



BU bibliothèque Lyon 1

<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2010

par

Mlle COURANT Hélène

Née le 26 novembre 1986

à Pithiviers

L'aménagement des locaux d'une Radiopharmacie : aspects réglementaires et exemple pratique au Groupement Hospitalier Est des Hospices Civils de Lyon

JURY

M. DECHAUD Henri, Maître de Conférences

Mme BOLOT Claire, Docteur en Pharmacie

Mme MILLION Marie-Emmanuelle, Maître de Conférences

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Président de l'Université	M. Lionel COLLET
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Guy ANNAT
Vice-Président du Conseil Scientifique	M. Jean-François MORNEX
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. Daniel SIMON

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : M. Jérôme ETIENNE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directeur : M. François-Noël GILLY
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directeur : M. François LOCHER
UFR d'Odontologie	Directeur : M. Denis BOURGEOIS
Institut des Techniques de Réadaptation	Directeur : M. Yves MATILLON
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directeur : M. Pierre FARGE

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR de Sciences et Technologies	Directeur : M. François GIERES
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Claude COLLIGNON
Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL)	Directeur : M. Joseph LIETO
I.U.T. A	Directeur : M. Christian COULET
I.U.T. B	Directeur : M. Roger LAMARTINE
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Jean Claude AUGROS
I.U.F.M.	Directeur : M. Régis BERNARD

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB - Faculté de Pharmacie Lyon
Doyen : Monsieur le Professeur F. LOCHER
Directeurs Adjoints : Madame J. BARDON (MCU) – Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU)
Directrice Administrative : Madame S. FANTON

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE
GALENIQUE**

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Jean-François SABOT (Pr)
Monsieur Alain BANNIER (MCU)
Monsieur Philippe BERNARD (MCU)
Monsieur Julien PILME (MCU)
Monsieur Bruno RIBON (MCU - HDR)
Monsieur Raphaël TERREUX (MCU – HDR)
Monsieur Pierre TOULHOAT (PAST)
Mademoiselle Truc Thanh Ngoc HUYNH (ATER)
Mademoiselle Sabine COHEN (ATER)

- **PHARMACIE GALENIQUE - COSMETOLOGIE**

Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Madame Joëlle BARDON (MCU - HDR)
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (MCU - HDR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU)
Monsieur Fabrice PIROT (MCU - PH - HDR)
Madame Karine PORET-PADOIS (MCU)
Monsieur Patrice SEBERT (MCU - HDR)
Madame Valérie BERTHOLLE (AHU)
Monsieur Olivier ROUALDES (CDD)
Mademoiselle Chiraz JAAFAR MAALEJ (ATER)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)
Monsieur Henri DECHAUD ((MCU - PH - HDR)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU)
Madame Sophie LANCELOT (MCU)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Mademoiselle Valérie SIRANYAN (MCU)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**
Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)
- **HYGIENE, ENVIRONNEMENT ET BIOSECURITE**
Monsieur Dominique TREPO (MCU - PH - HDR)
- **DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)
Monsieur François COMET (MCU)
Monsieur Gérard EHRSTEIN (MCU PAST)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)
Monsieur Frédéric PALESI (ATER)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Roland BARRET (Pr)
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET HOMEOPATHIE**
Monsieur Joël REYNAUD (MCU - HDR)
- **PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Anne-Emmanuelle DE BETTIGNIES (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Catherine RIOUFOL (MCU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Madame Léa PAYEN (MCU - HDR)
- **PHYSIOLOGIE ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**
Monsieur Christian BARRES (Pr)
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Monsieur Alain BATAILLARD (MCU - HDR)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR.)
Monsieur Pierre NIVOIT (ATER)
- **PHARMACOLOGIE**
Monsieur Bernard RENAUD (Pr)
Monsieur Michel TOD (Pr)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Madame Bernadette ASTIER (MCU - HDR)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Madame Dominique MARCEL-CHATELAIN (MCU - HDR)
Monsieur Olivier CATALA (Pr PAST)
Monsieur Pascal THOLLOT (MCU PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
Madame Christine TROUILLOT-VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
- **MICROBIOLOGIE et MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**
Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Madame Janine ANDRE (MCU - HDR)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU)
Madame Emilie FROBERT (AHU)
Madame Marie-Andrée MAZOYER (MCU - HDR)
Mme Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU)
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE ET ORGANISATION ANIMALE**
Madame Anne-Françoise PETAVY (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Monsieur Philippe LAWTON (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (ATER)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE – BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (Pr)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU)
Monsieur Bruno MATHIAN (MCU – PH - HDR)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Madame Marie VILLEDIEU (MCU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU)
Mademoiselle Mirna SABRA (ATER)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Angélique MULARONI (MCU)
Monsieur Patrice SEBERT (MCU – HDR)
Madame Valérie VOIRON (PAST)

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur Universitaire, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences Universitaire

MCU-PH : Maître de Conférence Universitaire, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

ATER : Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche

Je remercie chaleureusement les membres de mon jury :

Henri Dechaud, pour me faire l'honneur de présider cette thèse.

Recevez toute ma gratitude pour votre implication dans ce travail : votre vision objective et les remarques pertinentes que vous avez soulevées m'ont été d'une grande utilité.

Claire Bolot, radiopharmacienne, pour votre aide précieuse.

Un immense merci pour votre disponibilité, vos conseils avisés et vos nombreuses relectures tout au long de ce travail. Je n'aurais pas pu rêver meilleure directrice de thèse.

Marie-Emmanuelle Million, pour votre gentillesse et votre spontanéité.

J'ai, grâce à vous, découvert les métiers des affaires réglementaires en industrie et j'ai ainsi pu trouver ma voie. Croyez en ma sincère reconnaissance.

Je remercie également :

Martine et Sylvain de la Radiopharmacie du Groupement Hospitalier Est

Pour votre accueil toujours si chaleureux, votre patience et votre bonne humeur.

Les responsables et intervenants de la filière industrie de la faculté de pharmacie de Lyon et ceux de l'IPIL (Institut de Pharmacie Industrielle de Lyon)

Nous avons cette chance à Lyon de recevoir des enseignements professionnalisants et de qualité qui nous permettent d'accéder aux débouchés passionnants proposés par l'industrie.

A ma mère et à Denis,

Pour votre soutien et vos conseils toujours précieux.

Maman, merci pour tout l'amour que tu me portes et pour m'avoir offert une si belle enfance malgré les épreuves traversées. Je t'admire beaucoup.

Denis, ta présence compte comme celle d'un père. Je suis heureuse que tu fasses partie de ma vie. Merci d'avoir apporté ce bel équilibre pour ma mère et pour moi.

A mes grands-parents : Marie-Thérèse et Jean,

Pour votre grand cœur.

Merci de m'avoir toujours accueillie chez vous à bras ouverts, et d'être aussi présents pour vos enfants et petits-enfants. Pouvoir compter sur vous est une chance formidable.

A ma grand-mère, mes cousins, cousines, oncles et tantes

Et notamment à Denise, Christophe et leur petit Clément.

A mon Papa Jean-Pierre : le temps passe, l'amour reste.

La petite Elsa a bien grandi mais n'oubliera jamais son papa.

A Jean-Pierre, je te souhaite de trouver l'équilibre qui te rendra heureux.

A tous mes amis, de la faculté de pharmacie et d'ailleurs. Je vous souhaite à tous beaucoup de réussite dans la vie.

Table des matières

Table des matières.....	8
Liste des tableaux.....	11
Liste des figures	11
Table des abréviations.....	12
Introduction.....	13
1 La Radiopharmacie	15
1.1 Définitions et activités en Radiopharmacie	15
1.1.1 Qu'est-ce qu'un médicament radiopharmaceutique ?.....	15
1.1.1.1 Définition d'un médicament radiopharmaceutique	15
1.1.1.2 Les radiopharmaceutiques	16
1.1.1.3 Spécificités des médicaments radiopharmaceutiques	17
1.1.2 Les missions de la Radiopharmacie.....	18
1.1.2.1 Généralités	18
1.1.2.2 L'activité de préparation des médicaments radiopharmaceutiques	19
1.1.2.3 L'activité de contrôle de qualité des radiopharmaceutiques.....	21
1.1.3 Utilisation des médicaments radiopharmaceutiques dans un service de médecine nucléaire.....	21
1.1.3.1 Utilisation des médicaments radiopharmaceutiques à des fins diagnostiques	21
1.1.3.2 Utilisation des médicaments radiopharmaceutiques à des fins thérapeutiques	22
1.1.3.3 Principaux radionucléides utilisés en médecine nucléaire.....	22
1.2 Problématiques en Radiopharmacie.....	24
1.2.1 L'hygiène	24
1.2.1.1 Importance de l'hygiène en Radiopharmacie	24
1.2.1.2 Règles d'hygiène.....	25
1.2.2 La radioprotection.....	27
1.2.2.1 Généralités sur la radioactivité et unités de mesure.....	27
1.2.2.2 Définitions et principes de radioprotection.....	28
1.2.2.3 Nature des risques	29
1.2.2.4 Moyens de protection contre l'exposition externe.....	30

1.2.2.5 Moyens de protection contre la contamination radioactive	31
1.2.2.6 Mesure de l'exposition externe des opérateurs	31
1.2.3 La durée de vie limitée des radiopharmaceutiques	33
1.2.3.1 La période physique des radionucléides	33
1.2.3.2 La période biologique d'un médicament radiopharmaceutique.....	34
1.2.3.3 La période effective d'un médicament radiopharmaceutique.....	34
1.2.3.4 Conséquences de la durée de vie limitée des radiopharmaceutiques.....	34
2 Aspects réglementaires de l'aménagement des locaux : exigences pharmaceutiques et de radioprotection	37
2.1 Textes en vigueur	37
2.1.1 Textes opposables au niveau pharmaceutique	38
2.1.2 Textes opposables au niveau radioprotection	39
2.2 Organisation générale des locaux	41
2.2.1 Localisation.....	41
2.2.2 Conditions d'accès	41
2.2.3 Pièces de la Radiopharmacie	42
2.2.4 Communication entre les pièces	42
2.3 La zone contrôlée	44
2.3.1 Définitions.....	44
2.3.2 Accès à la zone contrôlée.....	45
2.3.3 Pièces de la zone contrôlée	46
2.3.4 Caractéristiques des locaux de la zone contrôlée.....	47
2.4 Aménagement des pièces de la zone contrôlée	49
2.4.1 Le sas vestiaire de la zone contrôlée.....	49
2.4.2 Le local de préparation et son sas d'accès	50
2.4.2.1 Généralités	50
2.4.2.2 Enceintes	52
2.4.2.3 Pressions	53
2.4.3 Le local de contrôle.....	54
2.4.4 Le local de livraison.....	55
2.4.5 Le local de stockage des déchets radioactifs.....	55
3 Exemple pratique d'aménagement des locaux d'une Radiopharmacie	57
3.1 Pourquoi réaménager les locaux du Centre de Médecine Nucléaire ?.....	57
3.1.1 Présentation du Centre de Médecine Nucléaire et de la Radiopharmacie	57

3.1.2 Locaux actuels de la Radiopharmacie.....	58
3.1.3 Non conformités.....	59
3.1.3.1 Non conformités au Centre de Médecine Nucléaire	59
3.1.3.2 Non conformités à la Radiopharmacie.....	60
3.2 Les futurs locaux de la Radiopharmacie	62
3.2.1 Localisation.....	62
3.2.2 Organisation générale	63
3.2.2.1 Pièces nécessaires et plans des futurs locaux.....	63
3.2.2.2 Le circuit personnel.....	64
3.2.2.3 Le circuit matière	65
3.2.3 Différentiels de pression entre les locaux	66
3.3 L'aménagement des futurs locaux de la zone contrôlée	69
3.3.1 L'aménagement des sas-vestiaires à l'entrée de la zone contrôlée.....	70
3.3.2 L'aménagement du sas d'accès aux locaux de préparation et de contrôle	72
3.3.3 L'aménagement du local de préparation.....	74
3.3.4 L'aménagement du local de contrôle.....	77
3.3.5 L'aménagement du local de livraison.....	78
3.3.6 L'aménagement du local de stockage des déchets radioactifs.....	78
3.4 Conséquences du nouvel aménagement des locaux.....	80
3.4.1 Organisation du travail et difficultés.....	80
3.4.1.1 Difficultés liées à l'organisation générale des locaux.....	80
3.4.1.2 Difficultés liées à l'éloignement entre le local de préparation et le bureau administratif	81
3.4.1.3 Difficultés liées à la répartition du matériel dans les locaux	82
3.4.2 Intérêts du réaménagement : l'hygiène et la radioprotection.....	83
CONCLUSIONS.....	85
Références bibliographiques	87
Annexes.....	92

Liste des tableaux

- Tableau I. Caractéristiques particulières d'une zone d'atmosphère contrôlée de classe D.
- Tableau II. Recommandations pour la surveillance microbiologique d'une zone d'atmosphère contrôlée de classe D en activité.
- Tableau III. Valeurs limites d'exposition des travailleurs aux rayonnements ionisants sur 12 mois consécutifs.
- Tableau IV. Périodes physiques de quelques radionucléides couramment utilisés en médecine nucléaire.

Liste des figures

- Figure n° 1. Préparation des médicaments radiopharmaceutiques en Radiopharmacie.
- Figure n° 2. Obtention à la Radiopharmacie d'un médicament radiopharmaceutique utilisable à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.
- Figure n° 3. Relations entre dose absorbée, dose équivalente et dose efficace.
- Figure n° 4. Le trèfle normalisé signalant la présence de rayonnements ionisants et l'entrée en zone contrôlée.
- Figure n° 5. Les différents écarts de pressions possibles entre les locaux.

Table des abréviations

ASPEC - Association pour la prévention et l'étude de la contamination

DGSNR - Direction Générale de la Sûreté Nucléaire et de la Radioprotection

DHOS - Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins

Gy – Gray

MRP - Médicament radiopharmaceutique

Sv - Sievert

TEP - Tomographie par Emission de Positons

Introduction

Une Radiopharmacie est un service hospitalier rattaché à la Pharmacie à Usage Intérieur (ou PUI) dont le rôle est la préparation de médicaments radiopharmaceutiques pour les services cliniques de médecine nucléaire. Une Radiopharmacie est soumise à des contraintes réglementaires importantes, intrinsèquement liées à son activité principale : la préparation de médicaments (souvent injectables) et la manipulation de substances radioactives. Une double exigence réglementaire est ainsi imposée aux Radiopharmacies : l'exigence pharmaceutique et l'exigence de radioprotection.

Cette double exigence est, bien entendu, valable pour les locaux de la Radiopharmacie, c'est pourquoi, avant de commencer des travaux d'aménagement d'une Radiopharmacie, il est nécessaire d'analyser de façon approfondie toute la réglementation applicable.

Nous allons essayer, dans ce manuscrit, de voir comment répondre au mieux aux exigences réglementaires actuelles lors du réaménagement des locaux d'une Radiopharmacie. Pour commencer, nous décrirons l'activité en Radiopharmacie et les problématiques associées à ce type d'activité, ce qui permettra de bien cerner le contexte. Par la suite, nous ferons une synthèse de la réglementation pharmaceutique et de radioprotection opposable pour les locaux d'une Radiopharmacie, afin de connaître toutes les exigences auxquelles sont soumis les locaux. Enfin nous traiterons de l'exemple pratique de l'aménagement des locaux de la Radiopharmacie du Groupement Hospitalier

Est des Hospices Civils de Lyon : nous verrons dans cette dernière partie les choix adoptés et certaines difficultés liées au respect des réglementations.

1 La Radiopharmacie

Dans cette première partie, nous allons décrire les missions et problématiques inhérentes à la Radiopharmacie. Nous verrons également l'utilisation pratique des médicaments radiopharmaceutiques (MRP).

1.1 Définitions et activités en Radiopharmacie

Nous verrons ici que l'activité principale en Radiopharmacie est la préparation des MRP.

1.1.1 Qu'est-ce qu'un médicament radiopharmaceutique ?

1.1.1.1 Définition d'un médicament radiopharmaceutique

La loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du Code de la Santé Publique et relative à la pharmacie et au médicament (1) a donné pour la première fois le statut de médicament aux radiopharmaceutiques :

« On entend par médicament radiopharmaceutique, tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales » (2).

Ainsi, les MRP sont des médicaments contenant des radionucléides employés à des fins médicales (diagnostiques ou thérapeutiques) dans un service de médecine nucléaire. Les radionucléides utilisés émettent des rayonnements γ et/ou β , qui sont des rayonnements ionisants.

1.1.1.2 Les radiopharmaceutiques

Les radiopharmaceutiques au sens large comprennent, outre les MRP, les générateurs, trousse, et précurseurs utilisés pour la préparation des MRP qui sont définis ainsi (2) :

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

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

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

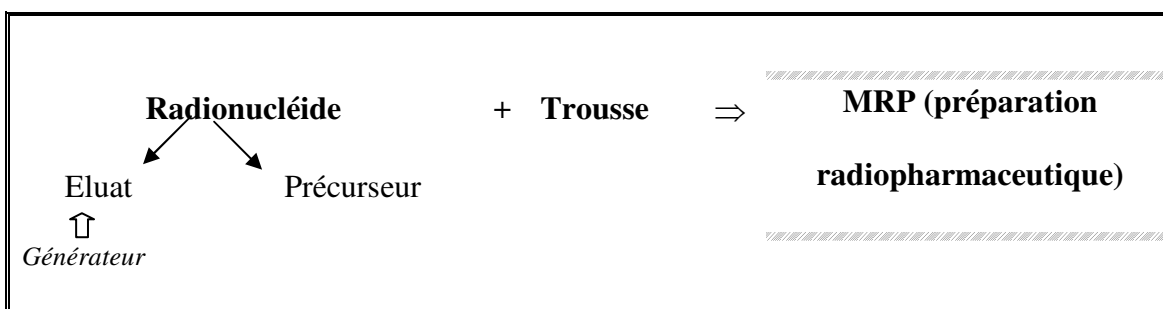
→ **Voir Annexe 1 : La préparation d'un médicament radiopharmaceutique : illustration par quelques photographies** (Photographies d'une trousse et d'un générateur).

La préparation d'un MRP en Radiopharmacie consiste au marquage d'une trousse par un radionucléide (**voir Figure n°1**). Le radionucléide est :

-soit livré prêt à l'emploi, il s'agit alors d'un précurseur

-soit obtenu par élution d'un générateur, c'est alors un éluat (3).

Figure n°1. Préparation des médicaments radiopharmaceutiques en Radiopharmacie.



La trousse (généralement un lyophilisat : voir la **photographie à l'Annexe 1**) est non radioactive et contient une molécule vectrice (vecteur) avec un tropisme pour un organe donné ainsi que des réactifs nécessaires au marquage par le radionucléide souhaité.

Ainsi :

- le vecteur est responsable de la fixation du MRP sur l'organe souhaité
- le radionucléide permet soit d'irradier un tissu (MRP à application thérapeutique) soit d'émettre un rayonnement permettant de localiser le MRP de façon précise lors d'un examen de scintigraphie (MRP à application diagnostique).

1.1.1.3 Spécificités des médicaments radiopharmaceutiques

Les MRP sont des médicaments principalement utilisés dans un but diagnostique (4). Ce sont le plus souvent des préparations injectables (ce qui impose leur stérilité) et multidoses (5) qui sont préparées extemporanément (6). Les radionucléides utilisés ayant des périodes physiques limitées (relativement courtes), les MRP ont des durées d'utilisation variables, pouvant être très courtes (7).

Les radionucléides utilisés pour le marquage des trousse et les MRP se présentent sous forme de sources radioactives non scellées c'est-à-dire de sources « dont la présentation et les conditions normales d'emploi ne permettent pas de prévenir toute dispersion de substance radioactive » (8). Par conséquent, leur emploi nécessite des mesures de radioprotection.

1.1.2 Les missions de la Radiopharmacie

1.1.2.1 Généralités

Tout d'abord, il faut préciser que les locaux d'une Radiopharmacie, bien qu'implantés dans un service de médecine nucléaire, sont des locaux pharmaceutiques rattachés à la Pharmacie à Usage Intérieur (9).

Les missions d'une Pharmacie à Usage Intérieur sont énoncées dans le Code de la Santé Publique:

« Les pharmacies à usage intérieur disposent de locaux, de moyens en personnel, de moyens en équipements et d'un système d'information leur permettant d'assurer l'ensemble des missions suivantes : la gestion, l'approvisionnement, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1 ainsi que des dispositifs médicaux stériles» (10). L'article L.4211-1 du Code de la Santé Publique (11) mentionne notamment la préparation des médicaments destinés à l'usage de la médecine humaine et des générateurs, trousse et précurseurs.

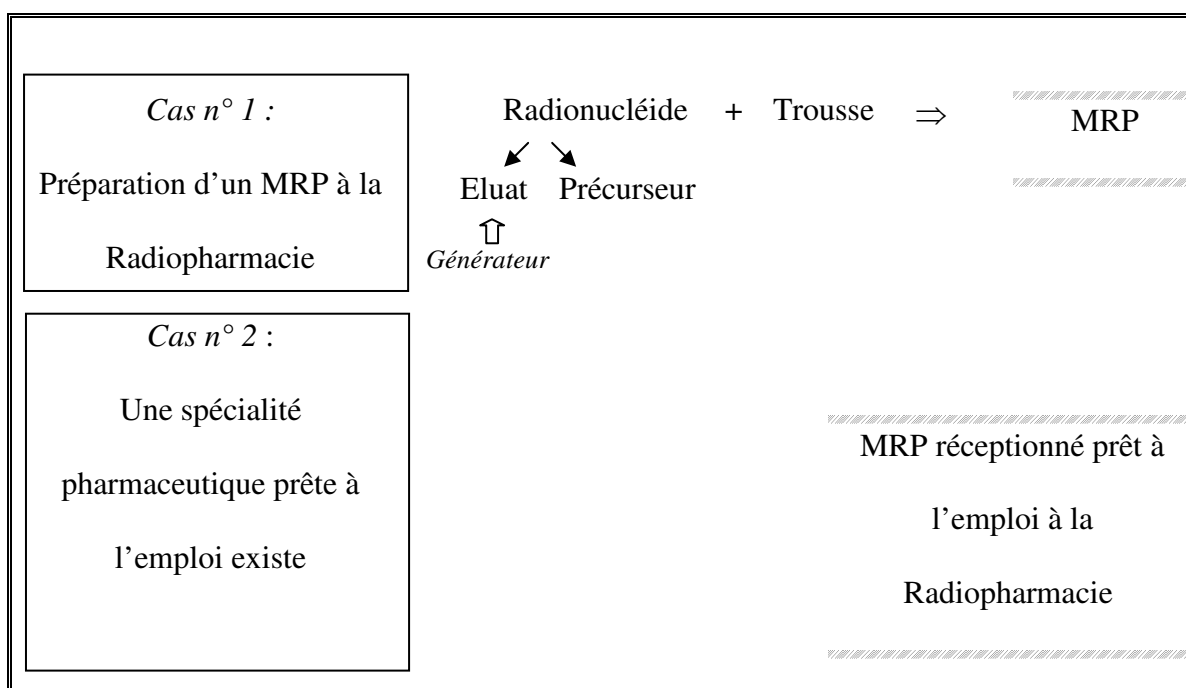
« Sous réserve de disposer des moyens en locaux, personnel, équipements et systèmes d'information nécessaires, les pharmacies à usage intérieur peuvent être autorisées à exercer [...] la préparation des médicaments radiopharmaceutiques » (12).

Les missions de la Radiopharmacie sont donc la gestion, l'approvisionnement, la détention, la préparation, le contrôle et la dispensation des MRP, générateurs, trousse et précurseurs. S'ajoute l'activité de gestion des déchets radioactifs définie dans une circulaire de la Direction Générale de la Santé et de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS) datant de 2001 (13), ainsi que la traçabilité des médicaments dérivés du sang pour les MRP contenant de l'albumine humaine (4) et la pharmacovigilance (7).

1.1.2.2 L'activité de préparation des médicaments radiopharmaceutiques

Les MRP utilisés dans les services de médecine nucléaire sont, soit préparés à la Radiopharmacie, soit livrés prêts à l'emploi par un laboratoire pharmaceutique.

Figure n°2. Obtention à la Radiopharmacie d'un médicament radiopharmaceutique utilisable à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.



Environ 80 % des MRP utilisés en médecine nucléaire sont des préparations radiopharmaceutiques : elles sont préparées extemporanément par la Radiopharmacie à partir d'une trousse qui va être marquée par un radionucléide (3). Le marquage est réalisé suivant un mode opératoire précis. Les préparations réalisées sont généralement multidoses : une même préparation est utilisée pour préparer plusieurs seringues destinées à plusieurs patients du service d'imagerie au cours de la journée.

Chaque matin, le personnel de la Radiopharmacie réceptionne les produits radiopharmaceutiques livrés et procède deux fois par semaine à la mise en place du générateur de technétium 99m (radionucléide le plus fréquemment utilisé en médecine nucléaire). Ce dernier est élué une ou plusieurs fois par jour. L'éluat (radionucléide) est utilisé pour le marquage des trousse et permet d'obtenir le MRP final. Par la suite, le préparateur prélèvera dans une seringue l'activité souhaitée de MRP destinée à être administrée à un patient donné, à la demande du service de médecine nucléaire. Il devra ensuite coller une étiquette sur la seringue et sur la valisette de transport pour identifier le patient auquel le MRP est destiné.

→ ***Voir Annexe 1 : La préparation d'un médicament radiopharmaceutique : illustration par quelques photographies*** (Préparation d'une seringue de médicament radiopharmaceutique puis étiquetage).

Environ 20 % des MRP ne nécessitent pas de préparation: ce sont des spécialités pharmaceutiques (3) contenant des radionucléides: elles sont fabriquées par des laboratoires pharmaceutiques et sont livrées prêtes à l'emploi à la Radiopharmacie. C'est le cas de l'iode 131 (^{131}I) utilisé dans le traitement de pathologies thyroïdiennes et du thallium 201 (^{201}Tl) utilisé dans le diagnostic de pathologies cardiaques.

1.1.2.3 L'activité de contrôle de qualité des radiopharmaceutiques

Cette activité comprend des contrôles physiques (identification du radionucléide, pureté radionucléidique et mesure de la radioactivité), galéniques (caractères visuels), chimiques (pH, pureté chimique et radiochimique) et biologiques (stérilité) (6). Ces contrôles concernent les préparations radiopharmaceutiques, les MRP prêts à l'emploi et les éluats de générateurs (7).

1.1.3 Utilisation des médicaments radiopharmaceutiques dans un service de médecine nucléaire

1.1.3.1 Utilisation des médicaments radiopharmaceutiques à des fins diagnostiques

La scintigraphie « est une technique d'imagerie permettant l'exploration morphologique et fonctionnelle d'un organe ou d'un tissu dans lequel le médicament radiopharmaceutique s'est concentré » (7). Cet examen consiste en l'administration au patient, en général en intraveineuse, d'un MRP émetteur de rayonnement à fort pouvoir pénétrant (radionucléide émetteur γ ou β^+). Le MRP va se distribuer au niveau de l'organe ou du tissu souhaité. La répartition du traceur radioactif va être détectée grâce à une gamma-caméra. Les images dynamiques obtenues permettront d'aider les médecins dans leur diagnostic. En médecine nucléaire, on peut ainsi réaliser des scintigraphies cardiaques, thyroïdiennes, pulmonaires, rénales, etc.

1.1.3.2 Utilisation des médicaments radiopharmaceutiques à des fins thérapeutiques

L'utilisation des MRP au niveau thérapeutique consiste en l'irradiation spécifique de certains organes ou tissus. On administre au patient un MRP émetteur de rayonnements peu pénétrants mais très irradiants localement (émetteur β^-). Il va se fixer sur l'organe ou le tissu à traiter et l'irradier dans un but thérapeutique (exemple : traitement par l'iode 131 de pathologies thyroïdiennes).

1.1.3.3 Principaux radionucléides utilisés en médecine nucléaire

Le radionucléide le plus largement utilisé est le technétium 99m (^{99m}Tc), émetteur γ (7). Il permet le marquage de différentes trousse. Les différents MRP obtenus sont utilisés pour de nombreuses applications diagnostiques notamment des scintigraphies rénales (DMSA, bétiatide, pentétate), ostéoarticulaires (HMDP, HDP, DPD), myocardiques (sestamibi, tetrofosmin), hépatiques (phytate), cérébrales (examétazime, bicisate), pulmonaires (macroagrégats d'albumine humaine)...

L'iode 123 (^{123}I), émetteur γ , est utilisé prêt à l'emploi pour les explorations morphologiques et fonctionnelles de la thyroïde. Il peut être marqué à certaines molécules (ioflupane, iobenguane) pour réaliser certaines scintigraphies. L'iode 131 (^{131}I), émetteur γ et β^- , est utilisé prêt à l'emploi dans le traitement des carcinomes thyroïdiens et de certaines pathologies thyroïdiennes ou pour réaliser des scintigraphies. Il peut également être marqué à certaines molécules (iobenguane, iodométhylnorcholestérol).

On utilise également le thallium 201 (^{201}Tl), émetteur γ , dans les scintigraphies du myocarde, des muscles squelettiques et des glandes parathyroïdes, le krypton 81m (^{81m}Kr), émetteur γ , pour explorer la ventilation pulmonaire, l'indium 111 (^{111}In),

émetteur γ , pour explorer les tumeurs neuroendocrines, rechercher des brèches ostéoméningées et parfois pour marquer les leucocytes.

Le fluor 18 (^{18}F), émetteur β^+ , peut être marqué au fludésoxyglucose (ou FDG) pour donner un MRP (^{18}F -FDG) ayant de nombreuses applications diagnostiques en oncologie, neurologie et cardiologie. Le ^{18}F -FDG constitue un MRP récent (mis sur le marché en 1998) qui prend une importance croissante en médecine nucléaire (14). En effet, le fluor 18 est l'émetteur de positon de choix pour la Tomographie par Emission de Positons (TEP), technique qui connaît un essor important en cancérologie (4).

1.2 Problématiques en Radiopharmacie

La singularité de l'activité en Radiopharmacie conduit à un ensemble spécifique de problématiques que sont l'hygiène, la radioprotection et la durée de vie limitée des radiopharmaceutiques.

1.2.1 L'hygiène

1.2.1.1 Importance de l'hygiène en Radiopharmacie

L'hygiène est primordiale en Radiopharmacie puisque l'on y prépare des MRP injectables qui doivent donc être stériles. Ainsi: « Les préparations radiopharmaceutiques stériles n'étant pas stérilisées dans leur récipient final, toutes les opérations sont conduites de façon aseptique » (9).

Le risque associé à une hygiène imparfaite en Radiopharmacie est la contamination microbienne, particulaire ou pyrogène d'un MRP injectable (3). Ce risque est d'autant plus important dans ce type d'activité que les flacons préparés sont majoritairement multidoses et utilisés pendant une journée et qu'on ne peut ni utiliser de conservateurs antimicrobiens (3) ni faire de stérilisation terminale (9). Par ailleurs, les principes de radioprotection primant sur les principes d'hygiène, les enceintes de préparations sont placées en dépression par rapport au reste du local de préparation, ce qui est défavorable du point de vue de l'hygiène.

Le risque infectieux pour le malade est mal connu et difficilement évaluable car les patients de médecine nucléaire sont généralement ambulatoires (15) : un patient présentant un épisode infectieux quelques jours après l'examen de médecine nucléaire ne pensera pas nécessairement à un lien de causalité avec son passage en médecine nucléaire.

1.2.1.2 Règles d'hygiène

Les règles d'hygiène utilisées en Radiopharmacie concernent les locaux, les équipements, le matériel et le personnel.

La préparation des MRP doit s'effectuer dans une zone d'atmosphère contrôlée au minimum de classe D (9) avec surveillance particulière et microbiologique au repos et en activité :

Tableau I. Caractéristiques particulières d'une zone d'atmosphère contrôlée de classe D.

Source : Bonnes Pratiques de Préparation (9)

	Au repos		En activité	
Classe	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ de taille égale ou supérieure à			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

Tableau II. Recommandations pour la surveillance microbiologique d'une zone d'atmosphère contrôlée de classe D en activité.

Source : Bonnes Pratiques de Préparation (9)

	Limites recommandées de contamination microbiologique (a)			
Classe	Echantillon d'air ufc/m ³	Boîtes de Pétri (diamètre 90 mm) ufc/4 heures (b)	Géloses de contact (diamètre 55 mm) ufc/plaque	Empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant
D	200	100	50	-

a) il s'agit de valeurs moyennes

b) certaines boîtes de pétri peuvent être exposées pendant moins de 4 heures

ufc = unité formant colonie

Le nettoyage et la désinfection des locaux et des équipements (enceintes, matériel) sont primordiaux. Les enceintes blindées doivent n'abriter que le matériel nécessaire afin de ne pas être encombrées. Les matériels utilisés (seringues, aiguilles) sont majoritairement à usage unique (3).

Le personnel doit avoir reçu une formation appropriée en hygiène. Des règles d'hygiène doivent être respectées (tenue de travail spécifique et propre, lavage fréquent des mains, gants à usage unique, cheveux attachés, pas de port de bijoux, etc.). Des procédures doivent être écrites (9). Le nombre de personnes dans le local de préparation doit être limité au strict minimum. (3).

1.2.2 La radioprotection

1.2.2.1 Généralités sur la radioactivité et unités de mesure

La radioactivité est un « phénomène de transformation spontanée d'un nucléide avec émission de rayonnements ionisants » (8). Ce nucléide est appelé « radionucléide » (nucléide radioactif) car c'est un atome ayant un noyau instable (excès de protons ou de neutrons) qui va se désintégrer et émettre des rayonnements ionisants afin de devenir stable. Ces rayonnements peuvent être de nature électromagnétique (photons γ) ou particulaire (β , α) (16).

L'activité d'une source radioactive correspond au nombre de désintégrations se produisant par unité de temps au sein de cette source. Elle s'exprime en Becquerel dans le système international (7).

La dose absorbée (D) désigne la quantité d'énergie cédée à la matière par un rayonnement ionisant, par unité de masse de matière. Elle s'exprime en Gray (Gy) ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ Joule.kg}^{-1}$) (16).

Le débit de dose absorbée correspond à la dose absorbée par unité de temps d'irradiation et s'exprime en Gy.s^{-1} ou Gy.h^{-1} (7).

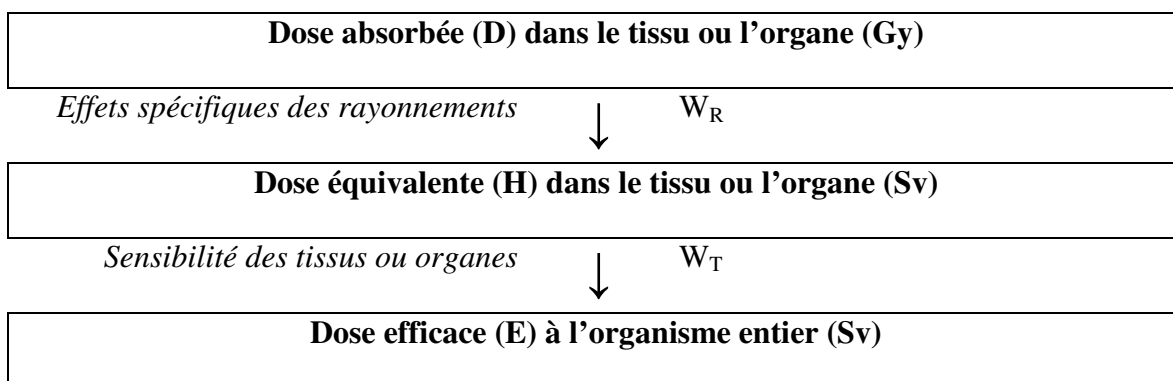
La dose équivalente (H) pour un tissu ou un organe correspond à la dose absorbée par le tissu ou l'organe, pondérée suivant le type et l'énergie du rayonnement (facteur de pondération W_R). La dose équivalente s'exprime en Sievert (Sv) et permet le chiffrage du dégât biologique provoqué par un rayonnement sur un organe ou un tissu (7).

La dose efficace (E) est la somme des doses équivalentes reçues au niveau des organes ou tissus de l'organisme, pondérées par le facteur W_T de radiosensibilité de l'organe ou du tissu. Elle s'exprime en Sv et permet le chiffrage du dégât biologique sur l'organisme entier (7).

Les relations entre les doses absorbées, équivalentes et efficaces sont schématisées dans la figure suivante :

Figure n°3. Relations entre dose absorbée, dose équivalente et dose efficace.

Source : Guide pratique Radionucléides et radioprotection (16)



Le facteur de pondération W_R est égal à 1 pour les rayonnements γ , β^- et β^+ . Ainsi, dans les services de médecine nucléaire, où seuls ces rayonnements sont employés, la dose absorbée (en Gy) a même valeur que la dose équivalente (en Sv).

1.2.2.2 Définitions et principes de radioprotection

La radioprotection est « l'ensemble des moyens destinés à protéger l'homme et l'environnement contre les dangers des rayonnements ionisants, tout en permettant leur utilisation » (7).

L'activité en Radiopharmacie doit satisfaire aux 3 principes de radioprotection que sont la justification, l'optimisation et la limitation, énoncés dans le Code de la Santé Publique (17) :

« 1° Une activité nucléaire ou une intervention ne peut être entreprise ou exercée que si elle est **justifiée** par **les avantages** qu'elle procure, notamment en matière sanitaire, sociale, économique ou scientifique, **rapportés aux risques** inhérents à l'exposition aux rayonnements ionisants auxquels elle est susceptible de soumettre les personnes ;

2° L'exposition des personnes aux rayonnements ionisants résultant d'une de ces activités ou interventions doit être maintenue au niveau le **plus faible qu'il est raisonnablement possible d'atteindre**, compte tenu de l'état des techniques, des facteurs économiques et sociaux et, le cas échéant, de l'objectif médical recherché ;

3° L'exposition d'une personne aux rayonnements ionisants résultant d'une de ces activités ne peut porter la somme des doses reçues au-delà des **limites** fixées par voie réglementaire, sauf lorsque cette personne est l'objet d'une exposition à des fins médicales ou de recherche biomédicale. »

1.2.2.3 Nature des risques

Les risques liés à l'utilisation des sources non scellées en Radiopharmacie sont l'exposition externe et la contamination radioactive (7).

L'exposition externe est l'exposition d'un individu aux rayonnements ionisants, survenant lors d'un séjour à proximité d'une source radioactive située en dehors de l'organisme (7).

L'exposition externe concerne les préparateurs principalement au niveau des mains (5) puisque la manipulation des radionucléides s'effectue dans des boîtes à gants blindées.

L'installation des générateurs de technétium 99m et le transport des déchets radioactifs sont les activités où l'exposition externe au niveau du corps entier est la plus importante en Radiopharmacie (5).

La contamination radioactive est un risque car les sources utilisées sont non scellées donc les contacts sont possibles avec le produit radioactif. La contamination peut être externe ou interne. On parle de contamination externe lorsqu'un composé radioactif est en contact direct avec la peau. On parle de contamination interne lorsqu'un composé radioactif a pénétré dans l'organisme par inhalation, ingestion ou plaie ouverte. La contamination entraîne une exposition interne puisque la source est présente au sein de l'organisme et irradie ainsi les tissus.

Ces risques peuvent être limités par la mise en place de moyens de radioprotection.

1.2.2.4 Moyens de protection contre l'exposition externe

Il existe 4 règles principales de protection contre l'exposition externe (5) :

-il faut réduire le **temps** d'exposition (optimisation du travail, minimum de matériel dans l'enceinte, rapidité des opérateurs lors de la manipulation des sources)

-augmenter la **distance** source-opérateur (s'éloigner de la source, utiliser des pinces pour manipuler les flacons des sources)

-interposer des **écrans** entre la source et l'opérateur (enceintes blindées ; protèges-flacons, protèges-seringues et valisettes de transport blindés ; poubelles plombées ; tabliers plombés pour les opérateurs)

→ ***Voir Annexe 2 : Matériel de radioprotection en Radiopharmacie : quelques photographies.***

-et ne manipuler que la **quantité** de substance radioactive nécessaire.

Pour que ces règles soient appliquées de façon optimale, la formation des préparateurs est primordiale.

1.2.2.5 Moyens de protection contre la contamination radioactive

Les moyens de protection individuelle consistent à prévenir l'ingestion (interdiction de boire, manger ou fumer dans les locaux), l'inhalation (enceintes en dépression et on proscrit la surpression dans les flacons) ou le contact avec la peau de substances radioactives (vêtements de travail à manches longues, gants à usage unique, lavage fréquent des mains, ongles courts, cheveux attachés) (5).

Les moyens de protection collective comprennent le confinement des sources (boîtes à gants en dépression sous filtre), la conception et l'aménagement des locaux et l'utilisation de matériel dédié (3).

Un détecteur de contamination radioactive des mains et des pieds est recommandé dans le sas-vestiaire (18) et permet d'avertir l'opérateur en cas de contamination et d'éviter la dissémination de la radioactivité.

1.2.2.6 Mesure de l'exposition externe des opérateurs

Selon le Code du Travail, les travailleurs susceptibles de recevoir, dans les conditions habituelles de travail, une dose efficace supérieure à 6 mSv par an ou une dose équivalente supérieure aux trois dixièmes des limites annuelles d'exposition fixées à l'article R. 4451-13 (*ces limites annuelles sont reprises dans le **Tableau III** ci-après*) :

- sont classés dans la catégorie A des travailleurs exposés aux rayonnements ionisants (19).

- travaillent dans des locaux classés en zone contrôlée (20).

Chaque travailleur exerçant en zone contrôlée doit faire l'objet d'un suivi dosimétrique par dosimétrie passive (21) et opérationnelle (22).

Ce suivi dosimétrique permet de s'assurer que la somme des doses efficaces reçues par l'opérateur ne dépasse pas les valeurs limites imposées par le Code du Travail qui sont reprises dans le tableau suivant :

Tableau III. Valeurs limites d'exposition des travailleurs aux rayonnements ionisants sur 12 mois consécutifs.

Zone du corps concernée	Dose efficace maximale admissible
	<i>Art. R. 4451-12 du Code du Travail (23)</i>
Corps entier	20 mSv
	Dose équivalente maximale admissible
	<i>Art. R. 4451-13 du Code du Travail (24)</i>
Mains, avant-bras, pieds et chevilles	500 mSv
Peau (dose moyenne sur toute surface de 1 cm ²)	500 mSv
Cristallin	150 mSv

Les dosimètres passifs donnent la dose cumulée absorbée durant un mois ou un trimestre pour un opérateur : placés au niveau du thorax des opérateurs pendant les heures de travail, ils permettent d'évaluer la dose reçue au niveau du corps-entier. Il existe également des dosimètres « extrémités », pouvant se présenter sous forme de bagues, qui permettent de mesurer la dose cumulée absorbée durant un mois au niveau des mains des opérateurs.

Les dosimètres opérationnels permettent de lire en temps réel la dose reçue par l'opérateur. Ces dosimètres opérationnels sonnent pour avertir d'un débit de dose trop important et constituent ainsi un moyen de protection contre l'exposition externe.

→ Voir *Annexe 1 : La préparation d'un médicament radiopharmaceutique : illustration par quelques photographies* (Photographies d'un dosimètre passif et d'un dosimètre opérationnel).

1.2.3 La durée de vie limitée des radiopharmaceutiques

1.2.3.1 La période physique des radionucléides

La période physique (T_{Phys}) d'un radionucléide est le « temps au bout duquel la moitié de la masse d'un radioélément s'est désintégrée » (7). Les radionucléides utilisés en médecine nucléaire ont des périodes physiques pouvant aller de quelques secondes à quelques jours. Voici les périodes physiques de quelques radionucléides utilisés couramment :

Tableau IV. Périodes physiques de quelques radionucléides couramment utilisés en médecine nucléaire.

Radionucléide	Période radioactive physique
Technétium 99 m	6 heures
Iode 123	13,3 heures
Iode 131	8,02 jours
Thallium 201	72, 9 heures
Krypton 81 m	13 secondes

1.2.3.2 La période biologique d'un médicament radiopharmaceutique

La période biologique (T_{Biol}) d'un radioélément est « le temps au bout duquel la moitié de la masse d'un élément a été éliminée d'un organe ou de l'organisme par des processus physiologiques » (7). Cette donnée est difficile à déterminer car elle dépend de nombreux facteurs.

1.2.3.3 La période effective d'un médicament radiopharmaceutique

La période effective (T_{Eff}) est le « temps au bout duquel la moitié de la masse d'un élément a été éliminée d'un organe ou de l'organisme à la fois par désintégration et par des processus physiologiques » (7). Cette grandeur renseigne sur le temps de séjour moyen dans l'organisme. Elle prend en compte à la fois la décroissance radioactive et l'élimination biologique du radionucléide. On calcule la période effective d'un MRP avec la formule : $1/T_{\text{Eff}} = 1/T_{\text{Phys}} + 1/T_{\text{Biol}}$ (7). La période effective doit être suffisante pour permettre une exploration correcte de l'organe (T_{Eff} de quelques jours approprié) (7).

Si la période est trop longue, l'irradiation sera excessive pour le patient et son environnement. Si la période est trop courte, la radioactivité aura disparu avant la fin de l'examen et l'exploration de l'organe ou du tissu sera impossible.

1.2.3.4 Conséquences de la durée de vie limitée des radiopharmaceutiques

La décroissance radioactive entraîne une durée de vie limitée pour les radiopharmaceutiques. En conséquence, la production, la livraison et la préparation des radiopharmaceutiques doivent être effectuées dans un temps restreint.

Les laboratoires pharmaceutiques de production de radionucléides sont fortement concernés par cette contrainte, aussi ils organisent leur activité de production en fonction des commandes de leurs clients (dont les Radiopharmacies) :

- la production d'un radionucléide a lieu au plus près de la date de livraison demandée par la Radiopharmacie afin de perdre le minimum d'activité et minimiser ainsi les pertes économiques liées à la disparition naturelle des radioéléments.
- l'activité d'un radionucléide produite (sensiblement supérieure à l'activité commandée) est de toute façon calibrée pour que l'activité livrée le jour J soit conforme à la commande. Le calibrage est déterminé par la période physique du radioélément et par la date prévue de livraison.

L'organisation d'une Radiopharmacie prend en compte la contrainte de durée de vie limitée des médicaments dont elle a la charge:

- la Radiopharmacie est placée à proximité immédiate du service de médecine nucléaire et le transfert des MRP est rapide grâce à un guichet transmurale entre le local de préparation (en Radiopharmacie) et la salle d'administration des MRP (service de médecine nucléaire).
- le remplissage des seringues à la Radiopharmacie (prélèvement de l'activité souhaitée d'un MRP pour un patient donné) est effectué au dernier moment : seulement lorsque le MRP est prescrit c'est-à-dire lorsque le patient est bien arrivé au service de médecine nucléaire et qu'il est prêt à recevoir son médicament. Ainsi,

l'activité est optimale lors de l'administration au patient et on limite les risques de devoir reprogrammer l'examen ou le traitement.

- La livraison des radionucléides étant le plus souvent journalière, la gestion des radiopharmaceutiques se fait en flux tendu, donc quotidiennement.

2 Aspects réglementaires de l'aménagement des locaux : exigences pharmaceutiques et de radioprotection

Nous allons voir dans cette seconde partie les exigences réglementaires à respecter pour l'aménagement des locaux d'une Radiopharmacie.

2.1 Textes en vigueur

L'aménagement des locaux d'une Radiopharmacie doit répondre à une double exigence réglementaire : pharmaceutique et de radioprotection:

« Les locaux de la Radiopharmacie implantés dans un service de médecine nucléaire sont des locaux pharmaceutiques rattachés à la PUI et répondent à ce titre aux exigences des textes en vigueur [...]. Ces locaux répondent également aux exigences des textes en vigueur relatifs aux installations utilisant des radioéléments artificiels en sources non scellées. » (9).

2.1.1 Textes opposables au niveau pharmaceutique

Les Bonnes Pratiques de Préparation (9), établies par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, sont parues en 2007. Ce texte « expose les principes des bonnes pratiques de préparation, qui s'appliquent à l'ensemble des préparations, notamment magistrales, officinales et hospitalières, réalisées dans les établissements disposant d'une pharmacie à usage intérieur dûment autorisée... ». Le chapitre 9 est dédié aux « Préparations de médicaments radiopharmaceutiques » et précise que les dispositions des chapitres 6 « Préparations de médicaments stériles » et 7 « Préparations de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement » s'appliquent également aux MRP sous réserve des dispositions spécifiques prévues par le chapitre 9. Ce dernier contient un paragraphe « locaux et équipements » qui donne de nombreuses recommandations pour l'aménagement des locaux.

Avant la parution des Bonnes Pratiques de Préparation, les radiopharmaciens se référaient aux Bonnes Pratiques de Fabrication (25), bien que destinées aux industriels, car c'était alors le seul texte pharmaceutique de bonnes pratiques contenant un chapitre sur les radiopharmaceutiques.

Les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (26), parues en juin 2001, sont applicables aux Pharmacies à Usage Intérieur des établissements de santé, donc à la Radiopharmacie. Il n'y a pas de chapitre spécifique consacré aux MRP mais des chapitres généraux sur la gestion de la qualité, le personnel, les locaux et le matériel qui sont applicables à la Radiopharmacie. Un paragraphe «Locaux de préparation des

médicaments radiopharmaceutiques» renvoie à la réglementation en vigueur sans autre précision.

2.1.2 Textes opposables au niveau radioprotection

L'arrêté du 30 octobre 1981 relatif aux conditions d'emploi des radioéléments artificiels utilisés en sources non scellées à des fins médicales (27) fixe les conditions d'aménagement d'une unité de médecine nucléaire : c'est un texte de référence pour l'aménagement des locaux.

La note d'information annexée à la lettre DGSNR/SD9/0921 de la Direction générale de la sûreté nucléaire et de la radioprotection (DGSNR) et intitulée: « Rappel des principales dispositions réglementaires de radioprotection applicables en médecine nucléaire et en biologie médicale » (28) a été rédigée en 2005 et complète l'arrêté du 30 octobre 1981. Les principales règles à respecter pour l'aménagement des locaux sont contenues dans l'annexe 2 : « Aménagement d'une unité de médecine nucléaire (Règles principales) ».

L'arrêté du 15 mai 2006 relatif aux conditions de délimitation et de signalisation des zones surveillées et contrôlées et des zones spécialement réglementées ou interdites compte tenu de l'exposition aux rayonnements ionisants, ainsi qu'aux règles d'hygiène, de sécurité et d'entretien qui y sont imposées (29) s'applique aux locaux de la Radiopharmacie situés en zone contrôlée.

La circulaire DGS/SD7D/DHOS/E4 n° 2001-323 du 9 juillet 2001 relative à la gestion des effluents et des déchets d'activités de soins contaminés par des radionucléides (13) - rédigée par la Direction Générale de la Santé et la DHOS - traite des modalités de collecte, de tri, d'entreposage et d'élimination des déchets et effluents radioactifs produits par une unité de médecine nucléaire et s'applique à la gestion des déchets en Radiopharmacie.

2.2 Organisation générale des locaux

2.2.1 Localisation

Les Bonnes Pratiques de Préparation (9) et la note de la DGSNR (28) s'accordent sur la nécessité d'implanter la Radiopharmacie au sein de l'unité de médecine nucléaire :

- Selon les Bonnes Pratiques de Préparation, les locaux de la Radiopharmacie sont « implantés dans un service de médecine nucléaire » (9).
- Selon la note de la DGSNR, « les locaux d'une unité de médecine nucléaire doivent être regroupés » et la Radiopharmacie appartient bel et bien à l'unité de médecine nucléaire puisque « l'unité comprend nécessairement : laboratoire chaud et pièces annexes formant la Radiopharmacie » (28).

Cette localisation permet un transfert rapide des MRP de la Radiopharmacie vers les services cliniques de médecine nucléaire.

2.2.2 Conditions d'accès

On a vu que « les locaux de la Radiopharmacie sont des locaux pharmaceutiques rattachés à la PUI » (9). Or, l'accès aux locaux d'une Pharmacie à Usage Intérieur est réservé aux personnes autorisées : « des mesures doivent être prises pour contrôler l'entrée des personnes non autorisées dans la PUI » (26).

Un système de badge, de digicode ou de clé doit alors être mis en place à l'entrée d'une Pharmacie à Usage Intérieur donc à l'entrée du service de Radiopharmacie.

2.2.3 Pièces de la Radiopharmacie

La Radiopharmacie « dispose de locaux techniques permettant la livraison, la détention, la préparation et la reconstitution, le contrôle des médicaments radiopharmaceutiques et la gestion des déchets radioactifs » (9).

Selon les Bonnes Pratiques de Préparation, les **locaux techniques** de la Radiopharmacie comprennent :

- des locaux de préparation munis d'un sas d'accès
- un local de contrôle
- un local de livraison
- et un local de stockage des déchets radioactifs.

Des **locaux administratifs** sont également nécessaires comprenant notamment un « local destiné à la documentation se rapportant à l'activité » (9).

2.2.4 Communication entre les pièces

Les Bonnes Pratiques de Préparation (9) précisent dans le chapitre 7 « Préparations de médicaments contenant des substances dangereuses » qu' « il est important que les pièces permettent un contact visuel entre les opérateurs pour faciliter la mise en œuvre de mesures correctives rapides en cas d'incident » et que « la communication entre les différents locaux se fait par [...] des dispositifs audio/visuels appropriés ».

Pour appliquer ces recommandations, il semble nécessaire de prévoir des aménagements de type hublot entre les pièces ainsi que des interphones ou téléphones dans les locaux.

D'autre part, les Bonnes Pratiques de Préparation recommandent au chapitre 9 « Préparations de médicaments radiopharmaceutiques » la présence de guichets transmuraux blindés :

- entre le local de préparation et la salle d'administration du service de médecine nucléaire
- et entre le local de préparation et le local de contrôle.

Ces guichets permettent le transfert rapide des radiopharmaceutiques d'une pièce à une autre dans l'unité de médecine nucléaire.

2.3 La zone contrôlée

Nous allons voir que les « locaux techniques » de la Radiopharmacie évoqués par les Bonnes Pratiques de Préparation (*cf chapitre 2.2.3 de ce manuscrit*) doivent être classés en zone contrôlée.

2.3.1 Définitions

Pour prévenir les risques d'exposition aux rayonnements ionisants, le Code du Travail prévoit à l'article R.4451-18 (20) que « l'employeur, détenteur à quel titre que ce soit, d'une source de rayonnements ionisants, délimite [...] autour de la source :

1° Une **zone surveillée**, dès lors que les travailleurs sont susceptibles de recevoir, dans les conditions normales de travail, une dose efficace dépassant 1 mSv par an ou bien une dose équivalente dépassant un dixième de l'une des limites fixées à l'article R. 4451-13.

2° Une **zone contrôlée**, dès lors que les travailleurs sont susceptibles de recevoir, dans les conditions normales de travail, une dose efficace de 6 mSv par an ou bien une dose équivalente dépassant trois dixièmes de l'une des limites fixées à l'article R. 4451-13. ».

*NB : Les valeurs limites énoncées à l'article R.4451-13 du Code du Travail sont reprises dans le **Tableau III** de ce manuscrit (*cf chapitre 1.2.2.6*).*

Dans une unité de médecine nucléaire, la Radiopharmacie, la salle d'administration et les salles d'examen sont généralement classées en zone contrôlée, tandis que le secrétariat est classé en zone surveillée (7).

Une zone contrôlée se définit comme une « zone **soumise à une réglementation spéciale** pour des raisons de protection contre les rayonnements ionisants et de confinement de la contamination radioactive et dont **l'accès est réglementé.** » (30).

2.3.2 Accès à la zone contrôlée

D'après la définition d'une zone contrôlée énoncée précédemment (*cf chapitre 2.3.1*), l'accès à la zone contrôlée est **réglementé**.

Les Bonnes Pratiques de Préparation imposent un accès aux « locaux techniques » de la Radiopharmacie « limité aux personnes autorisées ». Nous allons voir que ces « locaux techniques » correspondent aux locaux à classer en zone contrôlée (*cf chapitre 2.3.3 de ce manuscrit*), aussi l'accès à la zone contrôlée est **limité aux personnes autorisées**.

Selon l'arrêté du 30 octobre 1981, « l'accès de ces locaux doit être clairement signalé par un panneau comportant le trèfle normalisé indiquant la présence de rayonnements ionisants et l'existence d'une zone contrôlée. » (27). Ainsi, un **panneau comportant le trèfle normalisé doit signaler l'accès à la zone contrôlée**.

Figure n°4. Le trèfle normalisé signalant la présence de rayonnements ionisants et l'entrée en zone contrôlée.



2.3.3 Pièces de la zone contrôlée

La note de la DGSNR (28) renvoie aux fiches repères publiées par l'Institut National de Recherche et Sécurité (18) qui recommandent de classer en zone contrôlée le « laboratoire chaud (Radiopharmacie) », la « zone de réception des produits radioactifs » et la « zone de manipulation et de stockage des déchets solides et liquides ».

Le Référentiel de Radiopharmacie (31) précise qu' « habituellement, les locaux de la Radiopharmacie (hors secteur administratif) sont classés en zone contrôlée ».

On peut donc admettre que toutes les pièces de la Radiopharmacie, à l'exception des locaux administratifs, doivent être classées en zone contrôlée. Les pièces de la zone contrôlée sont donc:

- le local de préparation et son sas d'accès
- le local de contrôle
- le local de livraison
- et le local de stockage des déchets radioactifs.

Ces pièces sont les « locaux techniques » de la Radiopharmacie évoqués par les Bonnes Pratiques de Préparation (*cf chapitre 2.2.3 de ce manuscrit*). Ainsi, bien que les Bonnes Pratiques de Préparation n'évoquent pas le classement en zone contrôlée, on voit que les « locaux techniques » évoqués par la réglementation pharmaceutique correspondent aux locaux à classer en zone contrôlée pour la réglementation de radioprotection.

2.3.4 Caractéristiques des locaux de la zone contrôlée

Les locaux de la zone contrôlée doivent être hiérarchisés « par activité décroissante » selon l'arrêté du 30 octobre 1981 (27). L'interprétation logique de cette phrase est que les locaux destinés à contenir une activité faible doivent être placés à proximité de l'entrée de la zone contrôlée et que plus les locaux sont destinés à abriter une activité importante (exemple : le local de préparation), plus ils sont situés à distance de cette entrée. Les pièces doivent être organisées suivant un gradient d'activité décroissant du fond vers l'entrée de la zone contrôlée.

L'atmosphère de la zone contrôlée doit être **ventilée en dépression** (13, 27, 28) **indépendamment** du système général de ventilation du bâtiment (13, 27). Cette ventilation doit assurer au minimum :

- 5 renouvellements horaires de l'air dans la zone contrôlée (13, 27)
- 10 renouvellements horaires dans le local de préparation (27, 28).

Des rappels automatiques de fermeture des portes avec serrures fermant à clé doivent être présents dans le local de préparation, le local de livraison et le local de stockage des déchets radioactifs selon la note de la DGSNR (28).

Les éviers utilisés dans l'unité de médecine nucléaire doivent être munis de robinets à commande non manuelle (28) dans un souci de radioprotection et d'hygiène.

Les caractéristiques du revêtement des locaux sont énoncées à la fois dans les textes pharmaceutiques et de radioprotection. Ainsi, les murs, les sols, les surfaces de travail et les plafonds doivent être :

- imperméables (26, 27, 28)
- facilement nettoyables (9, 26, 27) et décontaminables (27, 28, 29)
- lisses (26, 27, 28)
- sans joints (carrelages exclus) (28)
- sans fissures (26) ni aspérités (27)
- sans recoins (27)
- inertes chimiquement (9)
- résistants à l'usage répété de produits de nettoyage (26)
- et pourvus d'arêtes et d'angles de raccordement arrondis (27).

D'autre part, les sols doivent remonter en plinthes (28).

2.4 Aménagement des pièces de la zone contrôlée

2.4.1 Le sas vestiaire de la zone contrôlée

Un sas-vestiaire est nécessaire à l'entrée de la zone contrôlée :

- Selon l'arrêté du 30 octobre 1981, les locaux où sont manipulés les radioéléments sont « séparés des locaux ordinaires par un sas vestiaire pour le personnel » (27).
- Dans le Référentiel de Radiopharmacie édité par la Société Française de Pharmacie Clinique, on peut lire : « L'entrée et la sortie du personnel affecté en zone contrôlée s'effectuent dans le sas-vestiaire » (31).
- Le Comité Radiopharmacie de l'European Association of Nuclear Medicine préconise dans ses « Guidelines on current good radiopharmacy practice (cGRPP) in the preparation of radiopharmaceuticals » un accès à la zone contrôlée par un sas : « access to the controlled areas should be via a gowning area » (32).

Selon les Bonnes Pratiques de Préparation, « les vestiaires sont conçus et utilisés comme des sas en vue de fractionner physiquement les différentes phases de l'habillage et de diminuer ainsi la contamination microbienne et particulaire des vêtements protecteurs » (9). Selon la réglementation de radioprotection, le sas-vestiaire doit ainsi comporter deux

aires distinctes permettant la séparation des vêtements de ville de ceux de travail (27, 28, 29) :

- le côté « vestiaire froid » est réservé au port des vêtements de ville
- le côté « vestiaire chaud » est réservé au port des vêtements de travail.

Cette séparation concerne également les chaussures de ville et de travail selon l'Institut National de Recherche et Sécurité (18).

Des lavabos et des douches doivent être présents dans le sas-vestiaire (18, 27, 29) du côté « vestiaire chaud » (28) c'est-à-dire dans la partie du vestiaire la plus proche des locaux techniques.

Le sas-vestiaire doit comporter un détecteur de contamination radioactive (27). L'Institut National de Recherche et Sécurité (18) recommande de placer ce « moyen de contrôle des contaminations externes des mains et des pieds à l'entrée du vestiaire (côté locaux techniques) » : le contaminomètre mains-pieds est donc préconisé du côté « vestiaire chaud ».

2.4.2 Le local de préparation et son sas d'accès

2.4.2.1 Généralités

Le local de préparation, couramment appelé « laboratoire chaud », est la pièce fondamentale en Radiopharmacie car c'est le lieu où sont réalisées toutes les préparations radiopharmaceutiques et où l'activité manipulée est la plus importante. L'application des principes de radioprotection est par conséquent capitale dans cette pièce.

Ce local est une zone d'atmosphère contrôlée puisque les Bonnes Pratiques de Préparation exigent un environnement contrôlé au minimum de classe D pour la préparation aseptique en système clos des MRP (9). Une zone d'atmosphère contrôlée est constituée « de locaux et/ou d'équipements dont les qualités microbiologique et particulaire sont maîtrisées » (9) ; aussi des limites de contamination particulaire et microbiologique sont imposées dans les Bonnes Pratiques de Préparation (**voir Tableaux I et II au chapitre 1.2.1.2 de ce manuscrit**). Ce classement en zone d'atmosphère contrôlée est prévu dans un souci d'hygiène.

En 2007, les Bonnes Pratiques de Préparation ont instauré la nécessité pour les locaux de préparation d'être « munis d'un sas d'accès permettant au personnel de revêtir la tenue de travail adéquate et de respecter les mesures d'hygiène en vigueur pour ce type de préparations » (9). Avec cette exigence nouvelle, toutes les Radiopharmacies existantes (qui n'avaient pas ce sas) se sont vues -ou se voient- contraintes à réaménager leurs locaux afin de créer ce sas d'accès. Les Bonnes Pratiques de Préparation précisent au chapitre 6 « Préparations de médicaments stériles » que les différentes portes d'un tel sas ne peuvent pas être ouvertes en même temps (9).

Dans le local de préparation:

- L'épaisseur des murs doit être équivalente à 15 cm de béton ordinaire (radioprotection) (28)
- Une serrure fermant à clé et un rappel automatique de fermeture de la porte du local doivent être présents (28)

- Des bondes d'évacuation des eaux doivent être au sol et être reliées aux cuves de décroissance* (28)
- Des éviers doivent être présents et être reliés aux cuves de décroissance (27).
- Des guichets transmuraux blindés sont recommandés entre cette pièce et:
 - le local de contrôle (9)
 - la salle d'administration du service de médecine nucléaire (9, 28),
 ceci afin de faciliter le transfert des MRP d'une pièce à une autre.

* Les cuves de décroissance permettent le stockage temporaire des déchets et effluents liquides de l'unité de médecine nucléaire afin de laisser décroître la radioactivité avant le rejet dans l'égout public.

2.4.2.2 Enceintes

Le local de préparation doit être équipé de plusieurs enceintes blindées. Chaque enceinte doit être :

- blindée de telle sorte que le débit de dose mesuré à 5 cm des parois soit inférieur à 25 $\mu\text{Sv/h}$ (28)
- munie de gants (28)
- ventilée en dépression, indépendamment du système de ventilation de la zone contrôlée, avec gaine d'évacuation indépendante et équipée de filtres (28)
- équipée d'un activimètre (28), dispositif permettant de mesurer l'activité de sources radioactives
- équipée de sas pour l'entrée du matériel et des produits (9) (à l'exception de(s) enceinte(s) de stockage).

Les enceintes blindées à prévoir pour équiper une Radiopharmacie sont :

- Une ou plusieurs enceintes réservées à la préparation et au stockage des radiopharmaceutiques à usage diagnostique (principalement MRP à base de technétium 99m) (28)
- Une ou plusieurs enceintes de stockage pour l'entreposage des sources radioactives, fermant à clé, dont au moins une est réfrigérée (27).
- Une enceinte spécifique pour les sources destinées à la thérapie (comme l'iode 131) (28).
- Une enceinte spécifique pour la préparation, le stockage et la mesure des sources éventuelles de fluor 18. Cette enceinte peut également être utilisée pour l'iode 131. Elle doit être équipée d'un activimètre adapté à la mesure de l'activité de sources de fluor 18 (28). Un système de préparation automatisé est fortement recommandé pour la manipulation de sources de fluor 18 ou d'émetteurs β^- utilisés en thérapie afin de réduire l'exposition des mains des opérateurs (28) : des enceintes comportant ce système automatisé existent sur le marché.

2.4.2.3 Pressions

Le local de préparation des MRP doit être placé en **dépression par rapport à l'environnement extérieur** (9). Cette règle présente au chapitre 9 « Préparations de médicaments radiopharmaceutiques » des Bonnes Pratiques de Préparation est l'opposée de celle imposée pour la préparation des médicaments stériles au chapitre 6 « Préparations de médicaments stériles » (surpression du local). On a vu que les dispositions du chapitre 6 s'appliquent à la Radiopharmacie sous réserve des dispositions spécifiques prévues par le chapitre 9 (*cf chapitre 2.1.1 de ce manuscrit*) donc il faut bien placer les locaux de préparation en dépression. L'objectif de la dépression est de garantir le confinement de la

radioactivité. Ici, on voit que les **mesures de radioprotection priment sur les mesures d'hygiène** relatives à la préparation de médicaments stériles.

Cette exigence de dépression est peu propice à une bonne maîtrise de la bio-contamination (15) et de la qualité particulière du local (qui est une zone d'atmosphère contrôlée). Aussi, les Bonnes Pratiques de Préparation imposent dans le paragraphe « Locaux de préparation des médicaments radiopharmaceutiques » : « des **écarts de pression entre les locaux et les sas** [...] afin de garantir une qualité microbiologique et particulière correspondant aux classes exigées et aux textes en vigueur en matière de radioprotection ». Les Bonnes Pratiques de Préparation ne précisent pas ces écarts mais recommandent de placer des indicateurs de pression reliés de préférence à un système d'alarme entre les pièces où des différences de pression sont nécessaires.

Ainsi :

- le local de préparation est en dépression par rapport à l'environnement extérieur
- une différence de pression doit exister entre ce local et son sas d'accès, et des indicateurs de pression – éventuellement reliés à un système d'alarme - doivent permettre de vérifier cet écart.

2.4.3 Le local de contrôle

Selon les Bonnes Pratiques de Préparation, « les contrôles des préparations radiopharmaceutiques sont réalisés dans un local spécifique situé dans la zone réglementée » (9). Les Bonnes Pratiques de Préparation constituent le seul texte imposant ce local de contrôle spécifique.

Elles recommandent également la présence d'un guichet transmurale entre ce local et le local de préparation pour le transfert des MRP. (9)

2.4.4 Le local de livraison

Ce local est spécifique pour la livraison des radiopharmaceutiques (28).

Ce local de livraison constitue un sas de réception (26) et doit :

- assurer la mise en sécurité des produits livrés lorsque la livraison a lieu en dehors des horaires d'ouverture de la Radiopharmacie (9)
- assurer la chaîne du froid (26)
- être sécurisé dans la mesure où il mène directement de l'extérieur vers l'intérieur de la zone contrôlée ; ainsi, selon la note de la DGSNR (28), le local de livraison :
 - doit prévenir la malveillance et l'intrusion
 - doit comporter un rappel automatique de fermeture des portes avec serrures fermant à clé
 - ne doit pas avoir de poignée sur la porte donnant sur l'extérieur.

2.4.5 Le local de stockage des déchets radioactifs

Selon les Bonnes Pratiques de Préparation, « les déchets radioactifs de la Radiopharmacie sont stockés en décroissance dans le local prévu à cet effet dans le plan de gestion des déchets radioactifs de l'établissement » (9).

Les exigences de la DGSNR (28) à respecter pour ce local sont les suivantes:

- les parois du local doivent être renforcées si besoin
- la porte du local doit comporter un rappel automatique de fermeture et une serrure fermant à clé
- le sol doit former une cuvette étanche (pour la rétention d'une fuite éventuelle de liquide) et être recouvert d'un revêtement décontaminable
- un extincteur doit être présent dans ce local.

Des exigences supplémentaires sont indiquées dans la circulaire n°2001-323 du 9 juillet 2001 relative à la gestion des effluents et des déchets d'activités de soins contaminés par des radionucléides (13). Ainsi, le local de stockage des déchets radioactifs du service de médecine nucléaire doit:

- être localisé de manière à limiter au maximum les temps de trajet pour le transport des déchets afin de réduire l'exposition du personnel
- être doté d'un point d'eau
- avoir une surface minimale de 20m²
- comporter une épaisseur de 15 cm de béton ordinaire pour les 6 faces du local (murs, plafond et plancher) afin d'assurer aux locaux adjacents une bonne protection radiologique
- être aménagé en zones différenciées en fonction de la nature des déchets stockés
- contenir un détecteur portatif adapté aux radioéléments stockés pour vérifier le débit de rayonnement externe.

3 Exemple pratique d'aménagement des locaux d'une Radiopharmacie

Nous verrons dans cette dernière partie l'exemple du réaménagement des locaux de la Radiopharmacie du Groupement Hospitalier Est des Hospices Civils de Lyon. Cette Radiopharmacie est un des services situé au Centre de Médecine Nucléaire. Ce Centre de Médecine Nucléaire va être entièrement restructuré et réaménagé à compter de l'année 2011.

3.1 Pourquoi réaménager les locaux du Centre de Médecine Nucléaire ?

3.1.1 Présentation du Centre de Médecine Nucléaire et de la Radiopharmacie

Le Centre de Médecine Nucléaire du Groupement Hospitalier Est comprend 4 services :

- le service de Radiopharmacie
- un service de thérapie (communément appelé « unité de soins ») où des patients atteints le plus souvent de pathologies thyroïdiennes sont hospitalisés pour recevoir un traitement par l'iode radioactif

- un service d'imagerie diagnostique où sont réalisées des scintigraphies (cardiaques, thyroïdiennes, pulmonaires, etc.)
- un service d'hormonologie.

Le Centre de Médecine Nucléaire a ouvert ses portes en 1974. Le bâtiment du Centre de Médecine Nucléaire comprend deux niveaux : le sous-sol et le rez-de-chaussée. La Radiopharmacie occupe l'aile nord du sous-sol, tandis que l'unité de soins et l'imagerie occupent le rez-de-chaussée.

→ **Voir Annexe 3 : Plans du Centre de Médecine Nucléaire actuel.**

La liaison entre la Radiopharmacie et les services cliniques à l'étage s'effectue par un monte-dose qui relie le local de préparation de la Radiopharmacie à la « salle d'injection » du rez-de-chaussée. C'est par ce monte-dose que les MRP sont transférés de la Radiopharmacie vers les services de médecine nucléaire.

3.1.2 Locaux actuels de la Radiopharmacie

L'ensemble des locaux actuels de la Radiopharmacie est classé en zone contrôlée et un digicode contrôle l'accès à l'ensemble de cette zone contrôlée. La Radiopharmacie comprend les pièces suivantes :

- Le local de préparation où l'on prépare, dispense et contrôle les médicaments radiopharmaceutiques

→ **Notons l'absence de local de contrôle spécifique**

- Le bureau administratif où l'on réceptionne les colis (trousses, générateurs, précurseurs, MRP prêts à l'emploi, etc.), où l'on effectue les commandes et où l'on gère les stocks

→ **Notons l'absence de local de livraison spécifique**

- Le local de stockage des déchets radioactifs ou « local déchets »
- Le local de recherche
- Les bureaux du radiopharmacien et de l'ingénieur chimiste du service d'hormonologie
- Les vestiaires hommes et femmes et les toilettes.

On trouve également, dans cette zone contrôlée à accès réglementé, deux pièces appartenant au service d'hormonologie. En effet, depuis la création du Centre de Médecine Nucléaire, la zone contrôlée à accès réglementé du sous-sol est partagée par ces deux services. Les locaux du service d'hormonologie présents dans la « zone Radiopharmacie » sont :

- Le laboratoire de marquage d'hormones. Un local classé en zone contrôlée est en effet nécessaire pour le service d'hormonologie. Cette pièce comprend un radiochromatographe utilisé par le personnel du service de Radiopharmacie pour effectuer certains contrôles de qualité des MRP.
- La laverie du service d'hormonologie.

→ **Voir Annexe 4 : Plan de la Radiopharmacie actuelle.**

3.1.3 Non conformités

3.1.3.1 Non conformités au Centre de Médecine Nucléaire

L'ASN a constaté lors d'un contrôle de l'ensemble du Centre de Médecine Nucléaire réalisé en novembre 2004 «de nombreuses insuffisances dans les conditions

d'aménagement et d'organisation du service » et a déclaré que des travaux de réaménagement étaient une « urgente priorité ».

De plus, l'inspecteur a considéré que « l'état actuel de l'installation ne saurait permettre d'envisager une augmentation des activités détenues ni même le développement de nouvelles techniques ». Le chef de service de médecine nucléaire souhaitant développer l'activité de son service d'imagerie en se dotant notamment d'une caméra TEP pour réaliser des scintigraphies au ^{18}F -FDG (fludésoxyglucose marqué au fluor 18), les travaux de réaménagement sont devenus indispensables.

3.1.3.2 Non conformités à la Radiopharmacie

La Radiopharmacie datant de 1974, elle n'est plus conforme à la réglementation actuelle et n'a pas été rénovée depuis sa construction.

Les revêtements de la Radiopharmacie sont très abîmés dans la totalité des pièces. Ils ne sont plus imperméables ni facilement décontaminables. De nombreux recoins existent, le nettoyage est donc délicat. Les sols ne remontent pas en plinthe et les angles de raccordement ne sont pas arrondis. Dans ces conditions, l'hygiène ne peut pas être garantie.

Les vestiaires de la Radiopharmacie devraient constituer un sas (« les vestiaires sont conçus et utilisés comme des sas en vue de fractionner physiquement les différentes phases de l'habillage et de diminuer la contamination microbienne et particulaire des vêtements protecteurs » (9)) ce qui n'est pas le cas actuellement pour deux raisons. D'une part, l'agencement des locaux n'impose pas de passer par eux pour entrer dans la zone

contrôlée (voir *Annexe 4 : Plan de la Radiopharmacie actuelle*). D'autre part, l'agencement du vestiaire ne crée pas de « trajet obligatoire respectant le principe de la « marche à l'avant » (33) nécessaire pour un sas : on entre et on sort du vestiaire par une seule et même porte ainsi on ne peut pas créer de zones chaude et froide.

Il n'y a pas de local de contrôle ni de local de livraison spécifiques. Les contrôles sont réalisés dans une enceinte dédiée située dans le local de préparation et en partie dans le local de marquage d'hormones du service d'hormonologie. La réception des radiopharmaceutiques est réalisée dans le bureau administratif qui est adjacent au local de préparation et ne comporte pas d'ouverture sur l'extérieur. La livraison en dehors des horaires d'ouverture n'est pas possible actuellement car le bureau administratif ne constitue pas un sas donnant sur l'extérieur et les portes du Centre de Médecine Nucléaire sont fermées en dehors des horaires d'ouverture.

Le local de préparation ne comprend pas le sas d'accès imposé depuis 2007 par les Bonnes Pratiques de Préparation.

Le local de préparation n'est pas maintenu en dépression, ce qui enfreint la réglementation. De même, l'ensemble de la zone contrôlée n'est pas maintenu en dépression par rapport à l'extérieur.

3.2 Les futurs locaux de la Radiopharmacie

3.2.1 Localisation

Les futurs locaux du Centre de Médecine Nucléaire seront maintenus dans le bâtiment actuel mais une grande restructuration devra être réalisée. Cette restructuration au sein d'un bâtiment existant entraîne des contraintes importantes, notamment de surface disponible et de disposition (le bâtiment a une forme carrée avec patio central).

Pendant les travaux, l'activité de thérapie sera interrompue pendant plusieurs mois et les patients orientés vers un autre Centre de Médecine Nucléaire de la région tandis que l'activité de diagnostic devra être maintenue. Ainsi, la Radiopharmacie devra poursuivre son activité de préparation de seringues injectables pour le service d'imagerie tout au long de cette période.

Afin de permettre le maintien de l'activité, les travaux de la future Radiopharmacie seront réalisés dans l'aile opposée aux locaux actuels, c'est-à-dire l'aile sud. Une fois les travaux achevés, la Radiopharmacie déménagera dans l'aile sud et occupera de façon définitive ses nouveaux locaux. Si l'on avait voulu maintenir la Radiopharmacie dans l'aile nord tout en poursuivant l'activité, il aurait fallu déménager deux fois : déménager de façon provisoire dans l'aile sud pour réintégrer ensuite les locaux neufs de l'aile nord. Heureusement, rien ne contraint la Radiopharmacie à rester dans l'aile nord d'autant que les locaux de médecine nucléaire au niveau supérieur sont également profondément

redécoupés et que le futur monte-dose de l'aile sud arrivera à l'étage dans la pièce de « récupération des doses » au sein du service d'imagerie et non loin du service de thérapie. Le seul bémol relatif à cette nouvelle localisation est l'éloignement entre l'aile sud et les cuves de décroissance.

3.2.2 Organisation générale

3.2.2.1 Pièces nécessaires et plans des futurs locaux

Dans la future Radiopharmacie, des locaux administratifs (bureau radiopharmacien, bureau attaché et bureau administratif) et des locaux techniques classés en zone contrôlée (sas-vestiaire, local de préparation avec sas d'accès, local de contrôle, local de livraison, local de stockage des déchets radioactifs) devront être aménagés. Devra également être présent en zone contrôlée le laboratoire de marquage d'hormones dans lequel seront toujours réalisés certains marquages par le service d'hormonologie. Le local de préparation sera situé au fond de la zone contrôlée pour répondre à l'exigence de l'arrêté du 30 octobre 1981 (27) selon laquelle les locaux doivent être hiérarchisés par activité décroissante.

Le plan des futurs locaux de la Radiopharmacie ainsi que le plan schématisant les équipements qui seront présents dans les principales pièces figurent en annexe :

→ ***Voir Annexe 5 : Plans de la future Radiopharmacie.***

3.2.2.2 Le circuit personnel

Le personnel passera la porte d'entrée de la Radiopharmacie grâce à un badge personnel d'accès à la Pharmacie à Usage Intérieur. Il accèdera ainsi au couloir de la zone administrative de la Radiopharmacie.

L'accès aux locaux techniques classés en zone contrôlée se fera par le sas-vestiaire qui donnera sur le couloir de la zone contrôlée desservant les locaux de livraison, de stockage des déchets, de marquage d'hormones et le sas d'accès commun aux locaux de préparation et de contrôle.

Lors du passage dans le sas-vestiaire, le personnel devra revêtir sa tenue de travail :

- blouse dédiée à la zone contrôlée
- sabots dédiés à la zone contrôlée.

Le personnel souhaitant entrer dans le local de préparation (qui est une zone d'atmosphère contrôlée) devra traverser le couloir de la zone contrôlée et emprunter le sas d'accès pour y revêtir la tenue de travail dédiée à la zone d'atmosphère contrôlée :

- sur-blouse fine (à mettre par-dessus la blouse de zone contrôlée)
- charlotte
- sabots dédiés à la zone d'atmosphère contrôlée ou sur-chausses (à mettre par-dessus les sabots de zone contrôlée).

3.2.2.3 Le circuit matière

Les radiopharmaceutiques réceptionnés au niveau du local de livraison seront sortis de leurs cartons, placés sur un chariot et transportés dans le couloir de la zone contrôlée jusqu'au sas d'accès aux locaux de préparation et de contrôle. En effet, « dans la mesure du possible les récipients et les produits susceptibles de libérer des particules ne sont pas introduits dans les zones d'atmosphère contrôlée» (9).

Ils seront ensuite acheminés du sas :

- vers le local de préparation pour les générateurs, précurseurs et MRP prêts à l'emploi
- vers le local de contrôle pour les trousseaux (stockées dans un réfrigérateur spécifique).

Le petit matériel livré (gants, seringues, etc.) nécessaire aux préparations radiopharmaceutiques sera également acheminé vers le local de contrôle pour y être stocké dans une armoire spécifique.

A la fin de la journée, les déchets radioactifs seront placés sur le chariot puis suivront le même trajet en sens inverse jusqu'au local déchet. Après un temps de décroissance suffisant, ils seront évacués dans le circuit classique des déchets non radioactifs.

3.2.3 Différentiels de pression entre les locaux

Nous avons vu que :

- les locaux de la zone contrôlée doivent être ventilés en dépression (13, 27, 28)
- le local de préparation doit être en dépression par rapport à l'environnement extérieur (9)
- un écart de pression doit être maintenu entre le local de préparation et son sas d'accès (9).

Rien n'est précisé concernant la différence de pression à maintenir entre le sas et le local de préparation dans le chapitre 9 « Préparations de médicaments radiopharmaceutiques » des Bonnes Pratiques de Préparation. La question qui se pose est : le sas doit-il être en surpression ou en dépression par rapport au local de préparation ? La littérature à ce sujet n'est pas tranchée, certains articles préconisent une dépression du sas par rapport au local de préparation (3), mais la plupart préconisent une surpression (34, 35, 36, 37). La dépression du sas est plutôt favorable à l'hygiène du local de préparation (38), tandis que la surpression du sas est plutôt favorable à la radioprotection de l'environnement extérieur au local.

Dans la zone contrôlée, les possibilités d'écarts de pression jouent sur la différence entre les pressions :

- du local de préparation et de son sas d'accès
- du sas d'accès et du couloir de la zone contrôlée,

en sachant que le local de préparation sera en dépression par rapport au couloir de la zone contrôlée dans un souci de radioprotection.

Plusieurs cas sont possibles pour les écarts de pression. On s'intéresse ici simplement aux différences de pressions relatives. Les signes suivants représentent des pressions exposées ici dans l'ordre croissant : --- < -- < - < + .

Figure n°5. Les différents écarts de pressions possibles entre les locaux.

	Zone administrative	Couloir de zone contrôlée	Sas d'accès	Local de préparation
Cas n°1	Patm	-	---	--
Cas n°2	Patm	-	+	--
Cas n°3	Patm	-	--	---

Patm = Pression atmosphérique

Les flèches montrent la direction prise par l'air (particules, micro-organismes, radioactivité volatile éventuelle) lorsque la cloison est ouverte. Lorsque la flèche est pleine, le différentiel de pression entre les pièces est favorable à la radioprotection (l'air se dirige vers le local de préparation, empêchant la radioactivité volatile éventuelle de contaminer l'environnement extérieur). Lorsque la flèche est vide, le différentiel de pression va dans le sens de l'hygiène (l'air se dirige vers l'extérieur, éloignant particules et micro-organismes du local de préparation).

On constate que dans les cas n°1 et 2, la conception des différentiels de pression favorise à la fois la radioprotection et l'hygiène, alors que dans le cas n°3, les différentiels de pression favorisent uniquement la radioprotection.

→ Dans le cas n°1, la radioactivité volatile, les micro-organismes et les particules ont tendance à se concentrer dans le sas.

→ Dans les cas n°2 et 3, radioactivité volatile, micro-organismes et particules se concentrent dans le local de préparation.

A la Radiopharmacie du Groupement Hospitalier Est, le cas n°1 a été choisi car c'est celui qui est le plus favorable à l'hygiène du local de préparation : le sas étant en dépression par rapport au local de préparation, les particules et micro-organismes tendent à se concentrer dans le sas et non dans le local de préparation.

Des indicateurs de pression seront placés entre les pièces pour s'assurer du maintien de bons différentiels de pression.

3.3 L'aménagement des futurs locaux de la zone contrôlée

La ventilation en dépression des locaux de la zone contrôlée permettra d'assurer 10 renouvellements horaires de l'air dans le local de préparation et 5 renouvellements horaires de l'air dans les autres locaux, conformément à la réglementation de radioprotection.

Les revêtements de la zone contrôlée seront conformes à toutes les exigences réglementaires vues au *chapitre 2.3.4 Caractéristiques des locaux de la zone contrôlée* de ce manuscrit.

Des interphones ou éventuellement des téléphones à option interphonie seront placés dans les principales pièces de la zone contrôlée pour permettre la communication au sein de la Radiopharmacie et avec les services de médecine nucléaire de l'étage. Des cadres vitrés seront placés entre les différents locaux afin de permettre une communication visuelle, et donc une action rapide en cas d'incident.

Un plan schématisant les équipements qui seront présents dans les principales pièces de la zone contrôlée figure à l'*Annexe 5 : Plans de la future Radiopharmacie*.

3.3.1 L'aménagement des sas-vestiaires à l'entrée de la zone contrôlée

Les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière indiquent que « les sanitaires, vestiaires [...] sont prévus en conformité avec le code du travail » (26). Le Code du Travail précise dans une sous-section « vestiaires collectifs » que: « dans les établissements employant un personnel mixte, des installations séparées sont prévues pour les travailleurs masculins et féminins » (39). Deux vestiaires (un par genre) seront donc créés dans la future Radiopharmacie.

Ces sas-vestiaires permettront l'accès aux locaux techniques de la Radiopharmacie classés en zone contrôlée : le trèfle normalisé sera placé sur les portes de ces pièces.

Chaque sas-vestiaire permettra au personnel de revêtir la tenue de travail dédiée à la zone contrôlée et comprendra 2 zones :

- une zone froide (du côté de la zone administrative)
- une zone chaude (du côté de la zone réglementée),

dont la séparation physique sera matérialisée par un banc de passage, préconisé par l'Association pour la prévention et l'étude de la contamination (ASPEC) (33) pour les sas. Ce banc abritera des casiers pour le rangement des chaussures. Il sera escamotable pour permettre le passage du chariot de ménage de la zone contrôlée.

La zone froide des sas comportera notamment :

- des armoires destinées au stockage des vêtements et effets personnels. Ces armoires individuelles devront permettre de suspendre 2 vêtements de ville et être munies de serrures ou de cadenas (40)

- une penderie abritant les vêtements de travail, placée à proximité du banc de passage
- un panier destiné à contenir les vêtements de travail sales.

La zone chaude des sas contiendra :

- un lavabo pour respecter la note de la DGSNR (28). Ce lavabo sera destiné au lavage des mains non contaminées (34) et son robinet sera à commande non manuelle
- une douche fermée pour respecter la réglementation de radioprotection (18, 27, 28, 29)
- un sanitaire.

Les sas-vestiaires donneront sur le couloir de la zone contrôlée dans lequel seront placés :

- une « borne dosimétrique », appareil dont le rôle est de relever les informations contenues dans les dosimètres opérationnels du personnel et de les stocker. Les préparateurs doivent activer leurs dosimètres dans la borne chaque matin, puis, après leur journée de travail, les déposer dans la borne pour que l'exposition externe au niveau du corps entier soit relevée.
- un « contaminomètre main-pieds », qui détecte une contamination radioactive éventuelle sur la zone mains-pieds. Le personnel doit vérifier sa non-contamination à chaque fois qu'il quitte la zone contrôlée. Ce contaminomètre devrait être situé, selon la réglementation, du côté « chaud » du sas-vestiaire de zone contrôlée mais compte tenu de la présence de 2 vestiaires distincts (femmes et hommes), l'appareil sera placé dans le couloir de la zone contrôlée, au plus près des sas-vestiaires.

3.3.2 L'aménagement du sas d'accès aux locaux de préparation et de contrôle

Ce sas, imposé par les Bonnes Pratiques de Préparation pour l'accès aux locaux de préparation, desservira à la fois les locaux de préparation et de contrôle dans la future Radiopharmacie.

L'aménagement du sas d'accès au local de préparation n'est pas décrit dans les Bonnes Pratiques de Préparation (9) qui précisent simplement que:

- ce sas doit permettre de « respecter les mesures d'hygiène »
 - Un point d'eau pour le lavage des mains avant l'entrée dans le local de préparation sera installé, comme recommandé dans une publication récente (34). Le robinet sera alors à commande non manuelle.
- « les différentes portes d'un sas ne peuvent pas être ouvertes en même temps »
 - Les portes du sas seront asservies. L'ouverture de ces portes sera automatique : les préparateurs n'auront pas à toucher de poignée de porte, ce qui évitera la contamination radioactive (radioprotection) et microbienne (hygiène).

Ce sas permettra au personnel de revêtir la tenue de travail nécessaire pour travailler en zone d'atmosphère contrôlée (*cf chapitre 3.2.2.2 Le circuit personnel de ce manuscrit*). Les vêtements requis pour une classe D sont précisés dans les Bonnes Pratiques de Préparation au chapitre « Préparations de médicaments stériles » (9) et comprennent un vêtement protecteur normal, des chaussures ou couvres-chaussures adaptés, une charlotte et un cache-barbe le cas échéant.

La zone froide du sas comprendra les équipements suivants:

- un meuble de rangement pour stocker les surblouses à usage unique, les charlottes et les surchausses.
- des patères pour déposer les surblouses de travail lavables dédiées à la zone d'atmosphère contrôlée.
- un interphone ou éventuellement un téléphone à option interphonie pour permettre la communication avec les autres locaux, et notamment le local de préparation

La zone chaude du sas comprendra les équipements suivants:

- un lavabo pour le lavage des mains avec un robinet à commande non manuelle
- un miroir permettant la vérification du port correct de la tenue de travail comme préconisé par l'ASPEC (33).

La création d'un sas matière n'a pas pu être envisageable pour un problème de place, aussi, le sas d'accès aux locaux de préparation et de contrôle servira à la fois de sas matière et de sas personnel. Le sas doit donc être suffisamment grand pour permettre le passage du chariot de transport des radiopharmaceutiques (*cf chapitre 3.2.2.3 Le circuit matière*) (les 3 portes du sas doivent pouvoir être fermées lorsque le chariot et le préparateur sont dans le sas). Le passage du chariot et l'espace réduit dans ce sas empêchent une séparation des deux zones du sas par un banc de passage :

→ la séparation entre zones chaude et froide sera matérialisée par un simple marquage au sol.

Rappelons que la ventilation de ce local assurera une dépression relative par rapport au couloir de la zone contrôlée et au local de préparation (cf cas n°1 au **chapitre 3.2.3 Différentiels de pression entre les locaux** de ce manuscrit).

3.3.3 L'aménagement du local de préparation

Plusieurs enceintes seront placées dans la pièce :

- une enceinte dédiée à la manipulation du technétium 99m (^{99m}Tc) et du thallium 201 (^{201}Tl). Celle-ci sera renouvelée lors de l'emménagement dans les nouveaux locaux et sera pourvue d'un flux laminaire
- une enceinte dédiée à la manipulation de l'iode 131 (^{131}I) (diagnostic et thérapie), de l'iode 123 (^{123}I) (diagnostic) et de l'indium 111 (^{111}In) (diagnostic et thérapie)
- une enceinte de stockage des sources radioactives (sources utilisées pour la thérapie comme l'iode 131) fermant à clé.

Il est prévu un emplacement pour une future enceinte de préparation automatisée des seringues de fludésoxyglucose (sources de fluor 18) en bout de pièce pour avoir la plus haute activité le plus loin possible de la porte d'entrée. L'acquisition d'une telle enceinte ne sera possible qu'après les travaux, lorsque le service de médecine nucléaire sera aux normes, aura obtenu l'autorisation de détenir du ^{18}F -FDG (fludésoxyglucose marqué au fluor 18) et fait l'acquisition d'une caméra TEP.

Ce local comprendra, outre les enceintes blindées :

- un monte-dose permettant le transfert des MRP vers la salle d'administration du service d'imagerie de l'étage (le « guichet transmurale » des Bonnes Pratiques de Préparation (9))

→ **Voir Annexe 1 : La préparation d'un médicament radiopharmaceutique : illustration par quelques photographies** (Photographie d'un monte-dose)

- un guichet transmurale reliant ce local au local de contrôle pour transférer les MRP pour les contrôles de qualité

- un interphone ou éventuellement un téléphone à option interphonie facilitant la communication avec les autres pièces de la Radiopharmacie et les services d'imagerie et de thérapie

- un évier relié aux cuves de décroissance (voir plus loin), avec un robinet à commande non manuelle

- un bureau pour la gestion de la traçabilité des médicaments dérivés du sang

- une pailasse

- un chariot contenant le petit matériel nécessaire aux préparations (seringues, aiguilles, flacons d'élution, compresses, gants, etc.)

- un système de ventilation permettant de maintenir la pièce en dépression absolue mais en surpression relative par rapport au sas d'accès et assurant 10 renouvellements horaires de l'air

- un rappel automatique de fermeture et une serrure fermant à clé sur la porte du local.

Dans un souci d'hygiène, il est nécessaire de limiter au maximum la quantité de matériel présent dans ce local : ainsi, le réfrigérateur de stockage des trousseaux et l'armoire de stockage du petit matériel de préparation ne seront pas placés dans le local de préparation mais dans le local de contrôle.

Pour respecter l'arrêté du 30 octobre 1981 (27), un évier relié aux cuves de décroissance sera installé dans ce local. Pourtant, de nombreuses publications recommandent, au contraire, de proscrire les éviers en salle de préparation (32, 34, 36, 41, 42). En effet, les points d'eau sont sources de contamination microbiologique. La solution suggérée dans certaines publications (34, 41) est de placer les éviers reliés aux cuves en dehors de ce local mais à proximité immédiate : il aurait ainsi été envisageable de placer ces éviers dans le local de contrôle. Néanmoins, cette possibilité a été écartée car il est important de pouvoir rapidement se décontaminer les mains en cas de besoin et sortir du local pour le faire signifie augmenter la durée du contact avec la source.

La bonde d'évacuation reliée aux cuves de décroissance imposée dans la note de la DGSNR (28) est incompatible avec une bonne hygiène du local. Cette bonde est jugée inutile par certains auteurs (34), en effet les volumes de liquides radioactifs manipulés sont restreints en médecine nucléaire et les mesures de sécurité recommandées en cas de dissémination consistent à absorber les liquides dans du papier absorbant ou du tissu. Pour cette raison, cette bonde ne sera pas placée dans le local de préparation mais dans le couloir de la zone contrôlée où l'hygiène revêt une importance moins capitale, compromis qui a déjà été réalisé dans d'autres Radiopharmacies.

3.3.4 L'aménagement du local de contrôle

Les équipements à prévoir pour le local de contrôle ne sont pas précisés dans les Bonnes Pratiques de Préparation (seul texte imposant un local de contrôle spécifique), à l'exception du guichet transmurale reliant cette pièce au local de préparation. Ce local sera équipé avec le matériel suivant :

- une enceinte blindée pour effectuer les contrôles contenant notamment:
 - du matériel de chromatographie (tubes, colonnes, plaques)
 - du papier-pH
- un radiochromatographe (contrôle de la pureté radiochimique)
- un spectromètre γ (identification du radionucléide / contrôle de la pureté radionucléidique)
- une étuve pour effectuer les contrôles bactériologiques
- un bureau
- une armoire de stockage du petit matériel (seringues et aiguilles à usage unique, flacons d'élution, compresses, etc.) nécessaire pour le local de préparation
- un réfrigérateur pour le stockage des trousses
- une paillasse, notamment pour les activités de recherche.

L'ancienne Radiopharmacie comprenait un local dédié à la recherche qui était peu utilisé. Dorénavant, les travaux de recherche seront réalisés dans le local de contrôle qui sera ainsi plus grand et pourra abriter tout le matériel nécessaire.

3.3.5 L'aménagement du local de livraison

Ce local sera la seule partie de la zone contrôlée accessible aux livreurs, comme recommandé par le Référentiel de Radiopharmacie (31).

Le local comprendra :

- un réfrigérateur nécessaire pour assurer la chaîne du froid lorsque la livraison a lieu en dehors des horaires d'ouverture de la Radiopharmacie.
- un meuble ou un bureau pour déposer les cartons livrés
- un chariot pour le transport des radiopharmaceutiques jusqu'aux locaux de préparation et de contrôle
- des portes comportant des rappels automatiques de fermeture et des serrures fermant à clé. La porte donnant sur l'extérieur ne comportera pas de poignée pour respecter la note de la DGSNR et sécuriser le local.

3.3.6 L'aménagement du local de stockage des déchets radioactifs

Le local de stockage des déchets sera sécurisé par la mise en place d'un rappel automatique de fermeture et d'une serrure fermant à clé sur la porte du local.

Ce local comprendra :

- plusieurs étagères permettant de regrouper les déchets de même nature dans des zones spécifiques
- un extincteur

-un détecteur portatif de radioactivité (permettant, avant l'élimination d'un déchet dans le circuit classique des déchets non-radioactifs, de s'assurer que la radioactivité a suffisamment décru).

3.4 Conséquences du nouvel aménagement des locaux

3.4.1 Organisation du travail et difficultés

La nouvelle organisation des locaux de la Radiopharmacie va entraîner des modifications des habitudes de travail qui seront contraignantes pour le personnel.

3.4.1.1 Difficultés liées à l'organisation générale des locaux

La nouvelle organisation des locaux va entraîner un allongement des temps de déplacement, dû principalement à la création du sas d'accès au local de préparation (imposé par les Bonnes Pratiques de Préparation).

Le nouveau circuit personnel a été décrit précédemment (*cf chapitre 3.2.2.2 Le circuit personnel*) : la traversée des couloirs, l'entrée dans les sas et les phases d'habillage seront consommatrices de temps pour le personnel.

De même, le circuit matière décrit précédemment (*cf chapitre 3.2.2.3 Le circuit matière*) entraînera des temps de déplacement importants et ainsi une promiscuité relativement longue entre l'opérateur et les sources radioactives (problème de radioprotection) lors du transport des radiopharmaceutiques.

Enfin, la nouvelle conception des locaux entraînera un isolement du préparateur dans le local de préparation puisque ce local sera éloigné des bureaux de la zone administrative. Le local de préparation comprendra donc nécessairement un interphone ou éventuellement un téléphone à option interphonie, permettant de communiquer facilement avec l'extérieur du local notamment en cas d'incident.

3.4.1.2 Difficultés liées à l'éloignement entre le local de préparation et le bureau administratif

Actuellement, deux préparateurs travaillent à la Radiopharmacie : chaque semaine leur rôle change, l'un est affecté au bureau administratif pendant que l'autre prépare les seringues dans le local de préparation. Le premier vient très régulièrement en soutien du second lorsque l'activité s'intensifie au cours de la journée de travail. Ainsi, les allées et venues sont fréquentes entre le bureau et le local de préparation qui sont actuellement des locaux adjacents.

Avec les nouveaux locaux, le bureau administratif et le local de préparation seront très éloignés (puisque l'un sera situé en zone administrative et l'autre en zone contrôlée). Le passage de l'un à l'autre nécessitera la traversée de 2 couloirs ainsi que le passage par 2 sas avec habillage ou déshabillage.

Une nouvelle organisation de travail devra donc être trouvée pour limiter les déplacements. Une solution possible serait de prévoir :

- pour les plages horaires connues pour être creuses du point de vue de la demande de radiopharmaceutiques par les services cliniques : une affectation

exclusive du premier préparateur aux activités administratives et du second à l'activité de préparation des MRP.

- pour les plages horaires connues pour être denses : une affectation exclusive des 2 préparateurs aux activités de préparation et de contrôle qualité des MRP. Les deux préparateurs pourront alors travailler ensemble dans la zone contrôlée où l'un sera dans le local de préparation et l'autre dans le local de contrôle.

Le problème reste entier dans le cas où un préparateur est absent : actuellement, le préparateur restant prépare les radiopharmaceutiques et se rend dans le bureau pour gérer l'administratif lorsqu'un instant calme se présente et retourne rapidement dans le local de préparation dès qu'un radiopharmaceutique est prescrit pour réaliser la mise en seringue. Avec la nouvelle organisation des locaux, si le préparateur est dans le bureau administratif et qu'un MRP est prescrit à l'étage, le préparateur ne pourra pas se rendre rapidement dans le local de préparation (traversée des couloirs et 2 phases d'habillage dans les sas). Pour cette raison, un préparateur travaillant régulièrement dans un autre service de la Pharmacie à Usage Intérieur du Groupement Hospitalier Est a été formé à la préparation des MRP et pourra ainsi assurer des remplacements ponctuels à la Radiopharmacie.

3.4.1.3 Difficultés liées à la répartition du matériel dans les locaux

Afin de désencombrer le local de préparation et de favoriser ainsi l'hygiène de ce local, le réfrigérateur de stockage des trousse et l'armoire de stockage du petit matériel nécessaire pour la préparation des MRP seront placés dans le local de contrôle. Ainsi, outre la réalisation de contrôles de qualité, les préparateurs devront venir régulièrement dans le local de contrôle pour :

- approvisionner le chariot de petit matériel (habituellement placé à proximité des enceintes du local de préparation pour que les préparateurs aient à portée de main le matériel nécessaire aux préparations de MRP) et le transporter via le sas vers le local de préparation
- prendre les trousseaux dont ils ont besoin dans le réfrigérateur dédié et les transférer vers le local de préparation.

3.4.2 Intérêts du réaménagement : l'hygiène et la radioprotection

La séparation, désormais claire, entre la zone administrative et la zone contrôlée permettra un meilleur confinement de la radioactivité dans la zone contrôlée et donc une meilleure radioprotection de la zone administrative et, par extension, de l'environnement extérieur.

Le sas-vestiaire de la zone contrôlée marquera la séparation zone administrative - zone contrôlée et assurera ainsi la radioprotection de l'environnement extérieur. Il constituera une première barrière à la contamination microbienne et particulaire de la zone contrôlée.

Le sas d'accès au local de préparation permettra d'une part le confinement de la radioactivité dans le local de préparation, et d'autre part, la réduction du risque de contamination microbienne et particulaire du local. La présence de portes à ouverture automatique (non manuelle) sera favorable à l'hygiène et à la radioprotection. La nécessité de revêtir dans ce sas une tenue de travail réservée à la zone d'atmosphère contrôlée sera un élément fondamental pour garantir l'hygiène dans le local. La dépression de ce sas par rapport au local de préparation sera favorable à l'hygiène puisque

lors de l'ouverture de la porte, les flux d'air iront du local de préparation vers le sas, empêchant l'entrée de particules et de micro-organismes dans le local de préparation. La dépression de ce sas par rapport au couloir de la zone contrôlée permettra la radioprotection du reste de la zone contrôlée puisque, si la porte est ouverte, les flux d'air empêcheront la radioactivité volatile éventuelle de quitter le sas.

La création d'un local de livraison donnant sur l'extérieur par une porte évitera le passage des radiopharmaceutiques par la zone administrative, favorisant la radioprotection de ces locaux (et permettant par ailleurs les livraisons en dehors des horaires d'ouverture). Par contre, l'éloignement entre ce local de livraison et le local de préparation est défavorable à la radioprotection (de même pour le local de stockage des déchets) : l'exposition du préparateur lors du transport des radiopharmaceutiques sera plus longue. Néanmoins, l'utilisation d'un chariot pour le transport permettra de maintenir une distance entre le personnel et les radiopharmaceutiques.

C O N C L U S I O N S

THESE SOUTENUE PAR : Mlle COURANT Hélène

Nous avons présenté ici une synthèse de la réglementation applicable pour l'aménagement des locaux d'une Radiopharmacie et décrit un exemple pratique d'aménagement à la Radiopharmacie du Centre de Médecine Nucléaire du Groupement Hospitalier Est des Hospices Civils de Lyon.

L'analyse des réglementations est un travail préliminaire indispensable à tous travaux de réaménagement d'une Radiopharmacie. Cette analyse est complexe puisqu'elle nécessite de répertorier, de façon exhaustive, les nombreux textes opposables aux niveaux pharmaceutique, de radioprotection et du droit du travail.

La plupart des textes ne sont pas spécifiques à la Radiopharmacie : certains concernent l'unité de médecine nucléaire dans son ensemble, d'autres l'ensemble des locaux de préparation de médicaments stériles, etc. La synthèse des textes est délicate puisque certaines réglementations sont contradictoires et qu'il faut déterminer dans ce cas, laquelle des exigences doit être respectée. Lorsque la réglementation est floue, il semble judicieux de rechercher des articles de périodique proposant des solutions pratiques, ou à défaut, d'utiliser cette « liberté » pour faire ses propres choix d'aménagements.

Il ressort de ce travail que l'aménagement des locaux d'une Radiopharmacie est très encadré puisque les exigences réglementaires sont nombreuses. Pour autant, le respect

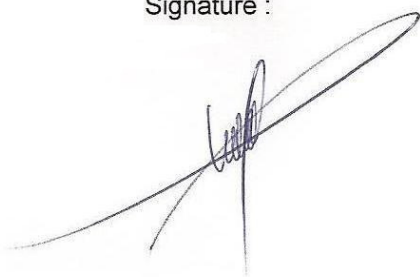
de la réglementation actuelle reste parfaitement réalisable puisque nous avons réussi à concevoir des plans conformes à toutes les exigences pour la nouvelle Radiopharmacie du Groupement Hospitalier Est.

Les nouvelles exigences pharmaceutiques -imposant notamment la création d'un sas d'accès au local de préparation- sont le résultat d'une prise de conscience du fait que l'hygiène est toute aussi importante que la radioprotection dans une Radiopharmacie. Ces nouvelles contraintes modifient de façon importante les conditions de travail du personnel : par exemple, nécessité de traverser deux sas et de revêtir un double habillage pour se rendre dans le local de préparation des médicaments radiopharmaceutiques.

Il faut bien avoir à l'esprit que la finalité des contraintes imposées pour l'aménagement des locaux de la Radiopharmacie est la santé du patient.

Le Président de la thèse,
Nom : *DECHAUD H.*

Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **20 SEP. 2010**
Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,



Professeur F. LOCHER



Références bibliographiques

- (1) Loi n°92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament (J.O. 11 décembre 1992).
- (2) Article L.5121-1 du Code de la Santé Publique.
- (3) De Beco V, Bellanger L, Darsin-Bettinger D, Felice K, Oliary J, Rizzo-Padoin N et al. Qu'est-ce que la Radiopharmacie ? [CD-rom]. PR éditions ; 2003.
- (4) De Beco V, Félice K, Rizzo-Padoin N. La Radiopharmacie : quelques réponses aux questions que vous vous posez. Dialog Hôpital. 2007, 5 : 6-10.
<http://www.snrph.org/IMG/File/Dialog-radiopharmacie-aout2007.pdf>, consulté le 6 octobre 2010.
- (5) Aupée O, Rizzo-Padoin N, Le Garlantezec P, Bohand X, Foehrenbach H, Laroche P. Aspects pratiques de radioprotection en Radiopharmacie. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement. 2009; 70 (4): 385-394.
- (6) Dumont A, Rizzo-Padoin N, Jourdain JR, Scherrmann JM. Exercice de la Radiopharmacie: spécificités et particularités. Journal de Pharmacie Clinique. 2000 ; 19 (2) : 137-142.
- (7) Médicaments radiopharmaceutiques : utilisation pratique. 2^{ème} éd. Dossier du C.N.H.I.M. ; 2005, tome XXVI 4-5.

- (8) Article annexe 13-7 du Code de la santé publique. Annexe de la première partie définitions des termes utilisés en matière de protection contre les rayonnements ionisants.
- (9) Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports. Bonnes pratiques de préparations. Bulletin officiel n° 2007/7 bis, fascicule spécial ; 2007.
- (10) Article R.5126-8 du Code de la Santé Publique.
- (11) Article L.4211-1 du Code de la Santé Publique.
- (12) Article R.5126-9 du Code de la Santé Publique.
- (13) Direction Générale de la santé. Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Circulaire DGS/SD7D/DHOS/E4 n° 2001-323 du 9 juillet 2001 relative à la gestion des effluents et des déchets d'activités de soins contaminés par des radionucléides. (Texte non paru au J.O.)
- (14) Zimmermann R. La médecine nucléaire : La radioactivité au service du diagnostic et de la thérapie. EDP sciences ; 2006.
- (15) Maia S, Nicol B, Rouleau A, Guilloteau D, Van der mee-marquet N. Contamination microbiologique en Radiopharmacie : problématiques et mise en œuvre de contrôle dans le cadre d'une démarche qualité. Pharm Hosp. 2008 ; 43 (172) :11-17.
- (16) Delacroix D, Guerre JP, Leblanc P. Guide pratique Radionucléides et radioprotection. EDP Sciences, Commissariat à l'énergie atomique ; 2006.
- (17) Article L.1333-1 du Code de la Santé Publique.
- (18) Médecine nucléaire: Diagnostic *in vivo* hors TEP. Institut National de Recherche et de Sécurité. 2006, ED 4238.

[http://www.inrs.fr/INRS-PUB/inrs01.nsf/inrs01_catalog_view_view/BE7584539D759A55C12571EF002638AC/\\$FILE/ed4238.pdf](http://www.inrs.fr/INRS-PUB/inrs01.nsf/inrs01_catalog_view_view/BE7584539D759A55C12571EF002638AC/$FILE/ed4238.pdf) , consulté le 6 octobre 2010.

- (19) Article R.4451-44 du Code du Travail.
- (20) Article R.4451-18 du Code du Travail.
- (21) Article R.4451-62 du Code du Travail.
- (22) Article R.4451-67 du Code du Travail.
- (23) Article R.4451-12 du Code du Travail.
- (24) Article R.4451-13 du Code du Travail.
- (25) Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Ministère de la santé et des sports. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel n° 2009/9 bis Fascicule spécial ; 2009.
- (26) Ministère de l'emploi et de la solidarité. Ministère délégué à la santé. Bonnes pratiques de Pharmacie Hospitalière. 1^{ère} éd. 2001.
- (27) Arrêté du 30 octobre 1981 relatif aux conditions d'emploi des radioéléments artificiels utilisés en sources non scellées à des fins médicales (J.O. 29 novembre 1981).
- (28) Direction générale de la sûreté nucléaire et de la radioprotection. Note d'information (annexée à la lettre DGSNR/SD9/0921). Rappel des principales dispositions réglementaires de radioprotection applicables en médecine nucléaire et en biologie médicale. 2005.
http://www.parhtage.sante.fr/regions/rha/asn/reglementation_rp/annexmn2005.pdf, consulté le 6 octobre 2010.

- (29) Arrêté du 15 mai 2006 relatif aux conditions de délimitation et de signalisation des zones surveillées et contrôlées et des zones spécialement réglementées ou interdites compte tenu de l'exposition aux rayonnements ionisants, ainsi qu'aux règles d'hygiène, de sécurité et d'entretien qui y sont imposées (J.O. 15 juin 2006).
- (30) Décret n°2003-296 du 31 mars 2003 relatif à la protection des travailleurs contre les dangers des rayonnements ionisants (J.O. 2 avril 2003).
- (31) Référentiel de Radiopharmacie. Société Française de Pharmacie Clinique ; 2000.
- (32) European Association of Nuclear Medicine Radiopharmacy Committee. Guidelines on current good radiopharmacy practice (cGRPP) in the preparation of radiopharmaceuticals.
http://www.eanm.org/scientific_info/guidelines/gl_radioph_cgrpp.pdf, consulté le 6 octobre 2010.
- (33) Association pour la prévention et l'étude de la contamination. Conception, réalisation et utilisation des SAS pour salles propres et environnements maîtrisés apparentés. Aspec ; 2006.
- (34) Biechlin ML, Léger S, Vial F, Desruet MD. How to combine hygiene and radiation protection for radiopharmaceuticals preparation ? Analysis in France and propositions. Nucl Med Commun. 2007 ; 28 (11) : 876-878.
- (35) Duez S, Pons-Kerjean N, Paycha F, Callanquin M. Mise en œuvre des procédures d'hygiène et de contrôles physiques et microbiologiques d'environnement au sein d'une unité de Radiopharmacie. Annales Pharmaceutiques Françaises. 2009 ; 67 (6) : 419-426.
- (36) Biechlin ML, Desruet MD, Leger S, Vial F. Préparation des médicaments radiopharmaceutiques : peut-on répondre à la double réglementation : préparation de médicaments stériles / manipulation de radionucléides ? In : Congrès du SNPHPU. 1^{ères} rencontres convergence santé hôpital. 2006 Sept 13-15 ; Strasbourg, France.

<http://www.snphpu.com/infos.asp?InNum=In00001081&ThNum=Th000000060>,
consulté le 6 octobre 2010.

- (37) Jegouzo A. Le point de vue de l'ASN. Application des bonnes pratiques de préparation des médicaments radiopharmaceutiques. In : Rencontres APRAMEN. 2008 Feb 12 ; Val-de-Grâce, Paris, France.
http://www.apramen.org/Reunion2008b/Fevrier2008/APRAMEN_Radiopharmacie_fev2008_P2.pdf, consulté le 6 octobre 2010.
- (38) Monier A. Mise en place d'un système de gestion de l'hygiène et de la décontamination radioactive au sein de la Radiopharmacie du CHU de Saint Etienne. Th D Pharm, Lyon 1; 2005.
- (39) Article R.4228-5 du Code du Travail.
- (40) Article R.4228-6 du Code du Travail.
- (41) International Atomic Energy Agency. Nuclear Medicine Resources Manual. Vienna: IAEA; 2006.
- (42) International Atomic Energy Agency. Facilities. In : Operational Guidance on Hospital Radiopharmacy: a safe and effective approach. Vienna: IAEA; 2008.

Annexes

Liste des annexes

Annexe 1 : La préparation d'un médicament radiopharmaceutique : illustration par quelques photographies

Annexe 2 : Matériel de radioprotection en Radiopharmacie : quelques photographies

Annexe 3 : Plans du Centre de Médecine Nucléaire actuel

Annexe 4 : Plan de la Radiopharmacie actuelle

Annexe 5 : Plans de la future Radiopharmacie

Annexe 1 : La préparation d'un médicament radiopharmaceutique : illustration par quelques photographies

Générateur



Trousse



Préparation d'une seringue de médicament radiopharmaceutique puis étiquetage



**Monte-dose reliant le local de
préparation à la salle d'administration**



**Dépôt de la valisette contenant la
seringue dans le monte-dose**



Dosimétrie : Dosimètre opérationnel ... et dosimètre passif



Annexe 2 : Matériel de radioprotection en Radiopharmacie : quelques photographies

Enceinte blindée pour la préparation des médicaments radiopharmaceutiques



Enceinte blindée de contrôle qualité et poubelle blindée



Tablier plombé



Valisettes plombées

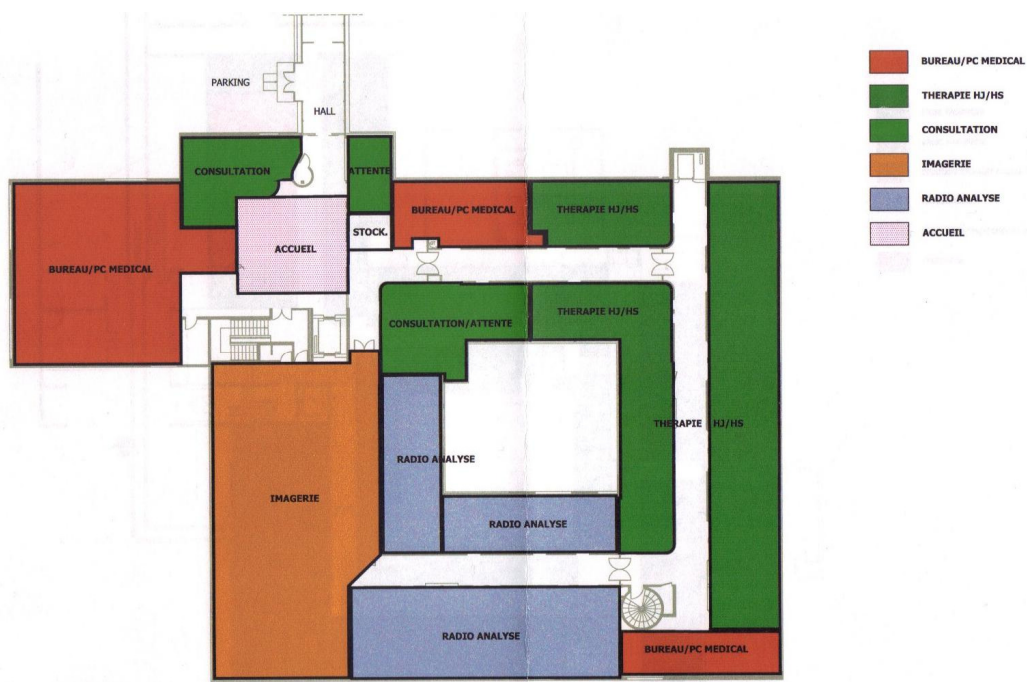


Protèges-flacons plombés



Annexe 3 : Plans du Centre de Médecine Nucléaire actuel

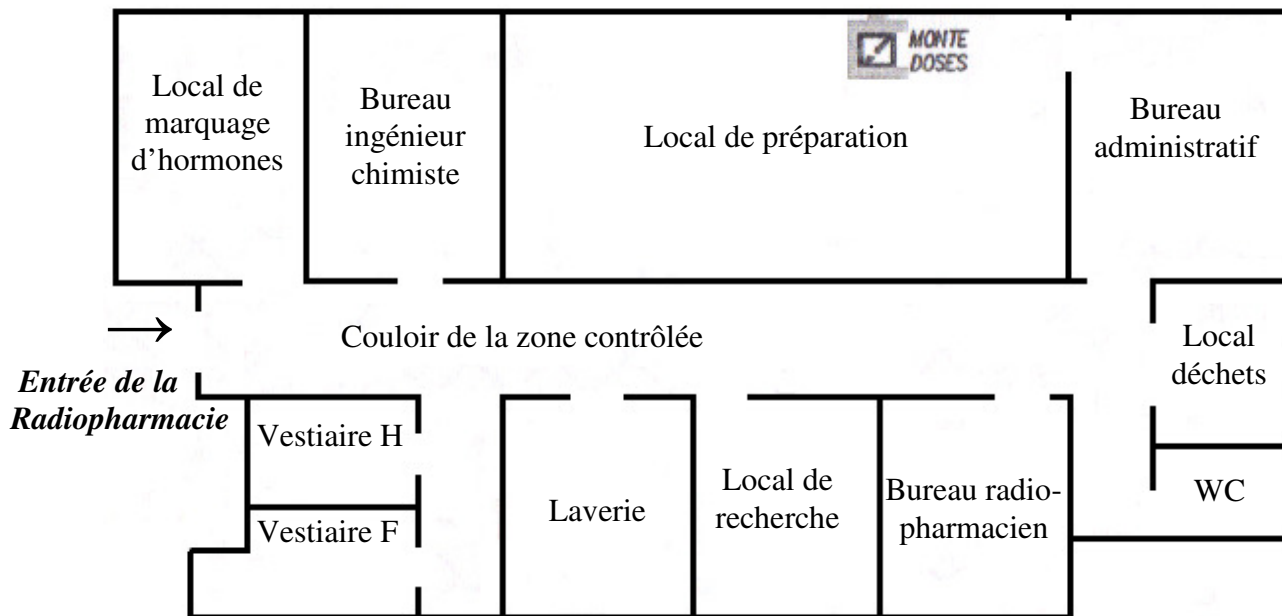
Rez-de-chaussée



Sous-sol

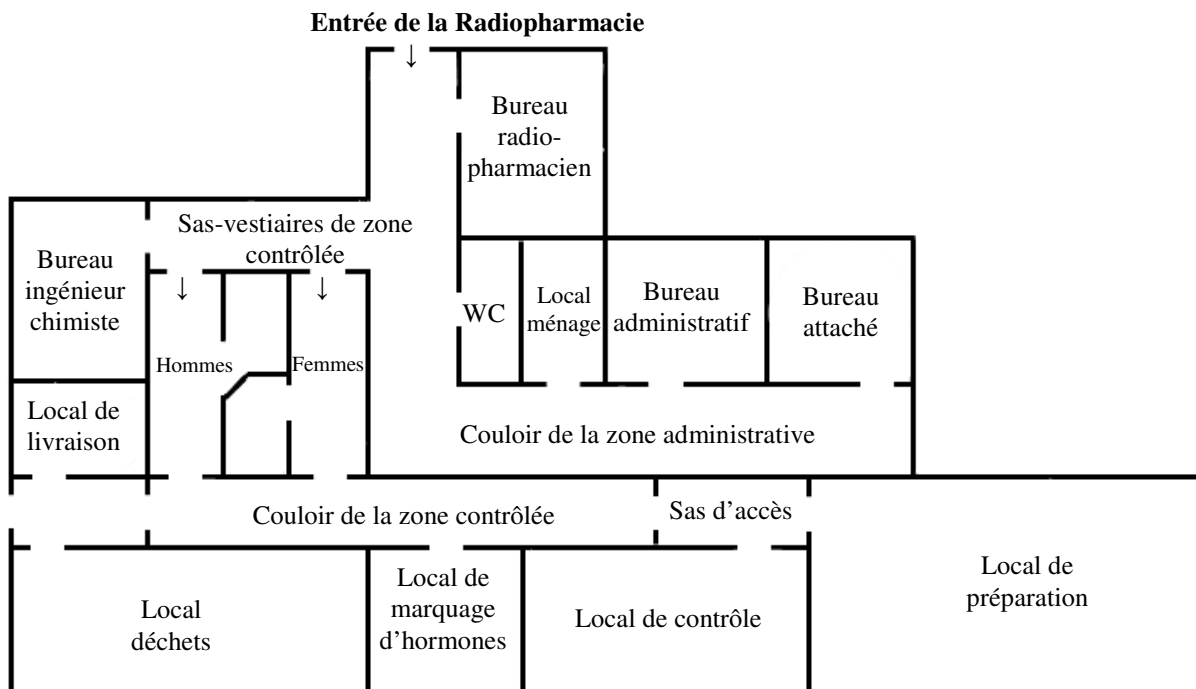


Annexe 4 : Plan de la Radiopharmacie actuelle



Annexe 5 : Plans de la future Radiopharmacie

Plan de la Radiopharmacie



Plan schématisant les équipements de certaines pièces



L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

COURANT Hélène

L'aménagement des locaux d'une Radiopharmacie : aspects réglementaires et exemple pratique au Groupement Hospitalier Est des Hospices Civils de Lyon.

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2010, 99 p.

RESUME

Une Radiopharmacie est un service hospitalier appartenant à la Pharmacie à Usage Intérieur en charge de la préparation des médicaments radiopharmaceutiques pour les services de médecine nucléaire. Ces médicaments contiennent des radionucléides, aussi leur l'emploi nécessite des mesures de radioprotection. Pour respecter la réglementation en vigueur (pharmaceutique et de radioprotection) et notamment les nouvelles exigences pharmaceutiques (les Bonnes Pratiques de Préparation), les services de Radiopharmacie se voient contraints de réaménager leurs locaux.

Ce manuscrit comprend une synthèse de la réglementation en vigueur applicable à l'aménagement des locaux d'une Radiopharmacie, résultat d'une analyse des textes pharmaceutiques, de radioprotection et relatifs au droit du travail. Les exigences actuelles sont nombreuses et concernent aussi bien l'organisation générale des locaux que les équipements nécessaires au sein de chacune des pièces de la « zone contrôlée ».

En s'appuyant sur ce cadre réglementaire plutôt clair, une réflexion a été engagée sur l'aménagement des futurs locaux de la Radiopharmacie du Groupement Hospitalier Est des Hospices Civils de Lyon. Les difficultés rencontrées, soit liées à l'interprétation des textes (imprécisions ou contradictions) soit liées aux contraintes pratiques de mise en conformité, sont décrites et les choix adoptés argumentés. Les locaux et équipements de la future Radiopharmacie sont schématisés dans des plans qui donnent une vision concrète du projet de réaménagement.

MOTS CLES

Produits radiopharmaceutiques
Radioprotection
Aménagement
Droit-Législation

JURY

M. DECHAUD Henri, Maître de Conférences
Mme BOLOT Claire, Docteur en Pharmacie
Mme MILLION Marie-Emmanuelle, Maître de Conférences

DATE DE SOUTENANCE

Vendredi 22 octobre 2010

ADRESSE DE L'AUTEUR

10, Rue Rosset – 69004 Lyon