacotechnie hospitalière, le travail devant une hotte à flux laminaire nécessite le port d'une surblouse stérile à poignets serrés et de gants stériles changés entre chaque manipulation et à chaque rupture d'asepsie. Devant une cellule blindée, le port d'un tablier de plomb et de chaussures de travail est obligatoire. Les radionucléides en sources non scellées doivent toujours être manipulés avec des gants d'excellente qualité afin d'éviter la contamination des mains². Le personnel effectuant les préparations doit de plus porter des matériels de radioprotection individuels : dosifilms au niveau de la poitrine et du poignet, stylo dosimètre, bague thermoluminescente au doigt.

3.1.3.3 Les locaux et les équipements

L'aménagement des locaux doit satisfaire aux règles fixées par l'arrêté du 30 octobre 1981 relatif aux conditions d'emploi des radioéléments artificiels en sources non scellées à des fins médicales.

Les locaux où sont manipulés des radionucléides doivent être situés à l'écart des circulations générales, être différenciés des locaux ordinaires et hiérarchisés par activité décroissante. Ils doivent être regroupés de façon à former un ensemble permettant la délimitation d'une zone contrôlée dont l'accès est signalé par un panneau comportant un trèfle normalisé de couleur verte.

Ces locaux doivent être séparés des locaux ordinaires par un sas vestiaire pour le personnel, comportant une séparation des vêtements de ville et de travail, des lavabos, des douches et des détecteurs de contamination radioactive. Ils doivent répondre aux critères suivants :

- Une ventilation en dépression indépendante du système général de ventilation du bâtiment, assurant au moins 5 renouvellements horaires d'air pour les locaux de manipulation des sources et 10 renouvellements horaires d'air pour les locaux de marquage cellulaire ;
- Des parois sans aspérités ni recoins ;

¹ La notice de demande d'autorisation de détenir et d'utiliser des radioéléments artificiels en sources non scellées dans une installation d'utilisation médicale est donnée en annexe IV.

² Les gants n'offrent aucune protection contre l'exposition externe aux photons X et gamma ou aux particules bêta de haute énergie, et les gants en latex sont perméables à l'eau tritiée. Les doses reçues aux extrémités pourront être réduites au moyen d'appareils de manipulation à distance, de pinces, de protège-seringues ou éventuellement de gants plombés souples.

- Des sols, murs et surfaces de travail recouverts de revêtements lisses, imperméables et facilement décontaminables ;
- Des éviers monoblocs à commandes non manuelles et des bondes d'évacuation au sol.

Les locaux doivent être dotés de matériels de radioprotection collectifs tels que détecteurs de contamination des surfaces, dosifilms d'ambiance, balise sonore, « babyline¹ » ...

Tous les appareils de mesures font l'objet de contrôles réguliers et d'étalonnages périodiques mentionnés sur un registre de surveillance de la contamination de l'ambiance (décret du 2 octobre 1986).

Les laboratoires de préparation et de stockage des produits radiopharmaceutiques doivent comporter :

- des enceintes de stockage protectrices (coffres blindés) telles que le débit de dose à 5 cm soit inférieur à 25 micrograys par heure ($\mu\text{Gy/h}$), fermant à clé, dont une enceinte au moins est réfrigérée ;
- Des sorbonnes (hottes ventilées) ou des boîtes à gants plombées, maintenues en dépression sous filtre, équipées de piège à iode et contenant des activimètres homologués et étalonnés.
- Une douche décontaminante avec au sol une bonde d'évacuation.

Les éviers et la bonde d'évacuation de la douche doivent être reliés à des cuves de stockage des effluents radioactifs.

Les marquages cellulaires sont réalisés sous une hotte à flux laminaire.

3.1.3.4 Le circuit des produits

- **Commandes :**

Les demandes de cession de radioéléments artificiels ou de produits en contenant sont rédigées sur un formulaire d'un modèle arrêté par la CIREA². Elles font l'objet d'un enregistrement obligatoire (entrées, sorties) permettant à tout moment de connaître l'origine et l'inventaire des produits détenus.

Un relevé trimestriel des acquisitions doit être adressé au secrétariat permanent de la CIREA (article R.5237-2 CSP).

¹ La « babyline est un débitmètre portatif permettant de mesurer des débits de dose absorbée en surface ou en profondeur.

² Voir le paragraphe « distribution en gros des radiopharmaceutiques »

Pour les médicaments radiopharmaceutiques, inscrits sur la liste I des substances vénéneuses, les justificatifs d'acquisition doivent être gardés au moins 3 ans (article R.5196 CSP).

- **Réception et stockage :**

La réception des produits radioactifs et leur dépôt dans leur lieu de stockage doivent être effectués par une personne autorisée. Ces produits doivent être détenus par des personnes habilitées (R.5234 CSP), dans un lieu où n'ont pas accès les personnes étrangères au service (article R.5191 CSP) et dans un coffre plombé fermant à clé.

- **Préparation et dispensation :**

Les radioéléments appartiennent à la liste I des substances vénéneuses¹. Leur dispensation est donc soumise à une prescription médicale, gardée pendant 3 ans par le pharmacien.

En l'absence de textes spécifiques concernant les radiopharmaceutiques, l'arrêté du 31 mars 1999 s'applique à leur prescription, à leur dispensation et à leur administration dans les établissements de soins.

Seuls les médecins autorisés à utiliser des radioéléments en sources non scellées (médecins nucléaires) sont autorisés à prescrire des médicaments radiopharmaceutiques pour des actes diagnostiques ou thérapeutiques comportant l'administration au patient. Les prescriptions sont nominatives et doivent comporter :

- l'identification de l'établissement et de l'unité de soins ;
- l'identification du prescripteur (médecin nucléaire) ;
- l'identification précise du patient (nom, âge, sexe) ;
- la dénomination et l'heure prévue² de l'examen (ou du traitement) à effectuer ;
- l'identification du ou des médicaments avec l'activité à administrer en Becquerel (Bq).

Les médicaments radiopharmaceutiques dispensés sont parfois des spécialités pharmaceutiques prêtes à l'emploi, mais sont le plus souvent des préparations réalisées extemporanément en raison de la demi-vie courte de la plupart des radioéléments utilisés.

Ces préparations sont :

- soit des préparations magistrales définies à l'article L.511-1 du CSP comme « *tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé* » : c'est le cas, en particulier, des préparations effectuées par marquage cellulaire.

¹ Arrêté du 21 janvier 1957 modifié par l'arrêté du 22 février 1990.

² La connaissance de l'heure prévue pour l'examen est nécessaire afin de tenir compte de la décroissance radioactive de l'élément dans le délai possible existant entre la préparation et l'administration.

- soit des préparations hospitalières définies à l'article L.511-1 comme « *tout médicament, à l'exception des produits de thérapie génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L.511-2, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée dans la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé ...* ».

Selon ce même article, les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur de l'établissement. La reconstitution des trousse est assimilable à ce type de préparation. En effet, le flacon reconstitué peut être destiné à plusieurs patients après conditionnement en doses unitaires délivrées de façon nominative.

Ces préparations doivent se faire dans le respect des règles de Bonnes Pratiques de Fabrication, selon des protocoles rédigés par le pharmacien conformément à la Pharmacopée et aux recommandations de préparation du fabricant.

L'usage parentéral de la plupart des produits impose des normes strictes d'asepsie, au sein de zones de reconstitution à atmosphère contrôlée. L'accent doit être particulièrement mis sur la prévention des contaminations croisées, l'absence de dissémination des contaminants radioactifs et l'élimination des déchets (BPF, ligne directrice particulière relative aux radiopharmaceutiques).

La validation du protocole de préparation, ainsi que le contrôle des matières premières et des produits finis, garantissent la qualité du médicament et la sécurité du patient. Ces contrôles doivent être réalisés conformément à des procédures validées élaborées par le pharmacien à partir des monographies de la Pharmacopée lorsqu'elles existent, des indications fournies par le fabricant dans la notice du produit et des données de la littérature. Les contrôles les plus courants concernent l'identification du radioisotope et la mesure de l'activité totale. D'autres essais peuvent être réalisés, comme le contrôle du pH des solutions, la pureté radiochimique, parfois la pureté radionucléidique et la stérilité des préparations¹.

- **Documents :**

Afin d'assurer la traçabilité des radiopharmaceutiques et d'objectiver les mesures de radioprotection, un certain nombre de registres doivent être tenus à jour et présentés éventuellement aux autorités de contrôle (l'inspection de la pharmacie pour la réglementation des médicaments, l'OPRI pour la réglementation des radioéléments) :

- Registre de comptabilité des sources et de gestion des sources : « registre OPRI » rendu obligatoire par le décret du 2 octobre 1986 ;

- Registre des déchets et registre de maintenance des matériels de radioprotection (décret du 30 octobre 1981) ;
- Registre des dispensations (ordonnancier) ; les préparations sont enregistrées sur un registre d'ordonnance conservé 10 ans (40 ans pour les médicaments dérivés du sang).
- Documents regroupant :
 - les procédures : préparations, contrôles, dispensation, utilisation et maintenance des appareils ...
 - les préparations journalières (fiches de préparations) ;
 - les contrôles.

- **Gestion des déchets :**

Les déchets radioactifs doivent être séparés des autres déchets hospitaliers.

Ils sont triés en différents types en fonction de leur nature et de la période des radioéléments qu'ils contiennent :

- type 1 : éléments de période très courte, inférieure à 6 jours (^{99m}Tc , ^{201}Tl , ^{123}I) ;
- type 2 : éléments de période courte, de 6 à 71 jours (^{131}I , ^{51}Cr) ;
- Type 3 : éléments de période longue, supérieure à 71 jours (^{57}Co)

Les déchets solides (gants, compresses, récipients ...) contenant des radioéléments de types 1 et 2 sont recueillis dans des poubelles plombées identifiées avec le type de déchets qu'elles contiennent et stockés dans des locaux de décroissance jusqu'à ce que le niveau de radioactivité soit suffisamment faible pour autoriser leur rejet avec les déchets conventionnels (en général, 2 mois pour les déchets de type 1 et 2 ans pour les déchets de type 2).

Les seringues et les aiguilles contaminées sont placées dans des boîtes incinérables, en séparant les émetteurs de période courte des émetteurs de période plus longue. Après décroissance et contrôle du niveau de radioactivité, ces boîtes seront traitées comme des déchets hospitaliers classiques.

Les effluents liquides de types 1 et 2 sont dirigés vers un système de cuves de stockage dont la vidange ne peut intervenir qu'après vérification de l'activité volumique des effluents qu'elles contiennent.

Les déchets de type 3 (solides et liquides) sont pris en charge par l'Agence Nationale pour la gestion des déchets radioactifs (ANDRA), établissement public indépendant des

¹ Des contrôles bactériologiques doivent être réalisés à intervalles réguliers sur les matériels et les équipements utilisés pour les préparations (boîtes à gants, hottes à flux laminaire).

producteurs de déchets, dont le statut et les missions ont été définis dans la loi du 30 décembre 1991.

3.1.4 LES AUTORITES DE CONTROLE

La Directive 97/43/Euratom du 30 juin 1997 relative à la protection sanitaire des personnes contre les dangers des rayonnements ionisants lors d'expositions à des fins médicales prévoit la mise en place d'un système d'inspection devant assurer le respect des dispositions adoptées.

L'Office de Protection contre les rayonnements ionisants (OPRI) est un établissement public de l'Etat qui exerce, sous l'autorité des ministres de la santé et du travail, des missions d'expertise et de contrôle propres à assurer la radioprotection de la population et des travailleurs exposés aux rayonnements ionisants. Dans ce but, il s'assure de l'application des lois et règlements concernant la radioprotection et pratique les mesures, analyses et dosages permettant de déterminer la radioactivité dans les divers milieux où leur présence peut présenter un risque.

Selon le Code de la santé publique (article L.564), les pharmaciens inspecteurs de santé publique sont habilités à rechercher et constater les infractions aux lois et règlements relatifs à l'exercice de la pharmacie. Leur champ de compétence comprend la pharmacie hospitalière et donc la radiopharmacie. En l'absence de référentiel spécifique, les pharmaciens inspecteurs qui contrôleraient cette activité en se fondant sur la réglementation générale des médicaments contenant des substances vénéneuses constateraient des dysfonctionnements dans la plupart des centres de médecine nucléaire : absence de prescription médicale, absence de pharmacien responsable des actes pharmaceutiques, réalisation de préparations par du personnel non pharmaceutique ...

3.2 APPLICATION DE LA REGLEMENTATION DU MEDICAMENT AUX RADIOPHARMACEUTIQUES,

En faisant entrer les radiopharmaceutiques dans le domaine du médicament, la loi du 8 décembre 1992 a donné au radiopharmacien une importance qu'il n'avait pas, jusqu'alors, dans les services de médecine nucléaire français.

Cependant, la radiopharmacie ne représente, aujourd'hui, qu'une activité marginale dans la pharmacie hospitalière. Une enquête réalisée en 1998 par le service médical de l'Assurance Maladie de la région Ile-de-France a montré que la radiopharmacie ne concernait que 7 établissements de la région. A titre d'exemple, on dénombre 3 équivalents temps plein de

pharmaciens exerçant la radiopharmacie dans les établissements de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris.

La loi actuelle fournit un cadre juridique qui devrait permettre l'exercice de la radiopharmacie. Mais l'absence de dispositions spécifiques et l'organisation des services de médecine nucléaire rendent difficile l'application de la réglementation générale du médicament aux radiopharmaceutiques. La radiopharmacie n'a pas d'existence légale et le statut du radiopharmacien reste à préciser.

A ces difficultés pratiques s'ajoute une certaine réticence des médecins nucléaires qui ne considèrent pas toujours le radiopharmacien comme un partenaire indispensable.

Si, en 1997, le Président de la Société française de biophysique et médecine nucléaire (SFBMN) reconnaissait que¹ « *l'acte radiopharmaceutique fait partie intégrante de la pratique de la médecine nucléaire qui peut devenir inefficace ou dangereuse si la qualité de cet acte est insuffisante* », le point de vue du Président du Syndicat national de la médecine nucléaire, à la même époque, différait de celui de son confrère. Il déclarait en effet, dans un article² : « *Pour la préparation et l'administration de technétium 99m, de thallium 201, d'iode 131, pour la reconstitution de trousse commercialisées, la compétence du médecin nucléaire ayant derrière lui Saclay³, un internat qualifiant, et souvent des certificats de maîtrise, un DEA, voire plus, est suffisante, sauf à remettre en cause la qualité de la formation qui lui a été prodiguée. (...) L'autorisation personnelle et nominative de commande, de détention et d'utilisation des radioéléments en sources non scellées confère aux médecins nucléaires une responsabilité personnelle qui ne peut être partagée. Les pouvoirs publics ne connaissent ni la radiopharmacie ni les radiopharmaciens. Ils connaissent, d'un côté les médicaments et les pharmacies à usage intérieur avec leurs pharmaciens et leurs préparateurs, et de l'autre, les services de médecine nucléaire. (...) A l'évidence, la présence permanente d'un pharmacien n'est pas indispensable quand il s'agit de préparer du technétium 99m, du thallium 201 ou de reconstituer les trousse que nous utilisons quotidiennement, l'acte pharmaceutique pouvant alors être délégué au médecin nucléaire... »*

¹ Pr X Marchandise, président de la SFBMN, « *Le radiopharmacien : atout ou handicap ? – réflexions sur un point de vue* », Médecine Nucléaire – Imagerie fonctionnelle et métabolique 1997 ; 21 : 455-457.

² Le Dr B. Songy s'exprimait dans le même article que le Pr Marchandise.

³ Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire (ISPN) situé au sein du CEA, dans la ville de SACLAY.

« L'application de la législation du médicament aux radiopharmaceutiques ne pourra se faire qu'au moyen de dispositions transitoires et de dérogations prévues dans des dispositions législatives »¹.

Les principaux problèmes rencontrés concernent les locaux, la réalisation des actes pharmaceutiques et le régime des autorisations. Des solutions sont envisageables, elles font l'objet de discussions entre les pouvoirs publics et les professionnels concernés.

3.2.1 LES LOCAUX

L'entrée des radiopharmaceutiques dans le champ d'activité des pharmacies à usage intérieur pose le problème de la dualité des lieux : Service de médecine nucléaire et Service de pharmacie. Pour des raisons de sécurité (contraintes liées à la radioprotection) et d'économie, il est souhaitable que les radiopharmaceutiques soient manipulés le plus près possible, voire à l'intérieur du service de médecine nucléaire, sous la responsabilité du pharmacien gérant de la pharmacie à usage intérieur ou de l'un de ses collaborateurs, compétent en radiopharmacie². Au mois de juillet 1999, la version provisoire du décret d'application de la loi du 8 décembre 1992 n'avait pas explicitement tranché sur les locaux dans lesquels seraient reconstitués les radiopharmaceutiques.

3.2.2 LES ACTES PHARMACEUTIQUES

Actuellement, l'effectif des pharmaciens et des préparateurs possédant une double compétence pharmaceutique et radio isotopique est insuffisant pour couvrir les besoins : la France comprend 181 centres de médecine nucléaire, regroupant environ 500 médecins nucléaires et seulement 60 à 70 professionnels exerçant en radiopharmacie.

Le Groupe d'Action Concertée en Médecine Nucléaire de sud de la France (ACOMEN) a adressé à tous ses membres, en 1997³, un questionnaire destiné, entre autres objectifs, à « recenser sommairement les modes d'exercices de notre spécialité pour détecter les

¹ Au cours d'un entretien réalisé au mois de juillet 1999 avec Madame Lagarde (Direction des hôpitaux) et Monsieur Cerda (Direction Générale de la Santé), les problèmes liés à l'application de la réglementation des médicaments aux radiopharmaceutiques ont été abordés et les solutions envisageables proposées dans la suite de cet exposé ont été évoquées à cette occasion.

² Il ne semble pas envisageable qu'un pharmacien hospitalier soit sous la responsabilité d'un médecin.

³ **L.Yebole** – « Analyse des réponses au questionnaire ACOMEN sur la responsabilité professionnelle en médecine nucléaire », revue de l'ACOMEN, juin 1997, pp 42 -46

pratiques qui pouvaient être à l'origine de problèmes réglementaires et, peut-être, de responsabilité ».

Les 56 réponses individuelles à ce questionnaire ont été regroupées en services différenciés, soit 45 au total (20 CHU, 11 privés, 10 CHG, 4 Centres Régionaux de Lutte Contre le Cancer).

Le tableau ci-dessous représente une partie des résultats obtenus, de façon globale, pour les questions relatives à la préparation et au contrôle des radiopharmaceutiques en médecine nucléaire *in vivo*.

Tableau 2 : Préparation et contrôle des médicaments radiopharmaceutiques (MRP) dans 45 services de médecine nucléaire français.

Total des réponses : 45 services	Médecin nucléaire	Pharmacien / radiopharmacie	Manipulateur électroradiologie	Infirmier	Technicien de laboratoire	Radiophysicien
Préparation du MRP	9	8	34	20	17	1
Contrôle de qualité du MRP	16	14	23	15	13	1

Choix et commande du MRP : Par le service : 43 Par la pharmacie : 2	Contrôle de l'activité du MRP à injecter : Par celui qui prépare le MRP : 18 Par celui qui injecte le MRP : 24
---	--

Ces résultats montrent que les manipulateurs d'électroradiologie effectuent plus souvent les préparations et les contrôles de qualité que les radiopharmaciens.

Selon les auteurs de l'étude, « *la prudence s'impose dans l'analyse de ces chiffres dont l'analyse multifactorielle rend trop complexe l'interprétation mais ils amènent des interrogations sur la précision ou même l'existence de textes réglementaires* ».

- **Les manipulateurs d'électroradiologie :**

Le décret du 19 novembre 1997 relatif à la compétence des manipulateurs d'électroradiologie prévoit que ceux-ci sont habilités à accomplir, *sous la responsabilité et la surveillance d'un médecin*, « *la mise sous une forme appropriée à leur administration des substances, y compris des composés radioactifs, nécessaires à l'obtention d'une image* ». Selon le Conseil d'Etat¹, cette phrase ne constitue pas une dérogation au monopole

¹ Conseil d'Etat, 3 février 1999, Syndicat National des pharmaciens hospitaliers et praticiens hospitaliers, Syndicat national des pharmaciens praticiens et résidents monoappartenants ou universitaires des établissements français d'hospitalisation publique, requête n° 193381.

pharmaceutique, l'opération consistant exclusivement à « *manipuler* » des médicaments radiopharmaceutiques prêts à l'emploi.

Seule une disposition législative pourrait donner, par dérogation au monopole, la possibilité aux manipulateurs d'électroradiologie de préparer des médicaments sous la responsabilité d'un pharmacien¹. Des préparateurs en pharmacie ayant suivi une formation complémentaire comportant un module de radiopharmacie pourraient se substituer progressivement aux manipulateurs, dès que leur effectif serait suffisant.

- **Les pharmaciens biologistes présents dans les services de médecine nucléaire :**

Certains services de médecine nucléaire effectuent des analyses de radiobiologie *in vitro*, effectuées sous la responsabilité d'un pharmacien biologiste radio compétent. Ce pharmacien dépend du service de médecine et non de la pharmacie de l'établissement. Les pharmaciens biologistes bi-appartenants exerçant dans les CHU ne peuvent pas, de par leur statut, exercer au sein des pharmacies à usage intérieur. En effet, celles-ci n'entrent pas dans le champ d'application de l'ordonnance du 30 décembre 1958 relative aux fonctions de chef de service ou de département dans les CHU. Elles sont donc « hors CHU ».

Seule une disposition législative pourrait autoriser des pharmaciens biologistes à exercer la pharmacie hospitalière, sous la responsabilité du pharmacien gérant d'une pharmacie à usage intérieur, en ce qui concerne les radiopharmaceutiques, en attendant d'avoir un effectif suffisant de pharmaciens titulaires du DESC de radiopharmacie et appartenant au corps des praticiens hospitaliers pharmaciens. Ces dispositions pourraient être pérennes ou transitoires.

- **Les médecins propharmaciens :**

Dans les cas où aucune autre solution ne serait possible, des médecins nucléaires pourraient être autorisés exceptionnellement à exercer la radiopharmacie à titre transitoire, dans un délai maximum de ... années, correspondant au flux prévisible de pharmaciens titulaires de DESC de radiopharmacie.

3.2.3 LE REGIME D'AUTORISATIONS

Actuellement, seuls les médecins qualifiés en médecine nucléaire sont titulaires de l'autorisation de détenir et d'utiliser les produits radiopharmaceutiques, au titre de l'article R.5234 CSP. Les pharmaciens ne peuvent obtenir qu'une délégation de signature pour l'acquisition des produits et leur détention.

Juridiquement, il est possible de diviser cette autorisation entre compétence « médicale » et compétence « pharmaceutique », le droit le permet.

Si cette possibilité était retenue, le pharmacien, assisté par des préparateurs formés et éventuellement par des manipulateurs d'électroradiologie, aurait l'autorisation de gérer, approvisionner, préparer, contrôler, détenir et dispenser des radiopharmaceutiques.

Les médecins conserveraient l'autorisation d'utiliser ces produits (sans préjudice des dispositions transitoires concernant la propharmacie)

CONCLUSION

L'exercice de la radiopharmacie est conditionnée par la nature des produits, leur lieu de fabrication et la situation de la médecine nucléaire dans un contexte d'évolution de la réglementation, notamment en matière de régulation médico-économique et de radioprotection.

A l'heure actuelle, la France compte plus de 30 organismes chargés de la radioprotection, sous la tutelle de plusieurs ministères. Dans un rapport sur la radioactivité en France, M. J.Y.LE DEAUT², Député de Meurthe et Moselle, propose de regrouper l'ensemble des structures concernées par la sûreté nucléaire dans une seule structure (Haute Autorité Indépendante) qui serait chargée des problèmes de la sûreté nucléaire, de la radioprotection, des mesures et des contrôles des interventions en cas d'incident ou d'accident.

Dans la perspective de la transposition des directives européennes 96/29/Euratom (« norme de base ») et 97/43/Euratom (« directive patient »), une discussion est en cours sur l'organisation des procédures d'inspection « sécurité sanitaire » et « radioprotection », ainsi que sur l'encadrement des autorisations. Quelle que soit la solution retenue, L'AFSSAPS et les services déconcentrés devront probablement exercer des missions de contrôle et de police sur les conditions de production, de détention et d'utilisation des produits de santé contenant des radioéléments artificiels.

En ce qui concerne la production industrielle des radiopharmaceutiques, les concepts de production, de contrôle et d'assurance qualité sont proches de ceux de l'industrie

¹ Ils sont actuellement sous la seule responsabilité du médecin

² Monsieur le Député Jean-Yves Le DEAUT – « *La longue marche vers la transparence* », *Réglementation et qualité en médecine nucléaire*, Colloque au Sénat, Paris 1998, pp 93 - 98.

pharmaceutique. Les producteurs de radioéléments ont adapté leur activité de façon à respecter les exigences de qualité requises dans l'industrie du médicament.

Concernant les unités de médecine nucléaire, les situations rencontrées varient selon l'importance de la structure. Dans les centres hospitaliers possédant une pharmacie à usage intérieur, une radiopharmacie peut être installée sous la responsabilité directe d'un radiopharmacien. Dans les établissements de moindre importance et dans les structures de médecine nucléaire de caractère privé à but lucratif (il en existe actuellement 54 en France), les contraintes économiques rendent difficilement envisageable l'intégration d'un radiopharmacien, et des solutions restent à trouver afin d'harmoniser les pratiques et la réglementation.

La radiopharmacie manque actuellement de reconnaissance spécifique et on observe des différences importantes, selon les pays européens, dans son mode d'exercice et son enseignement. Une réflexion commune sur ce sujet devrait permettre des améliorations dans le but d'assurer au patient que le radiopharmaceutique qui lui est administré a été conçu, préparé et dispensé avec les garanties de qualité et de sécurité exigées pour tout médicament.

ANNEXES

Annexe I		Eléments de radioprotection
Annexe II	1	Schéma de fabrication d'un radiopharmaceutique type
	2	Schéma de fabrication d'une trousse type
Annexe III		Formulaire de demande de radioéléments artificiels en sources non scellées (CIREA)
Annexe IV		Notice de demande d'autorisation de détenir et d'utiliser des radioéléments artificiels en sources non scellées dans une installation d'utilisation médicale.

ELEMENTS DE RADIOPROTECTION

Grandeurs utilisées en radioprotection

(Source : Dossier du C N H I M – Médicaments radiopharmaceutiques : utilisation pratique)

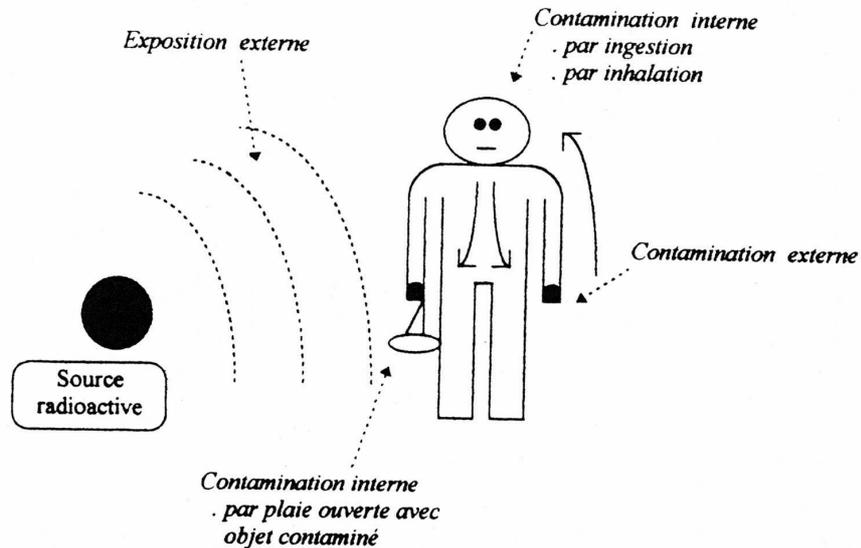


Schéma A : Nature des risques liés à l'utilisation des radioéléments en sources non scellées

Grandeurs	Unités S.I.	Définition	Symbole
Activité	Becquerel (Bq)	Nombre de désintégrations par seconde d'une source radioactive→
Dose absorbée	Gray (Gy)	Energie reçue par 1 kg de matière irradiée	————→
Equivalent de dose	Sievert (Sv)	Dégât biologique sur 1 kg de matière irradiée	★

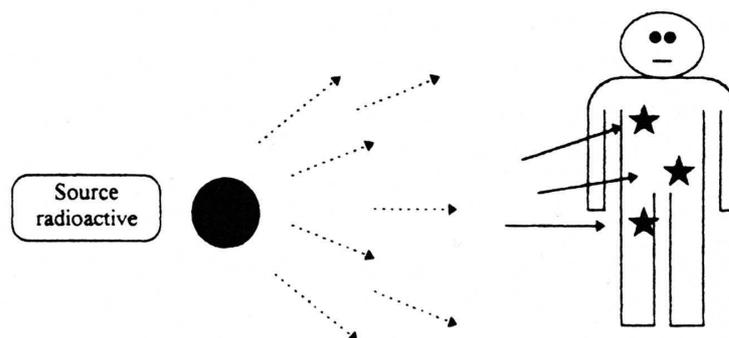


Schéma B : Grandeurs utilisées en Radioprotection

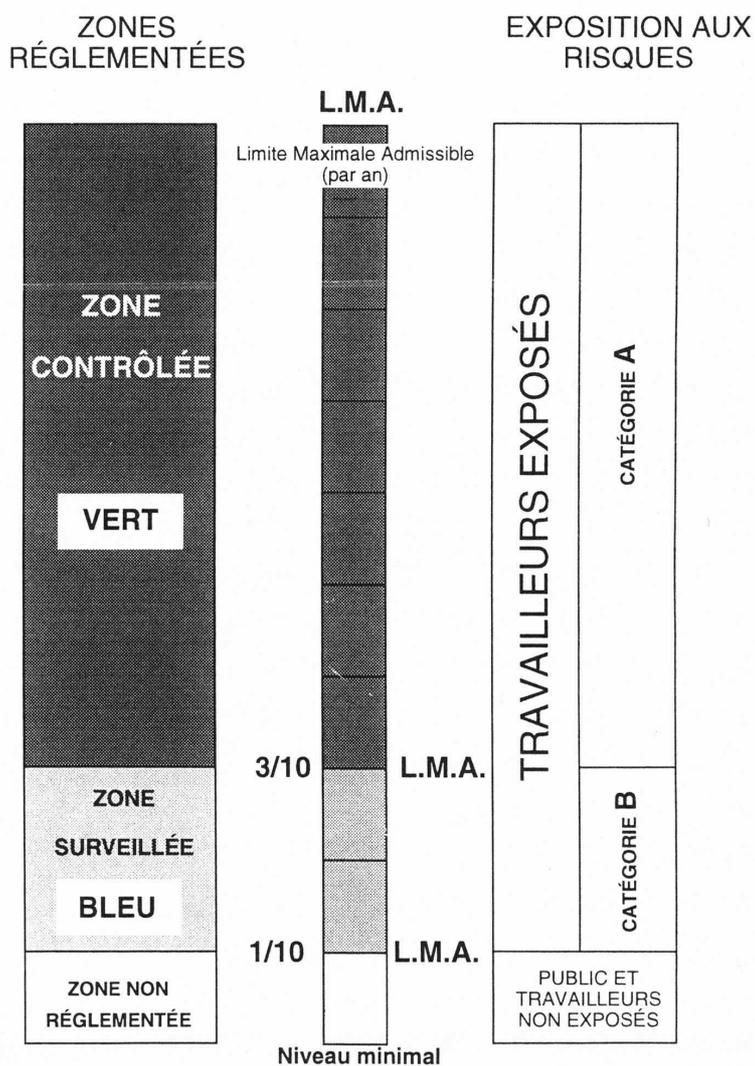
Classification des travailleurs en fonction de leur exposition aux risques

Les travailleurs de catégorie A (ou directement affectés à des travaux sous rayonnement) sont exposés de façon habituelle, travaillent en zone contrôlée (laboratoire chaud, salle d'administration, salle d'examen...) et sont soumis à une surveillance médicale semestrielle.

Les travailleurs de catégorie B (ou non directement affectés à des travaux sous rayonnement) travaillent en zone surveillée (secrétariat...) et sont soumis à une surveillance médicale plus légère.

Pour chaque catégorie de personnel, il existe une limite d'exposition annuelle à ne pas dépasser

(Source du schéma : AFSSAPS – Direction des Laboratoires et des Contrôles – VENDARGUES)



Limites de dose pour les irradiations externe et interne

(Directive 96/29/Euratom)

Limites de dose : valeurs maximales de référence pour les doses résultant de l'exposition des travailleurs, des apprentis et des étudiants, ainsi que les autres personnes du public, aux rayonnements ionisants visés par la présente directive et qui s'appliquent à la somme des doses concernées résultant des sources externes de rayonnement pendant la période spécifiée **et** des doses engagées sur cinquante années par suite des incorporations pendant la même période.

La dose efficace, exprimée en Sievert (Sv) est la somme des doses équivalentes pondérées délivrées aux différents tissus et organes du corps par l'irradiation interne et externe.

Organes ou tissus exposés	Limites d'exposition pour :			
	Travailleurs A	Travailleurs B	Apprentis 3/10 LMA (entre 16 et 18 ans)	Autres travailleurs et public
Organisme entier Dose profonde	100 mSv / 5 ans max. : 50 mSv / an	30 mSv / 5 ans max. : 15 mSv/an	6 mSv / an	1 mSv / an
Peau	500 mSv / an	150 mSv / an	150 mSv / an	50 mSv / an
Cristallin	150 mSv / an	45 mSv / an	45 mSv / an	15 mSv / an
Extrémités (mains, pieds, avant-bras, chevilles)	500 mSv / an	150 mSv / an	150 mSv / an	50 mSv / an

Les limites d'exposition ne prennent pas en compte :

- les expositions d'individus pour des besoins de diagnostics et de traitements médicaux qu'ils subissent ;
- les expositions d'urgence ;
- les expositions dues à des sources naturelles sauf expositions en milieu de travail ;
- les expositions de volontaires participant à des programmes de recherche médicale et biomédicale.

La population dans son ensemble doit avoir un niveau d'exposition le plus faible qu'il est raisonnablement possible d'atteindre

Pour les femmes enceintes : dès déclaration, la dose doit être la plus faible possible, comme pour le public. La dose équivalente du fœtus ne doit pas dépasser 1 mSv pendant le reste de la grossesse.

Les femmes allaitantes ne doivent pas être affectées à des travaux comportant un risque de contamination radioactive.

Consignes de sécurité en radioprotection

PREPARATION DE LA MANIPULATION

- S'informer** - auprès de la personne compétente,
- lire les consignes et les fiches techniques du radionucléide manipulé.
- Rechercher** - le radionucléide le moins toxique,
- l'activité la plus faible.
- Prévoir** - pour toute la manipulation : le matériel nécessaire,
- pour les déchets : sacs plastiques, poubelles,
- pour décontamination éventuelle : décontaminants, absorbants.
- Etablir un protocole.**
- Connaître** - le fonctionnement des appareils,
- les limites de détection des appareils.
- Se souvenir** toute dose a un effet, cumul des faibles doses délivrées à faibles débits sur une longue période

BONNES PRATIQUES DE MANIPULATION

- Se protéger** - porter blouses, gants, masques, régulièrement renouvelés, lunettes,
- adapter la protection à la source, utiliser les écrans appropriés,
- manipuler sous sorbonne, en boîte à gants,
- diminuer le temps d'exposition,
- augmenter la distance de travail-source (pinces).
- Baliser** - les locaux (zone surveillée, zone contrôlée),
- les surfaces de travail, les paillasse, le matériel,
- les préparations radioactives, tout objet contaminé,
- les enceintes de stockage, les sources, les réfrigérateurs, les congélateurs.
- Confiner** - manipuler dans une zone convenablement ventilée,
- sur un plateau, sur du papier type benchkote,
- sous sorbonne, en boîte à gants, en cas de manipulation d'aérosols marqués ou de radionucléides volatils
- Contrôler** les surfaces de travail, le matériel, le sol, les mains, la blouse, les chaussures, à la fin du travail et au moindre doute.
- Décontaminer** le poste de travail, si besoin, après la manipulation.
- Gérer les déchets** connaître les règles de tri, de conditionnement, d'évacuation, de traitement (décroissance ou enlèvement par l'ANDRA).
- Ne jamais** - boire, manger, fumer, se maquiller.
- travailler seul ou sur du papier aluminium.

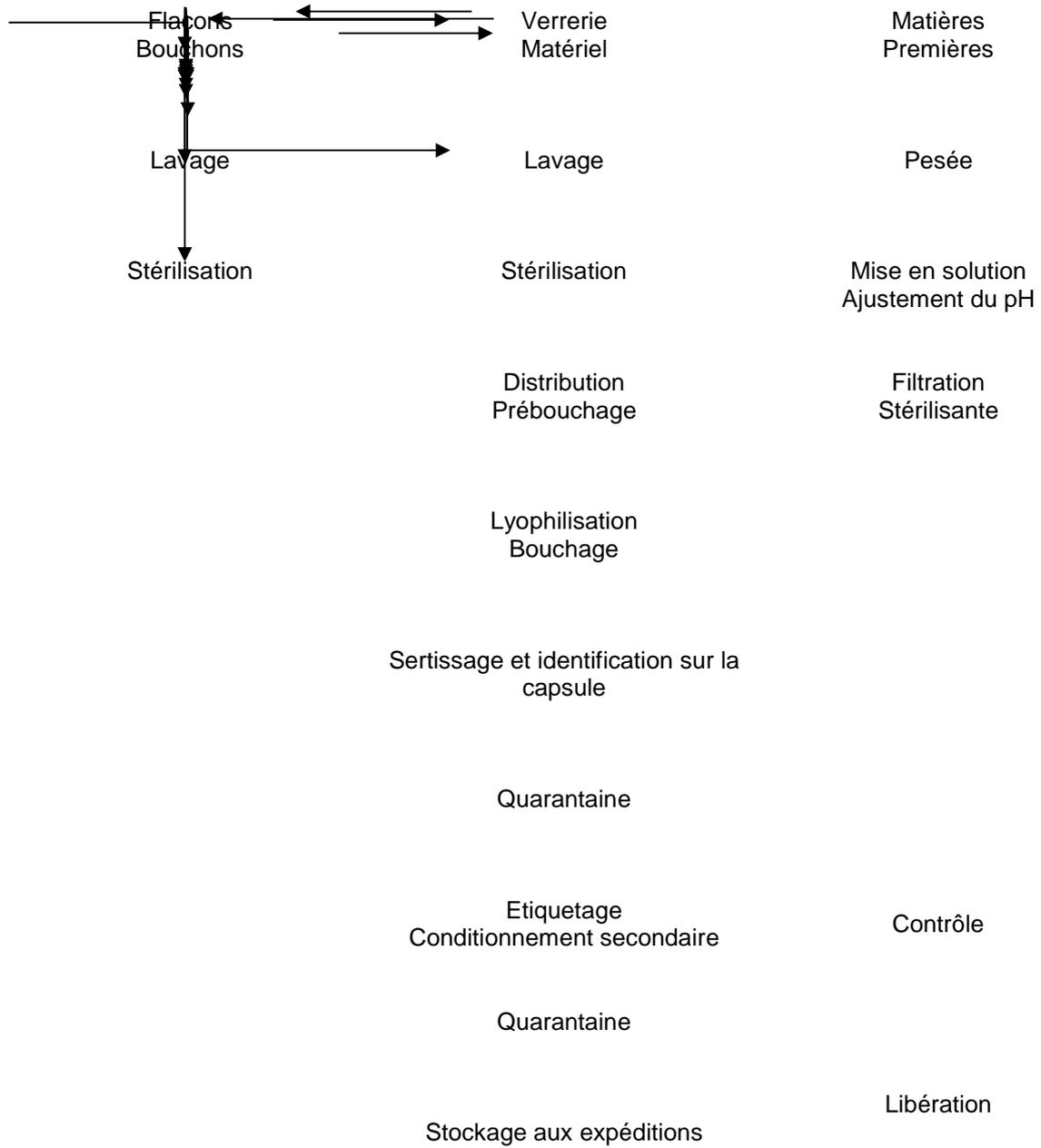
En cas d'incident d'exposition externe ou interne accidentelle de personne ou de contamination surfacique ou atmosphérique :

- ne jamais entreprendre seul une décontamination importante
- faire appeler : la personne compétente, M., Mme X.
le médecin du travail, M., Mme X
l'OPRI

SCHEMA DE LA PRODUCTION D'UN RADIOPHARMACEUTIQUE TYPE

FABRICATION		CONTROLES
LABORATOIRE INACTIF	ENCEINTE BLINDEE DE FABRICATION	
	Solution mère du radiochimique	Mesure de la concentration radioactive
Solution pour dilution	Dilution et ajustage du pH	<ul style="list-style-type: none"> - mesure du pH - mesure de la concentration radioactive - identification et pureté radionucléidique - pureté radiochimique
Lavage, stérilisation et étiquetage des flacons	Répartition	
Lavage et stérilisation des bouchons	Bouchage du flacon	
	Sertissage de la capsule	
	Stérilisation par autoclavage	Contrôle le l'opération de stérilisation
	Envoi des échantillons au CQ	Contrôle du produit fini
Pots de plomb et boîtes métalliques étiquetés	Conditionnement secondaire	<ul style="list-style-type: none"> - caractères - identification et pureté radionucléidique - détermination du pH - pureté radiochimique - stérilité* - endotoxines bactériennes - toxicité anormale* - concentration radioactive...
	Envoi dans le hall d'expédition	* résultats obtenus après libération du lot
	Autorisation d'expédier	Libération

SCHEMA DE LA PRODUCTION D'UNE TROUSSE TYPE



N° 129167



COMMISSION INTERMINISTERIELLE
DES RADIOELEMENTS ARTIFICIELS
BP 90 - 60, 68 Av du Général Leclerc
92263 Fontenay-aux-roses Cedex

**FORMULAIRE DE DEMANDE DE RADIOELEMENTS ARTIFICIELS
EN SOURCES NON-SCELLEES**

LA LIMITE DE VALIDITE DE CE FORMULAIRE EST CELLE DE L'AUTORISATION

N° Autorisation CIREA			
Date limite de validité	02/11/99	Pr	Hôpital
Activité maximum pouvant être détenue par cet utilisateur		69	LYON
		Code utilisation autorisé 001 002 003 005	
Conforme à l'autorisation.	REA autorisé	Tous R.E.A. destinés à la médecine ou à la biologie humaine	

Cadre à renseigner en totalité par l'UTILISATEUR

Radioélément	<input type="text"/>	Code utilisation	<input type="text"/>
VISA de la personne autorisée à détenir ou utiliser ou de son délégataire			
Date	Nom	Signature	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	

Cadre à renseigner en totalité par le FOURNISSEUR

N° Fournisseur	Raison Sociale	Nom titulaire
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
VISA de la personne autorisée à céder ou de son délégataire		
Date	Nom	Signature
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

COMPO SERVICE - TEL: 01.41.00.73

**PROCEDURE DE CESSION DE RADIOELEMENTS ARTIFICIELS
sous forme de sources non scellées**

L'article R.5237-1 (alinéa 4) stipule que les formulaires de cession des radioéléments artificiels (REA) soient soumis au contrôle du Secrétariat Permanent de la CIREA.

Pour la cession de REA sous forme de SOURCES NON SCILLEES, la procédure suivante est adoptée :

A - Le Secrétariat de la CIREA envoie à la demande de l'utilisateur des formulaires de demande de fourniture.

Ces formulaires sont personnalisés par la CIREA qui indique le nom, la raison sociale, l'adresse du titulaire de l'autorisation, son n°, l'activité maximale (en Becquerel) que l'utilisateur est autorisé à détenir ainsi que, sous forme de code utilisation, les utilisations que l'utilisateur a le droit d'en faire.

Ces formulaires ont une date limite de validité qui est la date de péremption de l'autorisation CIREA de l'utilisateur rappelée en tête du document. Ils sont caractérisés par le triplet :

- . n° de l'autorisation - du document,
- . nature du REA,
- . code utilisation.

B - Lorsqu'un utilisateur passe commande à un fournisseur de REA :

- 1 - il renseigne la partie du formulaire qui lui revient : nature du REA commandé, code utilisation du produit.
- 2 - il indique son nom, la date de certification et signe le formulaire. Ces opérations peuvent être réalisées par le délégataire sous la responsabilité du titulaire.
- 3 - il envoie le formulaire ainsi renseigné à son fournisseur.

C - Le fournisseur :

- 1 - vérifie le formulaire en s'assurant que :
 - a - les renseignements portés par la CIREA et par l'utilisateur sont compatibles,
 - b - que l'utilisateur ne commande pas une quantité de REA supérieure à celle qu'il est autorisé à détenir.
- 2 - renseigne sa partie de formulaire (nom du titulaire de l'autorisation CIREA de fournisseur, n° de cette autorisation, raison sociale et adresse de sa société).

Ces informations sont certifiées exactes par l'indication du nom du titulaire (ou à défaut de son délégataire), la date de certification et la signature du certificateur.

- 3 - envoie le formulaire au secrétariat de la CIREA. Il peut alors procéder aux livraisons.
- 4 - établit un bilan trimestriel par client des REA livrés par sa société sous forme de sources non scellées.

Ce document, normalisé, intitulé BILAN TRIMESTRIEL DES MOUVEMENTS DE SOURCES NON SCILLEES, indique :

- . le n° d'autorisation CIREA de l'utilisateur,
- . par nature de REA commandé (n° atomique et symbole) :
 - le code utilisation,
 - le n° de formulaire,
 - la référence du produit (catalogue fournisseur),
 - les dates de livraison,
 - l'activité par livraison,
 - l'activité par formulaire,
 - l'activité totale par nature de REA.

Les informations portées sur ce bilan sont authentifiées par le titulaire de l'autorisation-fournisseur et par son chef d'établissement par indication de leur nom, qualité date de l'acte et signature.

- 5 - Les bilans sont envoyés par le fournisseur au secrétariat de la CIREA au plus tard dans les 20 jours ouvrés suivant le trimestre échu.

ANNEXE

Article R.5237 (extraits)

Les autorisations prévues aux articles R.5234 et R.5235 du présent code sont personnelles et ne sont pas transférables. Leurs titulaires ne peuvent effectuer que les opérations expressément mentionnées dans ces autorisations. Ils ne peuvent céder ou mettre à la disposition d'autres personnes les radioéléments artificiels qui leur ont été délivrés qu'en suivant la procédure prévue à l'article R.5237-1.

Le titulaire d'une autorisation doit se soumettre tant aux prescriptions résultant de la réglementation applicable qu'aux conditions particulières éventuellement fixées par la décision d'autorisation.

L'autorisation peut être suspendue ou retirée lorsque cette autorisation elle-même ou l'usage qui en est fait par son titulaire ne répondent plus aux obligations découlant de la réglementation en vigueur, et notamment si le titulaire fait un usage interdit ou abusif des radioéléments artificiels détenus par lui.

Article R.5237-1 (extraits)

Toute acquisition de radioéléments artificiels ou de produits, ou appareils en contenant donne lieu à l'établissement d'un formulaire, ... par le bénéficiaire de cette cession, titulaire d'une autorisation de détention prévue aux articles R.5234 et R.5235. Ce formulaire est soumis au contrôle du secrétariat permanent de la commission.

Article R.5237-2 (extraits)

Toute acquisition ou cession de radioéléments, notamment de sources radioactives, doit faire l'objet dans l'établissement d'un enregistrement permettant de rapprocher les entrées et les sorties et de connaître, à tout moment, l'inventaire des produits détenus.

Tout détenteur doit être en mesure de justifier en permanence de l'origine des radioéléments présents dans son établissement à quelque titre que ce soit.

MINISTÈRE DU TRAVAIL ET DES AFFAIRES SOCIALES

OFFICE DE PROTECTION CONTRE LES RAYONNEMENTS IONISANTS

**DEMANDE D'AUTORISATION DE DÉTENIR ET D'UTILISER DES
RADIOELEMENTS ARTIFICIELS EN SOURCES NON SCÉLÉES
DANS UNE INSTALLATION D'UTILISATION MÉDICALE**

(CATÉGORIE L)

NOTICE

RAPPEL D'ÉLÉMENTS DE LA RÉGLEMENTATION

OPRI n° 1483 - 6ème éd.

En vertu des dispositions des articles L 631 à L 640 et R 5230 à R 5238 du Code de la Santé Publique, la détention et l'utilisation médicale des radioéléments artificiels en sources non scellées est soumise à autorisation. L'autorisation relève du Ministre chargé de la Santé, après avis de la Commission Interministérielle des Radioéléments Artificiels et de l'Office de Protection contre les Rayonnements Ionisants.

L'autorisation n'est valable que pour une réalisation strictement conforme au projet approuvé, exécutée dans le délai imparti.

Dès que l'installation est en état de fonctionner et sous réserve de l'autorisation éventuelle d'installer l'un des équipements matériels lourds visés par la loi, la demande d'autorisation de détenir et d'utiliser des sources radioactives non scellées est présentée, en vue de la mise en service, sous la responsabilité d'un praticien qualifié.

CETTE DERNIÈRE DEMANDE EST ÉTABLIE SUR LA LIASSE N° 1483 INCLUSE DANS LA PRÉSENTE NOTICE, ACCOMPAGNÉE DES PIÈCES COMPLÉMENTAIRES ÉNUMÉRÉES À LA PAGE 4.

L'envoi de ces documents à l'OPRI déclenche la procédure de CONTRÔLE de réception, préalable à la décision ministérielle. La délivrance de l'AUTORISATION de détenir et d'utiliser des sources radioactives non scellées est subordonnée, en particulier, au respect des dispositions du décret n° 66-450 du 20 juin 1966 modifié (principes généraux de protection contre les rayonnements ionisants), à celles du décret n° 86-1103 du 2 octobre 1986 modifié (protection des travailleurs contre les rayonnements ionisants) et ses arrêtés d'application ainsi qu'à celles fixées dans l'arrêté du 30 octobre 1981 (règles d'aménagement des installations).

L'autorisation est personnelle ; elle est accordée pour une période maximale de 5 ans renouvelable. Elle est donnée en considération de la personne responsable. En cas de changement du responsable, une nouvelle autorisation doit être demandée. Au terme de la période de validité de l'autorisation, il appartient à son titulaire d'en solliciter la reconduction.

Toute modification substantielle ou toute extension de l'installation est soumise à un renouvellement de l'autorisation de détenir et d'utiliser des radioéléments artificiels.

Enfin, les actes effectués avec l'installation ne peuvent être remboursés ou pris en charge (décret du 13 octobre 1975, article 17), que si l'installation est agréée. Le numéro d'AGREMENT en catégorie L (Arrêté du 23 avril 1969), affecté à l'installation lors de sa mise en service doit obligatoirement être porté dans le cadre prévu à cet effet sur les feuilles de soins (décret du 12 juin 1972).

CEREA n° 61-2057

CONTROLES :

En application des textes précédents, les installations agréées peuvent être soumises à tout moment à un contrôle. Si ce contrôle fait apparaître que les conditions de l'agrément ne sont plus remplies, ceux-ci peuvent être retirés soit immédiatement, soit après délai si les aménagements prescrits n'ont pas été apportés.

- 2 -

INSTRUCTIONS A LIRE ATTENTIVEMENT AVANT DE REMPLIR LA LIASSE

- 1°) Le signataire responsable de l'installation, doit obligatoirement pouvoir être autorisé en vertu de l'arrêté du 26 mars 1974 modifié :
- soit à effectuer des actes comportant administration de sources radioactives non scellées à un patient (Docteurs en médecine possédant les qualifications requises à l'article 1 de l'arrêté),
 - soit à effectuer des actes de biologie clinique in vitro (personnes possédant les qualifications requises aux articles 3 ou 4).
- S'il est déjà inscrit sur la liste d'aptitude tenue en application de cet arrêté, rappeler le n° d'inscription qui lui a été attribué. Dans le cas contraire, laisser en blanc les cases prévues pour le n° d'inscription.
- Les options "nouvelle" et "déjà agréée" sont bien entendu exclusives l'une de l'autre, la première n'étant à cocher qu'en cas de mise en service d'une nouvelle installation.

- 2°) Etablissement - Caractériser dans tous les cas le type d'établissement par un chiffre à partir du code suivant :

1. Centre Hospitalier Régional 2. Centre Hospitalier 3. Hôpital 7. Centre anticancéreux 5. Clinique B. autre établissement

Caractériser le secteur auquel appartient l'établissement par un chiffre parmi les trois options suivantes :

1. Secteur Public 2. Secteur privé libéral 3. Secteur privé à but non lucratif

Pour le numéro de département, indiquer le code postal.

- 3°) Autres praticiens utilisateurs - Ne faire figurer que des personnes possédant les qualifications définies au 1° ci-dessus. S'il s'agit d'une antenne, le médecin qui en assume la responsabilité sous couvert du signataire de la demande, doit être inscrit en premier.

Compte tenu des dispositions fixées dans la Directive EURATOM 84/466 du 3 septembre 1984, la présence d'un radiophysicien agréé est en effet désormais nécessaire.

Pour les installations de 1ère et 2ème classe, indiquer le nom et le numéro d'agrément du radiophysicien en poste au moins à temps partiel

- 4°) Installation - Porter un + dans le carré correspondant à la destination autorisée et barrer les autres options :

La destination est déterminée par rapport à la terminologie donnée dans la circulaire n° 828 du 3 août 1972 :

SCMN Service Central de Médecine Nucléaire ANTENNE (gérée par le SCMN mais implantée dans un service d'accueil)

SAMN Service Associé de Médecine Nucléaire LA Laboratoire Associé (utilisations in vitro).

Dans le cas d'une antenne, la demande doit être établie et signée par le Chef du Service de rattachement, qui pourra déléguer sa signature au responsable de l'antenne remplissant les conditions définies au 1° ci-dessus.

La classe est déterminée par rapport aux activités (en équivalent du groupe II) qui peuvent être détenues :

1ère classe A > 11 GBq (300 mCi) 2ème classe A ≤ 11 GBq 3ème classe A ≤ 1 GBq 4ème classe A ≤ 37 MBq (1 mCi)

- 5°) Sources radioactives - Indiquer par un + la (les) technique(s) envisagée(s) :

A Toutes utilisations diagnostiques et thérapeutiques C Utilisations diagnostiques in vitro exclusivement

B Utilisations diagnostiques in vivo et dans certains cas in vitro

Préciser l'activité maximale équivalente totale dont la détention est autorisée (en MBq équivalent du gr. II) et le cas échéant, celle dont l'autorisation est sollicitée (renouvellement d'autorisation).

- 6°) Protection, sécurité, dispositifs complémentaires - L'agrément de l'installation est subordonné à la confirmation de l'existence effective de certains des dispositifs énumérés (selon la destination et la classe).

- 7°) Locaux - L'étage doit être indiqué en chiffres (ex. : rez-de-chaussée = 0, 1er étage = + 1, 1er sous-sol = -1, etc.). La surface à indiquer est celle de l'ensemble des locaux d'utilisation. Les chambres protégées sont celles dont les parois sont renforcées pour des raisons de radioprotection. S'il s'agit d'un renouvellement d'autorisation avec modification des locaux, indiquer les nouvelles caractéristiques (après avoir obtenu au préalable l'accord de l'OPRI sur un avant-projet).

- 8°) Personnel - Mentionner en chiffres le nombre total de personnes utilisant l'installation et parmi elles, celles de Cat. A (Directement affectées à des travaux sous rayonnement, c'est-à-dire travaillant habituellement en zone contrôlée).

Toute modification substantielle de l'installation ou tout changement du titulaire de l'autorisation impliquent le renouvellement de la demande au même titre que la péremption de l'autorisation (cf. P.1).

REGLES D'INSTALLATION A OBSERVER OBLIGATOIREMENT

Ces règles, rendues obligatoires par l'arrêté du 30 octobre 1981

sont récapitulées dans les notes SCPRI n° 3510 et 3511.

Elles sont données sans préjudice des autres réglementations applicables aux établissements concernés.

- 4 -

COMPOSITION DU DOSSIER DE D'AUTORISATION DE DETENIR ET D'UTILISER LES SOURCES

Le dossier doit obligatoirement être constitué en 3 exemplaires identiques, composés chacun de l'un des feuillets de la liasse ci-incluse (le 4ème feuillet est à conserver par le demandeur avec la présente notice), accompagné des pièces numérotées suivantes :

I) En cas de première mise en service (installation nouvelle) :

- 1 - Plan définitif de l'installation, avec toutes indications descriptives utiles des locaux (nature des revêtements des sols et des murs) fournies soit en légende, soit sur un document annexe.
- 2 - Liste du matériel d'équipement spécialisé (stockage, manipulation, mesure, détection des radioéléments, traitement de l'information...) dont est effectivement dotée l'installation avec identification précise de chaque appareil (marque, type, année de construction). A noter en particulier que la présence dans les installations de 1ère et 2ème classe d'un activimètre homologué est obligatoire (application de l'arrêté du 23 mai 1984). Dans le cas des SCMN et SAMN, préciser également si le service est doté d'équipements impliquant d'autres techniques physiques non radioactives (ultrasons...).
- 3 - Schéma du dispositif d'évacuation des effluents liquides (cuves-tampons de rejet, autres dispositifs prévus...), précisant le mode de fonctionnement.
- 4 - Descriptif des conditions de ventilation dans l'installation.
- 5 - Dans le cas d'un SAMN ou LA, protocole d'accord avec un SCMN, établi sur la base du modèle indicatif donné en annexe de la circulaire n° 828 du 3 août 1972.
- 6 - Copie du règlement intérieur (cf. modèle indicatif OPRI n° 3554).
- 7 - Dans le cas où la nouvelle installation se substitue à d'autres locaux devant être rendus à un usage conventionnel, attestation de non contamination de ces locaux, établie conformément au modèle OPRI n° 2355.

II) En cas de modification concernant une installation déjà agréée :A - Changement de responsable :

- 8 - Bref curriculum vitae précisant, outre les titres et les diplômes, l'expérience acquise dans l'utilisation des radioéléments.
- 9 - Photocopie certifiée conforme des diplômes et documents exigibles, notamment ceux mentionnés dans l'arrêté du 26 mars 1974 modifié.

B - Renouvellement de la demande :a) Péréemption de l'autorisation, sans modification :

- 10 - Attestation signée, confirmant qu'aucune modification n'est intervenue depuis l'autorisation précédente et qu'il n'en est pas prévu (mêmes signataires que ceux de la liasse n° 1483 ci-inclus) accompagnée d'une note précisant les dispositions retenues pour la gestion et l'élimination des déchets solides et des effluents liquides radioactifs produits dans l'installation.

b) Après modification (avec ou sans péréemption de l'autorisation) :

Documents explicitant ces modifications systématisées et numérotées conformément à la liste précédente et destinés à actualiser le dossier (après accord de l'OPRI sur un avant-projet) avec la note précitée à l'alinéa ci-dessus relative à la gestion et l'élimination des déchets et des effluents radioactifs.

De plus, s'il est prévu d'installer l'un des équipements matériels lourds (caméra à scintillation, cyclotron, compteur de détection de la radioactivité totale du corps humain) soumis à une procédure spéciale d'autorisation en vertu de la loi, ce dossier qui doit comporter en outre une notice descriptive détaillée de ce matériel, constitue le dossier technique C qui doit comporter un volet financier, prévu par l'arrêté du 11 février 1993. Accompagné des dossiers A (Administratif) et B (Personnels), il doit, conformément aux dispositions du décret du 31 décembre 1991, être adressé au Préfet sous pli recommandé avec demande d'avis de réception.

Le dossier ainsi constitué doit être adressé à : Monsieur le Directeur de l'OPRI - B.P. n° 35 - 78110 LE VESINET

(sauf dans le cas d'un projet d'installation d'équipement matériel lourd évoqué ci-dessus).

OPRI n° 1483 - 6ème éd.

CEREA n° 2037

NOTE DE SYNTHESE :

LES RADIOPHARMACEUTIQUES ET LA RADIOPHARMACIE

Aspects réglementaires et techniques

Les radiopharmaceutiques sont des médicaments dont le principe actif est basé sur les propriétés de l'émission radioactive d'un radioélément. Ils sont utilisés dans une seule spécialité médicale, la **médecine nucléaire**, sous forme de sources non scellées, destinées à être administrées par voie parentérale, orale ou pulmonaire, dans un but diagnostique ou thérapeutique. Les radiations ionisantes ne peuvent être utilisées chez l'homme qu'à des fins médicales (L.44-2 CSP)

Sur un plan réglementaire, les radiopharmaceutiques sont intégrés dans toutes les dispositions régulant l'usage des médicaments et des radioéléments :

Au niveau communautaire, les documents les plus importants pour les radiopharmaceutiques sont :

- La Directive du Conseil européen n° 89/343/CEE du 3 mai 1989 rendant obligatoire l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les spécialités radiopharmaceutiques.
- La Directive du Conseil n° 91/507/CEE, décrivant les normes analytiques, toxicologiques et cliniques applicables aux radiopharmaceutiques.
- Les Directives Euratom relatives à la protection radiologique des personnes soumises à des examens et traitements médicaux et à celle des travailleurs contre les dangers des rayonnements ionisants. Les Directives 96/29/Euratom du 13 mai 1996, (dite « normes de base ») et 97/43/Euratom du 30 juin 1997 (dite « patients »), doivent être transposées en France avant le 13 mai 2000.

En France, les directives 89/343/CEE et 91/507/CEE ont été transposés dans la loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 qui a officialisé le statut des radiopharmaceutiques en tant que médicaments, avec un certain nombre de conséquences :

- Les radiopharmaceutiques sont des médicaments. L'article L.511-1 du Code de la Santé Publique (CSP) les définit comme regroupant : « médicaments radiopharmaceutiques », « générateurs », « trousseaux » et « précurseurs ». Leur production, leur vente, leur importation leur exportation et leur dispensation relèvent du monopole pharmaceutique (L. 512 CSP) ;
- La commercialisation de ces produits est soumise à une autorisation de mise sur le marché (articles L.601, R.5128-1, R.5128-3, R.5143-3 CSP) délivrée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) ;
- Ils doivent être fabriqués et exploités par des établissements pharmaceutiques (L.596 CSP) et être conformes à la Pharmacopée européenne ou aux Pharmacopées nationales. Leur production doit respecter les dispositions générales des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), ainsi que celles des lignes directrices particulières concernant notamment la fabrication des médicaments stériles et des radiopharmaceutiques.
- Les radiopharmaceutiques, inscrits dans la liste I des substances vénéneuses, doivent suivre les dispositions réglementaires relatives à ces produits.
- L'article L.595-2 CSP précisant les activités des pharmacies à usage intérieur s'applique à l'exercice de la radiopharmacie.

Le code de la Santé Publique (articles L.631 à L.640, R.5112-2, R.5215-3, et R.5230 à R.5238) fixe les dispositions concernant la protection générale de la santé publique, le commerce des radioéléments artificiels, la préparation et la vente en gros des produits pharmaceutiques contenant des radioéléments artificiels, ainsi que les conditions d'attribution des autorisations obligatoires

permettant l'acquisition, la détention et l'utilisation des radiopharmaceutiques destinés à la médecine ou à la biologie humaine (R.5234).

Dans l'attente de la transposition des Directives Euratom 96-29 et 97-43, la réglementation française en vigueur en matière de radioprotection de la population et des travailleurs est le décret 86-1103 du 2 octobre 1986.

Cet ensemble de textes impose des contraintes spécifiques, notamment en matière de formation et de surveillance du personnel, de locaux et d'équipements, de production, de contrôles et de gestion des déchets.

Personnel : Les risques potentiels liés à la détention et à la manipulation des radiopharmaceutiques rendent obligatoire l'observation rigoureuse des règles de sécurité nucléaire en matière de formation à la radioprotection, d'hygiène et de suivi médical du personnel.

Le pharmacien responsable des établissements de fabrication, d'importation ou de distribution en gros de spécialités pharmaceutiques contenant des radioéléments artificiels doit posséder la qualification de personne compétente en radioprotection ou être assisté d'une personne compétente (R. 5112-2).

Le radiopharmacien assurant la dispensation des radiopharmaceutiques doit être titulaire soit de l'Attestation d'Etudes Relative aux Applications à la Pharmacie des Radioéléments Artificiels délivrée entre 1964 et 1990 ; soit du Diplôme d'Etudes Spécialisées Complémentaires (DESC) de Radiopharmacie et de Radiobiologie, créé par l'arrêté du 29 avril 1988.

L'aménagement des locaux et les équipements doivent respecter les exigences de la ligne directrice particulière du guide de Bonnes Pratiques de Fabrication consacrée aux radiopharmaceutiques, ainsi que les règles fixées par l'arrêté du 30 octobre 1981 relatif aux conditions d'emploi des radioéléments artificiels en sources non scellées à des fins médicales.

L'élimination des déchets et des effluents ne peut se faire qu'après une période de stockage permettant la décroissance de la radioactivité et selon un plan d'élimination conforme aux exigences de la loi 91-1381 du 30 décembre 1991 relative aux recherches sur la gestion des déchets radioactifs.

La production industrielle des radiopharmaceutiques est soumise aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) des médicaments, avec des adaptations technologiques dues à la faible durée de vie de certains produits, à des lots de fabrication de taille restreinte et à une logistique de production liée aux besoins des utilisateurs. La ligne directrice particulière des BPF prévoit que certains produits puissent être libérés avant que tous les résultats des contrôles aient été obtenus. De ce fait, le système d'assurance qualité de l'établissement revêt une importance particulière.

L'utilisation des radiopharmaceutiques dans les services de médecine nucléaire se fait dans la plupart des cas après la préparation de doses unitaires à partir de flacons multidoses qui sont soit des spécialités pharmaceutiques prêtes à l'emploi, soit des préparations extemporanées réalisées à partir de générateurs et de troussees commercialisées. La réalisation de ces préparations et la dispensation des radiopharmaceutiques par des personnes possédant une double compétence pharmaceutique et radio isotopique se heurte à des difficultés pratiques en raison du manque de personnel possédant les diplômes requis, du régime actuel des autorisations et de l'absence de statut légal des radiopharmacies.

Les Directives européennes 96/29/Euratom et 97/43/Euratom prévoient qu' « un système d'inspection doit assurer le respect des dispositions adoptées ». En France, actuellement, ce pouvoir est dévolu :

- à l'Office de Protection contre les Rayonnements Ionisants (OPRI) en ce qui concerne la réglementation des radioéléments,
- à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé et aux services déconcentrés du Ministère chargé de la Santé en ce qui concerne la réglementation des médicaments.

REPertoire des Textes Juridiques

Directives

Directive 89/343/CEE du 3 mai 1989 (JOCE du 25/05/1989) : relatives aux spécialités pharmaceutiques.

Directive du Conseil n° 91/507/CEE : normes analytiques, toxicologiques et cliniques applicables aux radiopharmaceutiques

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

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

Lois

Code de la Santé Publique – Livre V

Loi n°92 - 1279 du 8 décembre 1992 (JO du 11/12/1992).

Loi n°92 - 3 du 3 janvier 1992 , modifiant la loi 64-1245 du 16 décembre 1964 relative au régime et à la répartition des eaux et à la lutte contre leur pollution.

Loi n°91 - 1381 du 30 décembre 1991 :relative aux recherches sur la gestion des déchets radioactifs.

Loi n°80 - 572 du 25 juillet 1980 : relative la protection et le contrôle des matières nucléaires.

Décrets

Décret n° 86 - 1103 du 2 octobre 1986 relatif à la protection des travailleurs contre les dangers des rayonnements ionisants.

Décret n°96 - 197 du 11 mars 1996 modifiant la nomenclature des installations classées.

Décret n°97 - 1057 du 19 novembre 1997 relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession de manipulateur d'électroradiologie médicale.

Arrêtés

Arrêté du 26 mars 1974 modifié par l'arrêté du 15 octobre 1992 (JO du 05/11 1992) relatif à la compétence des personnes autorisées à utiliser des radioéléments en sources non scellées à des fins médicales.

Arrêté du 5 Juillet 1976 modifié par l'arrêté du 3 décembre 1993 (JO du 01/01/1994) relatif à la limitation de durée des autorisations de détenir et d'utiliser des radioéléments artificiels en sources non scellées à des fins médicales.

Arrêté du 30 octobre 1981 (JO du 29/11/1981) : Conditions d'emploi des radioéléments en sources non scellées à des fins médicales;

Arrêté du 9 décembre 1982 (JO du 05/01/1983) : Homologation des produits et appareils à usage préventif, diagnostique ou thérapeutique.

Arrêté du 5 décembre 1996 relatif au transport des marchandises dangereuses par route (dit «arrêté ADR»).

Circulaires

Circulaire DGS/DH/4B n° 249 du 20 juin 1988 relative aux autorisations de création d'un service ou d'une unité de médecine nucléaire et d'installation d'un équipement matériel lourd s'y rapportant dans les établissements publics et privés.

Circulaire du 20 octobre 1997 (JO du 04/12/1997) portant transposition de la directive 95/50/CEE du Conseil du 6 octobre 1995 concernant des procédures uniformes en matière de contrôle des transports de marchandises dangereuses par la route.

Divers

Bonnes Pratiques de Fabrication - Bulletin officiel, n°95/2 bis

Bonnes Pratiques de Préparations Officinales - Bulletin Officiel n 88/7 bis.

Protection contre les rayonnements ionisants - Bulletin Officiel n°1420.

Pharmacopée Européenne : Préparations radiopharmaceutiques, Maisonneuve Ed., Paris 1997, IIIème édition, pp 1401 - 1405.

BIBLIOGRAPHIE – PERSONNES RESSOURCES

Articles et ouvrages

1. **BARBIER Y., GALY G.** - *Les radiopharmaceutiques : Guide pratique du contrôle de qualité en médecine nucléaire* - 1994, éditions de l'ACOMEN (Groupe d'Action Concertée en Médecine Nucléaire du sud de la France), 8 av. Rockefeller, 69008 Lyon.
2. **BARBIER Y., VILLE G.** - «*Exercice du radiopharmacien : cadre juridique*», *revue de l'ACOMEN*, juin 1997, vol. 3, n°1, pp 16 - 17.
3. **BARLIER C.** - *Radiopharmacie et Médecine Nucléaire* - Mémoire du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie Hospitalière (tenant lieu de thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie), Lyon, 1999.
4. **COLOMBET C., CROIZET C., BOURREL F., COULAIS Y., TAFANI M.** - «*Instrumentation et radiopharmacie*», *revue de l'ACOMEN*, 1999, vol. 5, n°2, pp 211 - 213.
5. **COMET M** (*Point de vue*), **MARCHANDISE X, SONGY B.** (*Réflexions sur un point de vue*), «*Le radiopharmacien : atout ou handicap ?*», 1997, vol. 21, pp 455 – 457.
6. **CROIZET M., CROIZET J.** - «*Législation, réglementation et médecine nucléaire*», *revue de l'ACOMEN*, décembre 1995, vol. 1, n°4, pp 246 - 269.
7. **CROIZET M., CROIZET J.** - «*Surveillance du personnel des services de médecine nucléaire*», *revue de l'ACOMEN*, décembre 1995, vol. 1, n°4, pp 270 - 281.
8. **DELETRAZ - DELPORTE M., SCHERRMANN J.M.** - «*Exercice de la radiopharmacie en France*», *revue de l'ACOMEN*, avril 1996, vol. 2, n°1, pp 28 - 33.
9. **DOSSIER DU CENTRE NATIONAL HOSPITALIER D'INFORMATION SUR LE MEDICAMENT (C.N.H.I.M.)** – «*Evaluation thérapeutique – Médicaments radiopharmaceutiques : utilisation pratique*», 1998, IXI, 5-6.
10. **FALLAIS C.J., AERTS J., SIVEWRIGHT S.** - «*Exercice de la radiopharmacie en Europe*», *revue de l'ACOMEN*, avril 1996, vol. 2, n°1, pp 19 - 27.
11. **FALLAIS C.J., SIVEWRIGHT S., OGLE J.R.** - «*The radiopharmaceutical industry and European Union regulations*», *European Journal of Nuclear Medicine*, 1997, vol. 24, n°1, pp 77 - 79.
12. **GNAMIEN S., GERMI R., DESRUET M.D., COMET M.** – «*Mise en place de la traçabilité des radiopharmaceutiques au CHU de Grenoble*», *Le pharmacien hospitalier*, 1999, vol.34 (138), pp 41 – 47.
13. **GROUPE DE TRAVAIL RADIOPHARMACOLOGIE ET RADIOPHARMACEUTIQUES, Société Française de Biophysique et de médecine nucléaire** – «*Préparation des radiopharmaceutiques dans le respect des règles d'hygiène*», *Médecine Nucléaire – Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 1999, vol. 23, n°2, pp105 – 117.

14. **GUILLOTEAU D., GALY G., BARBIER Y.** - «*Le contrôle de qualité au quotidien*», revue de l'ACOMEN, avril 1996, vol. 2, n°1, pp 34 - 38.
15. **MARTIN-COMIN J.** - «*Médecine nucléaire et radiopharmacie en Espagne*», revue de l'ACOMEN, 1996, vol. 2, n°3, pp 294 - 296.
16. **PEYRIN J.O., ARTUS J.C., FAUROS P.** - «*La gestion des déchets et rejets radioactifs des services de Médecine Nucléaire*», revue de l'ACOMEN, décembre 1995, vol. 1, n°4, pp 290 - 297.
17. **RAPPORT ACOMEN** - «*La responsabilité professionnelle en Médecine Nucléaire*», revue de l'ACOMEN, juin 1997, vol. 3, n°1, pp 27 - 54.

Personnes ressources / Entretiens :

Madame D LAGARDE - Direction des Hôpitaux : Radiopharmacie, aspects réglementaires. Juillet 1999.

Madame I CHEVALME – Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé : Evaluation des radiopharmaceutiques, AMM. Janvier 2000.

Monsieur BLINEAU - Ingénieur en Génie Sanitaire, compétent en radioprotection, DRASS Auvergne, Clermont Ferrand : Radioprotection. Juin 1999.

Monsieur J CERDA - Direction Générale de la Santé : Radiopharmacie, aspects réglementaires. Juillet 1999.

Monsieur. J M DESCOMPS - Pharmacien responsable Cis-Bio International, Saclay : Fabrication industrielle et commercialisation des produits radiopharmaceutiques. Août 1999

Monsieur FRAYSSE - Radiopharmacien, Hôpital de Montluçon, Montluçon : visite de la radiopharmacie de l'hôpital de Montluçon, exercice de la radiopharmacie. Juin 1999.

Monsieur G GALY - Radiopharmacien, Centre de Médecine Nucléaire, Hôpital Louis Pradel, Lyon : Exercice de la Radiopharmacie. Mai et octobre 1999.

Monsieur LEDENVIC – Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) : Rôle de l'AFSSAPS, radioprotection, autorisations. Janvier 2000.