

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 25 octobre 2013

par

Mme NGUYEN Bich-Giao

Née le 17 février 1989

A Lyon

**MISE EN PLACE D'UNE UNITE DE RADIOPHARMACIE DANS LE CADRE D'UN GROUPEMENT DE
COOPERATION SANITAIRE (GCS) : DE LA REGLEMENTATION A LA DISPENSATION DE
RADIOPHARMACEUTIQUES**

JURY

Pr COHEN Richard, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier

Dr KRYZA David, Maître de Conférences des Universités et Praticien Hospitalier

Dr PIVOT Christine, Praticien Hospitalier

Mme BONNEFOY Sophie, Directeur transversal de la Fonction Pharmaceutique

Dr CHARBONNEL Jean-François, Praticien des Centres

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université M. François-Noël GILLY
- Vice-Président du Conseil d'Administration M. Hambda BEN HADID
- Vice-Président du Conseil Scientifique M. Germain GILLET
- Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire M. Philippe LALLE

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 : Mme Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
- 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

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : M. Claude COLLIGNON
- Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex : ISTIL) Directeur : M. Pascal FOURNIER
- I.U.T LYON 1 Directeur : M. Christophe VITON
- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (IFSA) Directeur : Mme. Véronique MAUME-DESCHAMPS
- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

Directrice : Madame la Professeure Christine VINCIGUERRA

**Directeurs Adjointes : Madame S. BRIANCON, Monsieur P. LAWTON,
Monsieur P. NEBOIS Madame S. SENTIS, Monsieur M. TOD**

Directrice Administrative : Madame P. SILVEIRA

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)

Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)

Monsieur Raphaël TERREUX (MCU – HDR)

Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr – PAST)

• **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 HAMDI-DEGOBERT (MCU)

Monsieur Plawen KIRILOV (MCU)

Monsieur Fabrice PIROT (MCU – PH – HDR)

Monsieur Patrice SEBERT (MCU – HDR)

• **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)

Madame Laurence HEINRICH (MCU)

Monsieur David KRYZA (MCU – PH)
Madame Sophie LANCELOT (MCU – PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU – HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU – HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)

- **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 Gilles AULAGNER (PU – PH)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)
Monsieur François COMET (MCU)
Monsieur Vincent GROS (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)

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 – HDR)

Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU – HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Monsieur Roland BARRET (Pr)

Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)

Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)

Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)

Madame Anne-Emmanuelle DE BETTIGNIES (MCU)

Madame Isabelle KERZAON (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 – PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)

Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

Madame Léa PAYEN (MCU – HDR)

Monsieur Sylvain GOUTELLE (AHU)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)

Monsieur Daniel BENZONI (Pr)

Madame Kiao Ling LIU (MCU)

Monsieur Ming LO (MCU – HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Bernard RENAUD (Pr)

Monsieur Michel TOD (PU – PH)

Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)

Madame Bernadette ASTIER (MCU – HDR)

Monsieur Roger BESANCON (MCU)

Madame Evelyne CHANUT (MCU)

Monsieur Nicola KUCZEWSKI (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)

Monsieur Olivier ROUALDES (AHU)

- **MICROBIOLOGIE et MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)

Madame Ghislaine DESCOURS (AHU)

Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)

Madame Florence MORFIN (PU – PH)

Monsieur Didier BLAHA (MCU)

Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU)

Madame Emilie FROBERT (MCU – PH)

Madame Marie-Andrée MAZOYER (MCU – HDR)

Mme Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Madame Anne-Françoise PETAVY (Pr)

Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)

Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU – HDR)

Monsieur Philippe LAWTON (MCU – HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE – BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)

Monsieur Alain PUISIEUX (PU – PH)

Monsieur Karim CHIKH (MCU – PH)

Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU – PH)

Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Stéphanie SENTIS (MCU)

Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)

Monsieur Benoit DUMONT (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Monsieur Philippe LAWTON (MCU – HDR)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Monsieur Patrice SEBERT (MCU – HDR)

Madame Valérie VOIRON (PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Madame Emilie BLOND

Madame Christelle MOUCHOUX

Madame Florence RANCHON

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Monsieur Eyad AL MOUAZEN 85ème section

Monsieur Boyan GRIGOROV 87ème section

Madame Faiza LAREDJ 85ème section

Monsieur Waël ZEINYEH 86ème section

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

Ce document a été réalisé en prenant en compte les textes communautaires, législatifs et réglementaires publiés et en vigueur à la date du 30 juin 2013.

REMERCIEMENTS

A mon président de thèse, Monsieur le Professeur des Universités Richard COHEN, pour l'honneur que vous me faites en présidant cette thèse. Je vous remercie pour votre enseignement de qualité que j'ai pu apprécier lors de mes études. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma plus vive reconnaissance.

A mon directeur de thèse, Monsieur le Maître de Conférences des Universités David KRYZA, tu m'as permis de concrétiser ce travail, très significatif dans les études de tout pharmacien. Merci de m'avoir impliqué dans ce sujet intéressant et stimulant. Tu as su me guider et m'aiguiller à chaque étape de ce parcours. Je te remercie pour tes multiples conseils avisés, merci pour soutien et ta confiance en mon travail. Surtout, merci pour ta très grande disponibilité pendant la réalisation de cette thèse, notamment cette période juste avant la soutenance.

Aux membres du jury :

Au Docteur Christine PIVOT, pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Madame Sophie BONNEFOY, je vous remercie pour l'intérêt porté à mon travail en acceptant de faire partie du jury de thèse. Soyez assurée de ma profonde gratitude.

Au Docteur Jean-François CHARBONNEL, j'espère que vous aurez plaisir à parcourir cette thèse tout comme je suis heureuse de votre présence dans ce jury. Veuillez recevoir l'expression de toute ma reconnaissance.

A Jordan,

Je me suis dit que non, ce n'est pas la peine : je ne reviendrai pas sur le soutien que tu me donnes, je ne reviendrai pas sur toute la patience que tu as su développer à mon égard, je ne reviendrai pas sur tout le bonheur que tu m'apportes.

Je voulais surtout dire qu'avec toi : je n'ai pas peur de l'avenir, avec toi je pourrai aller sur la lune, avec toi je suis celle que je voulais être.

Merci mon Nam parce qu'avec toi, je deviens chaque jour une personne meilleure.

A mes frères,

Mes petits frères, Van et Thi, je vous aime très fort. Je sais que je peux compter sur vous pour bien grandir, ne pas oublier vos âmes d'enfants pour qu'on puisse toujours continuer à s'amuser tous les trois. Je suis heureuse parce que je sais que je vous verrai évoluer, et ce depuis que vous êtes bébés. Je vous verrai grandir, trouver votre voie, devenir des hommes, grands, forts, matures et accomplis.

Je serai toujours là pour vous et je sais que vous serez toujours là pour moi. Je vous aime plus que tout, chacun pour tout ce que vous êtes.

A ma famille,

Trong suốt thời gian từ khi con bắt đầu mẫu giáo và con đi học tập ở giảng đường đại học, và đến hoàn thành luận văn, con đã nhận được rất nhiều sự quan tâm giúp đỡ của gia đình. Con cảm ơn nhiều bà ngoại, bà sáu, cậu Thanh, tata Nga, cậu Quang, tata Anh.

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, con xin được bày tỏ lời cảm ơn chân thành tới ba mẹ, nơi đã sinh thành, lo toan cho tương lai của con, nuôi dưỡng và động viên con rất nhiều trong thời gian qua. Con yêu ba mẹ nhiều lắm.

A mes amis,

Merci pour tous ces moments passés ensemble, qui ne sont encore que les prémices de ceux qu'ils nous restent à partager.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples.

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	9
INDEX DES FIGURES	15
INDEX DES TABLEAUX	17
INDEX DES ANNEXES.....	18
INTRODUCTION.....	22
1. RADIOPHARMACIE	24
1.1. Radioactivité.....	24
1.1.1. Grandeurs et unités de la radioactivité	25
1.2. Utilisation des rayonnements ionisants en médecine nucléaire.....	25
1.3. Utilisation des radiopharmaceutiques	27
1.4. Historique – Dispositifs de détection.....	28
1.5. Médecine Nucléaire.....	29
2. CONTEXTES HISTORIQUE ET REGLEMENTAIRE.....	31
2.1. Groupement de Coopération Sanitaire.....	31
2.1.1. Cadre juridique.....	31
2.1.2. Définition du GCS dans son activité de médecine nucléaire	33
2.2. Activités de la pharmacie à usage intérieur (PUI)	39
2.2.1. Activités de base autour de l’IHOP : pédiatrie.....	39
2.2.2. Activités soumises à autorisation spéciale : radiopharmacie	41
2.3. Réglementations Autour de la radiopharmacie	42
2.3.1. Textes législatifs concernant l’activité pharmaceutique.....	43
2.3.2. Textes réglementaires pour l’activité nucléaire	48
2.3.3. Référentiels en vigueur pour la préparation de MRP.....	54
3. CONCEPTION, QUALIFICATION & ASSURANCE QUALITE	57
3.1. Description du service LUMEN et de la radiopharmacie.....	57
3.1.1. Locaux.....	57
3.1.2. Équipements.....	64
3.2. Qualifications.....	67
3.2.1. Qualification d’installation.....	68
3.2.2. Qualification opérationnelle.....	72
3.2.2.1. <i>Qualification opérationnelle des locaux</i>	<i>73</i>

3.2.2.1.1.	Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC)	73
3.2.2.1.1.1.	Mise à gris et mise à blanc des locaux et du matériel	73
3.2.2.1.2.	Salle propre.....	75
3.2.2.1.2.1.	Contrôle de l'efficacité des filtres absolus (HEPA).....	75
3.2.2.1.2.2.	Contrôle des pressions des locaux.....	76
3.2.2.1.2.3.	Contrôle cinétique de décontamination	76
3.2.2.1.2.4.	Contrôle de l'éclairage et du niveau sonore.....	76
3.2.2.1.2.6.	Biocontamination de surface	78
3.2.2.1.1.	Contrôle de la température et de l'hygrométrie.....	79
3.2.2.1.2.	Contrôle des débits d'air et des taux de renouvellements.....	80
3.2.2.1.3.	Contrôle particulaire	80
3.2.2.2.	<i>Qualification opérationnelle des enceintes blindées</i>	81
3.2.2.2.1.	Tests particuliers.....	82
3.2.2.2.2.	Qualification des enceintes blindées EasyPharma®	82
3.2.2.2.3.	Qualification de l'enceinte blindée 3 TRASIS.....	83
3.2.2.2.4.	Validation du process aseptique de la production de radiopharmaceutiques	83
3.2.2.2.5.	Validation de la charge microbologique des enceintes	83
3.2.3.	Conformité de la qualification	84
3.2.4.	Zonage radiologique.....	86
3.2.4.1.	<i>Mesure du débit de dose</i>	86
3.2.4.2.	<i>Etude de poste</i>	87
3.3.	Assurance Qualité – système documentaire	87
3.3.1.	Manuel Qualité.....	88
3.3.1.1.	<i>Procédures</i>	89
3.3.1.2.	<i>Modes opératoires</i>	90
3.3.1.3.	<i>Annexes</i>	90
3.3.1.4.	<i>Enregistrements</i>	90
3.3.2.	Fusion des deux manuels Qualité existants.....	91
3.3.3.	Rédaction et adaptation à l'activité future.....	92
3.3.4.	Blue Medi	94
4.	DISCUSSION	96
	CONCLUSIONS	99
	BIBLIOGRAPHIE	101

INDEX DES FIGURES

Figure 1 - Caméra d'Anger.....	29
Figure 2 - Groupements hospitaliers à Lyon pour l'activité de médecine nucléaire	34
Figure 3 - Origine du service de médecine nucléaire LUMEN	35
Figure 4 - Origine de l'Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique	35
Figure 5 - Missions découlant du GCS Lyon Université Cancérologie	36
Figure 6 - Répartition de l'activité de médecine nucléaire à Lyon	37
Figure 7 - Plan du Centre Léon Bérard relié à son bâtiment annexe CSA.....	38
Figure 8 - Différentes pharmacies à usage intérieur parmi les membres du GCS.....	40
Figure 9 - Article 2 de l'arrêté n°2012/5698 du 16 décembre 2012	41
Figure 10 - AMM des MRP selon les articles 6 et 7 de la directive 2001/83/CE	44
Figure 11 - Textes réglementaires de droit communautaire pour l'activité radiopharmaceutique.....	44
Figure 12 - Textes réglementaires de droit français pour l'activité pharmaceutique .	47
Figure 13 - Autorisation de l'ARS pour la détention et l'utilisation de radionucléides	48
Figure 14 – Doses correspondantes au zonage.....	53
Figure 15 - Plan du service de médecine nucléaire	58
Figure 16 - Patient hospitalisé au CLB.....	60
Figure 17 - Patient extérieur au CLB	61
Figure 18 - Patient en irathérapie	62
Figure 19 - Plan de la radiopharmacie.....	63
Figure 20 – Dosimètres.....	63
Figure 21 - Intérieur de l'enceinte blindée 1 EasyPharma® LEMER PAX pour les basses et moyennes énergies	65
Figure 22 - Enceintes blindées 1 et 2 EasyPharma® LEMER PAX	66
Figure 23 - Enceinte blindée 3 pour les hautes énergies TRASIS	66
Figure 24 - Plan de la zone de production de la radiopharmacie	67
Figure 25 - Programme des qualifications	68
Figure 26 - Cascade de pressions au sein de la radiopharmacie.....	69
Figure 27 - Mise à blanc de la ZAC.....	75
Figure 28 - Appareil de décontamination aérienne et des surfaces.....	77
Figure 29 - Résultats de l'aérobiocontamination et biocontamination de surfaces	79

Figure 30 - Mise à blanc des enceintes blindées.....	82
Figure 31 - Système documentaire du Centre Léon Bérard.....	91
Figure 32 - Interface Blue Medi.....	95

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 - Limites recommandées de contaminations microbiologiques	78
Tableau 2 - Classes d'empoussièrement selon les BPPH 2007	80
Tableau 3 - Equivalence des classes d'empoussièrement.....	81
Tableau 4 - Planning de qualification de la radiopharmacie	85

INDEX DES ANNEXES

Annexe 1 - Flux entrant et sortant du personnel de la radiopharmacie	64
Annexe 2 - Flux entrant et sortant du matériel.....	64
Annexe 3 - Rapport de qualification des enceintes blindées LEMER PAX.....	82
Annexe 4 - Rapport de qualification TRASIS.....	83
Annexe 5 - Procédure de validation du process aseptique de la préparation de médicaments radiopharmaceutiques	83
Annexe 6 - Résultats des prélèvements pour la production aseptique de radiopharmaceutiques.....	83
Annexe 7 - Résultats des prélèvements de surface des enceintes blindées.....	84
Annexe 8 - Mode opératoire pour la conduite à suivre en cas de contamination radioactive de surfaces ou matériels.....	90
Annexe 9 - Enregistrement : Contrôle bactériologique de surfaces.....	90

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANDRA	Agence nationale de gestion des déchets radioactifs
ANSM	Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
ASN	Autorité de Sûreté Nucléaire
ASPEC	Association pour la Prévention et l'Etude de la Contamination
BPE	Bon pour exécution
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPP	Bonnes Pratiques de Préparation
BPPH	Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière
Bq	Becquerel = nombre de désintégrations par seconde
CEE	Conseil des Communautés Européennes
CHT	Communauté hospitalière de territoire
Ci	Curie
CIPR	Commission internationale de protection radiologique
CRLCC	Centre régional de lutte contre le cancer
CREX	Comité de retour d'expérience
CSA	Centre de soins ambulatoires
CSP	Code de la Santé Publique
CTA	Centrale de traitement de l'air
CVC	Chauffage, ventilation et conditionnement d'air
dB	Décibel
dBA	Décibel pondéré A
DHOS	Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins
EMA	European Medicines Agency
ETP	Equivalent temps plein
[¹⁸ F]-FCH	[¹⁸ F]-fluorocholine
[¹⁸ F]-FDG	[¹⁸ F]-fluorodésoxyglucose
FNCLCC	Fédération des Centres de Lutte contre le Cancer

GCS	Groupement de coopération sanitaire
GIE	Groupement d'intérêt économique
GH	Groupement hospitalier
Gy	Gray
HEH	Hôpital Edouard Herriot
HEPA	High efficiency particulate air (filter)
HFME	Hôpital Femme Mère Enfant
HPST	« Hôpital, Patients, Santé, Territoires »
IHOP	Institut d'hémato-oncologie pédiatrique
INOLA	Imagerie nucléaire de l'Ouest Lyonnais et de l'Ain
IP	Infirmierie protestante
IRP	Inspection de radiopharmacie
IRSN	Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire
ISO	International Organization for Standardization
JO	Journal Officiel
JOCE	Journal Officiel des Communautés Européennes
keV	Kilo électronvolt
LCU	« Lyon Cancérologie Universitaire »
LUMEN	Lumière Médecine Nucléaire
NaF	Fluorure de sodium
NF	Norme française
MBq	Méga becquerel = 10^6 Bq
MDS	Médicaments dérivés du sang
MER	Manipulateur d'électroradiologie
MRP	= RP. Médicament radiopharmaceutique
Pa	Pascal
PET	= TEP. Positron Emission Tomography
PSPH	Participant au service public hospitalier
PUI	Pharmacie à usage intérieur
QHSE	Qualité Hygiène Santé Environnement
QI	Qualification d'installation
QO	Qualification opérationnelle
QQOQCCP	Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Combien ? Pourquoi ?

REA	Radioélément artificiel
Retex	Retour d'expérience
RP	= MRP. Radiopharmaceutique
SPECT	= TEMP. Single-Photon Emission Computed Tomography
Sv	Sievert
T2A	Tarification à l'activité
TDM	Tomodensitomètre
TEMP	= SPECT. Tomographie par émission mono-photonique
TEP	= PET. Tomographie par émission de positons
UFC	Unité formant colonie
ZAC	Zone à atmosphère contrôlée

INTRODUCTION

Le système de santé français s'appuie sur une organisation pluraliste de l'offre de soins. Il existe une volonté d'avoir une approche globale de l'offre de soins intégrant aussi bien la ville que l'hôpital. Celle-ci repose sur le maillage de structures multiples, notamment dans le secteur hospitalier (composé notamment de 3 types d'établissements : les hôpitaux publics, les hôpitaux privés à but non lucratif et les cliniques privées). Du côté des acteurs, co-exercent des professionnels de santé et des agents de la fonction publique hospitalière.

La modernisation du système de santé se traduit par le pilotage et la mise en œuvre des politiques de santé à différents échelons, au niveau national mais également régional. L'organisation de l'offre de soins a été restructurée en fonction des besoins de la population notamment via la répartition territoriale des professionnels de santé. Cela permet de simplifier, d'unifier et de responsabiliser les actions au sein du système de santé français.

Afin de réduire les coûts, d'améliorer l'accès à des soins de qualité, les groupements d'établissements de santé sont de plus en plus mis en place.

Dans ce contexte, un groupement de coopération sanitaire a été mis en place à Lyon pour rendre partenaires le Centre Léon Bérard (CLB) et les Hospices Civils de Lyon (HCL).

Le Centre Léon Bérard est un centre régional de lutte contre le cancer (CRLCC) situé à Lyon. Il fait partie, parmi d'autres CRLCC, d'une association loi 1901 : la Fédération des Centres de Lutte contre le Cancer (FNCLCC) qui assure les missions de coordination dans les domaines scientifiques, économiques et sociaux.

Ces centres participent au service public hospitalier (PSPH). A ce titre, ils sont financés par l'Assurance Maladie et sont contrôlés par le Ministère de la Santé dans les mêmes conditions que les hôpitaux publics. Les missions communes de ces centres sont la prévention, le dépistage, les soins, l'enseignement et la recherche contre le cancer. L'objectif étant d'offrir les traitements les plus efficaces, les plus innovants, validés ou en cours d'essai, conformes aux bonnes pratiques.

La spécificité du Centre Léon Bérard est l'oncologie. L'établissement prend exclusivement en charge les malades atteints de cancer. Les pathologies concernées sont essentiellement les tumeurs solides de l'adulte mais aussi de l'enfant quel que soit l'âge. Les leucémies sont prises en charge par les Hospices Civils de Lyon.

Les établissements de la région souhaitant partager leur base de connaissance collaborent au sein du réseau régional « Oncora », promu à l'initiative du Centre Léon Bérard dès 1994. Ce réseau est le premier réseau de cancérologie créé en France.

Le recentrage sur la trajectoire du malade voulu par la direction correspond à la volonté des tutelles incitant au décloisonnement des secteurs d'activité.

La coopération avec les établissements de santé adhérents à la fois au réseau régional « Oncora » et à la filière de soins, se construit dans le cadre d'un site de cancérologie formalisé par des conventions et par le réseau de cancérologie territorial assurant la continuité de la prise en charge.

Deux missions principales sont au cœur de cette coopération entre les deux établissements de santé. La première correspond à l'Institut d'Hémo-Oncologie Pédiatrique. La seconde s'illustre par la mise en place d'une nouvelle unité de radiopharmacie, dépendante de la pharmacie à usage intérieur du Groupement de Coopération Sanitaire (GCS). La nouvelle unité est située au sein du nouveau service de Médecine Nucléaire du groupement.

C'est au travers de cette dernière mission que s'établit la ligne directrice de cette thèse, en décrivant le contexte de la mise en place de l'unité de radiopharmacie jusqu'au résultat concret de son ouverture : la dispensation de médicaments radiopharmaceutiques.

Tout d'abord, les activités de radiopharmacie sont décrites afin de mieux comprendre par la suite les réglementations mises en place pour encadrer ces activités. Enfin, les aspects de conception, de qualification et d'Assurance Qualité de l'unité de radiopharmacie du GCS Lyon Cancérologie Universitaire vont être explicités.

1. RADIOPHARMACIE

1.1. RADIOACTIVITE

Dans la nature, la plupart des noyaux des atomes (constituant la matière) sont stables. Les autres ont des noyaux instables : ils présentent un excès de particules (protons, neutrons, ou les deux) qui les conduit à se transformer (par désintégration) en d'autres noyaux (stables ou non). On dit alors qu'ils sont **radioactifs** car en se transformant ils émettent des rayonnements dont la nature et dont les propriétés sont variables (rayonnements alpha, bêta, gamma). Ces atomes radioactifs sont appelés **radionucléides**. La radioactivité est un phénomène physique naturel qui a une origine cosmique (étoiles, soleil) et terrestre (uranium, thorium, etc.). C'est la transformation spontanée d'un nucléide avec émission de rayonnements ionisants. Elle fait partie de l'environnement naturel, aussi bien dans l'écorce terrestre que dans l'air, le corps humain, ou les aliments. Il s'agit de la radioactivité naturelle.

La découverte de la radioactivité s'est déroulée en deux étapes entre 1896 et 1898, impliquant des scientifiques français de deux laboratoires différents. Elle comporte une mise en évidence des rayons X par les travaux de **Wilhelm Conrad RÖNTGEN** (1845-1923, physicien allemand, 1^{er} prix Nobel de physique de l'Histoire en 1901).

Suite à l'intérêt suscité par les travaux de RÖNTGEN, **Henri BECQUEREL** (1852-1908, physicien français) a réalisé des travaux en provoquant la fluorescence de différents échantillons de sels (dont les sels d'uranium), pour voir si cela s'accompagnerait d'une émission de rayons X pouvant s'impressionner sur des plaques photographiques. Il a utilisé un échantillon de sel d'uranium. Il s'est alors aperçu que les radiations observées n'étaient pas induites par le rayonnement solaire ou la fluorescence. Les sels d'uranium étaient le siège d'une émission spontanée de nature totalement inconnue. Henri BECQUEREL a désigné sa découverte sous le nom de « rayons uraniques », il a donc découvert pour la première fois l'existence de la **radioactivité naturelle**.

Puis, ce sont les époux **Pierre CURIE** (1859-1906, physicien français) et **Marie CURIE** (1867-1934, physicienne française) qui ont découvert le **radium** et le **polonium**, autres éléments chimiques capable d'émettre des rayonnements (radioactivité).

Il a été difficile de définir à qui revenait la paternité de la découverte, ce sont finalement les trois physiciens (Henri BECQUEREL, Pierre CURIE et Marie CURIE), qui se sont vus honorés par le comité Nobel. Il leur a été attribué conjointement le prix Nobel de physique en 1903 pour la découverte de la radioactivité.

En 1934, ce sont les époux **Frédéric JOLIOT** (1900-1958, physicien français) et **Irène JOLIOT-CURIE** (1897-1956, chimiste et physicienne française, fille de Pierre et Marie CURIE) qui ont découvert la **radioactivité artificielle**. Depuis, ses propriétés sont utilisées dans de nombreuses applications industrielles, militaires, médicales, de recherche via une radioactivité produite artificiellement.

1.1.1. Grandeurs et unités de la radioactivité

Les noyaux atomiques vont se désintégrer suivant un temps appelé **période radioactive** ou temps de demi-vie. Il correspond au temps nécessaire à l'échantillon radioactif de désintégrer la moitié de ses noyaux radioactifs.

Le becquerel, le gray, le sievert sont les trois unités qui mesurent respectivement la radioactivité, son énergie et ses effets.

Le **becquerel (Bq)** permet de mesurer le niveau de radioactivité, également appelé **activité**. Il correspond au nombre d'atomes qui se désintègrent par unité de temps (seconde). L'ancienne unité était le curie (Ci) : $1 \text{ Ci} = 3,7 \cdot 10^{10} \text{ Bq}$, en référence au nom de ceux ayant découvert le radium (Pierre et Marie CURIE).

Le **gray (Gy)** permet de mesurer la quantité d'**énergie absorbée (dose absorbée)** par de la matière (organisme ou objet) exposée à des rayonnements ionisants. Un gray correspond à une énergie absorbée d'un joule par kilogramme de matière ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$). L'ancienne unité était le rad : $1 \text{ Gy} = 100 \text{ rad}$.

Le **sievert (Sv)** permet d'évaluer les **effets biologiques des rayonnements** d'origine naturelle ou artificielle sur l'homme, en fonction du type de rayonnement. Ils sont mesurés en corrigeant la dose absorbée par un facteur de pondération qui permet d'obtenir une **dose équivalente**. L'ancienne unité était le rem : $1 \text{ Sv} = 100 \text{ rem}$.

1.2. UTILISATION DES RAYONNEMENTS IONISANTS EN MEDECINE NUCLEAIRE

On distingue des rayonnements ionisants particuliers (alpha, bêta, neutrons, protons) et des rayonnements ionisants électromagnétiques (émetteurs gamma, X) (1).

En médecine nucléaire, les types de rayonnements ionisants les plus utilisés correspondent aux formes de radioactivité suivantes (2) :

- **le rayonnement γ**

Il s'agit d'une émission d'un rayonnement électromagnétique, de même nature que la lumière visible ou les rayons X, mais beaucoup plus énergétique et donc plus pénétrant. Plusieurs centimètres de plomb ou décimètres de béton sont nécessaires pour l'arrêter.

L'émission d'un gamma accompagne une désintégration alpha (assez rarement) ou bêta (souvent) ou encore la capture d'un neutron par un noyau. Le noyau perd alors cet excès d'énergie en une ou plusieurs étapes, émettant à chaque fois un « grain d'énergie électromagnétique », un photon gamma.

On réalise des examens scintigraphiques, qui consistent à étudier la répartition spatiale d'un radio-traceur au niveau d'un organe. L'accumulation du traceur au niveau de l'organe exploré se fait en un temps plus ou moins long, ce qui conditionne le temps de latence qui existe entre l'injection du produit et la réalisation de l'examen. L'évolution de l'activité en fonction du temps, au sein d'un organe dépend non seulement de la période physique du radioélément mais également du catabolisme du composé marqué selon sa période biologique.

- **le rayonnement β**

Le rayonnement β^+ résulte de la transformation d'un proton surnuméraire en neutron avec une émission d'un positon et d'un neutrino. Les positons vont rencontrer des électrons du milieu pour s'annihiler (autodestruction) et émettre deux photons s'éloignant l'un de l'autre en deux sens strictement opposés (à 180°) avec une énergie de 511 keV. En plaçant des capteurs adaptés de part et d'autre du site d'émission, couplés à des calculateurs, il est possible de localiser le point d'origine de l'annihilation entre l'électron et le positon. La méthode de **tomographie par émission de positons (TEP)** permet de créer des images bidimensionnelles voire tridimensionnelles en associant des enregistrements de données par coupes successives.

L'image finale correspond à la somme d'impact entre les positons et électrons du milieu (étant le patient), c'est-à-dire la distribution statistique des points d'annihilation (et non de la distribution de l'origine de l'émission des positons). Il existe ainsi quelques millimètres de différences avec l'origine réelle du signal β^+ , constituant la limite de résolution de la technique. Néanmoins, cette résolution est considérée comme excellente du fait de la spécificité des vecteurs utilisés (cf. 2.1.3. Traceurs).

Le rayonnement β^- résulte de la transformation d'un neutron en proton. Le proton participe à la réorganisation du noyau et à la transformation du radionucléide initial en un nouvel élément. Ce sont les électrons éjectés du milieu qui sont rapidement absorbés par la matière, pouvant éventuellement donner naissance à des rayons X. Ils présentent donc un

potentiel destructeur assez important, ils sont utilisés pour la désagrégation localisée des cellules, en général dans une finalité thérapeutique en oncologie.

Les rayonnements ionisants sont susceptibles d'arracher des électrons à la matière. Il faut ainsi que l'énergie individuelle du photon ou de la particule soit supérieure à l'énergie de liaison minimale des électrons du milieu.

1.3. UTILISATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Un médicament radiopharmaceutique est un médicament qui contient un ou plusieurs isotopes radioactifs à visée diagnostique ou thérapeutique. C'est un **traceur** ayant un atome dont le noyau est radioactif. Il s'agit d'un marqueur, c'est l'émission par cet atome d'un rayonnement qui permet de suivre à la trace son parcours dans le vivant (3).

L'examen consiste à administrer au patient un traceur radioactif, choisi en fonction de sa capacité à suivre un métabolisme ou à fournir un diagnostic sur le fonctionnement d'un organe donné. Le traceur peut être un atome seul (exemple : iode 123), une molécule marquée (exemple : diphosphonate marqué au technétium 99m), une hormone marquée ou encore un anticorps marqué par un isotope. Cet isotope doit être fixé chimiquement sur la molécule d'intérêt, sans modifier les propriétés de celle-ci. La liaison doit être solide de façon à ce que l'élément radioactif ne se perde pas en cours de route, auquel cas on suivrait le parcours de l'élément radioactif et non celui de la molécule d'intérêt (4).

Dans le cas de l'imagerie, on veut localiser le produit radiopharmaceutique en utilisant une détection extérieure et en exposant le corps à la dose d'irradiation la plus faible possible. La période du radioélément doit être suffisamment longue pour permettre de suivre le processus biologique étudié et de procéder à l'examen, mais être aussi assez courte pour éviter une irradiation inutile. L'efficacité de diagnostic d'un radiopharmaceutique est liée à la spécificité du vecteur, la partie non radioactive de la molécule et à la période radioactive de l'isotope qui lui est rattaché.

L'utilisation des radionucléides pour des actes de diagnostic et de thérapie a été réalisée pour la première fois en 1950. Dix ans après, certains pays comme la France, le Royaume-Uni, la Belgique, réglementent la production et l'utilisation de ces produits, notamment en prenant en compte le caractère pharmaceutique de ces radionucléides qui sont utilisés comme marqueurs de molécules organiques avec des traceurs.

Le **fluor 18**, élément polyvalent par ses propriétés radiologiques et physico-chimiques, est utilisé comme radionucléide émetteur β^+ . C'est un atome de très petite taille de la famille des halogènes, fortement électronégatif. Il forme une liaison covalente très stable avec le carbone, il peut ainsi se substituer à d'autres atomes de la molécule active sans interférer radicalement avec les propriétés biologiques de celle-ci.

On l'utilise également pour la tomographie par émission de positons des radio-isotopes β^+ , émetteurs de positons.

Le **technétium 99m** est le radioélément le plus utilisé (80 à 90 % des examens scintigraphiques) car il permet l'exploration de nombreuses parties du corps et n'émet que des rayonnements γ dont l'énergie (140 keV) est très bien adaptée aux détecteurs des gamma-caméras. Le technétium-99 métastable (Tc-99m) est une substance artificielle de courte période physique obtenue par décroissance du molybdène 99 (période physique de 66 heures). Il est produit via un générateur dans l'unité de radiopharmacie, ce dernier permet de produire ce radioélément par filiation radioactive à partir du molybdène.

1.4. HISTORIQUE - DISPOSITIFS DE DETECTION

Le premier dispositif de détection monophotonique a été inventé en 1948. Il s'agissait d'un **compteur Geiger Müller**, émettant un signal sonore dès qu'une ionisation du gaz contenu dans le compteur s'était produite.

En 1951, le compteur Geiger Müller a été remplacé par le **détecteur à scintillation** qui comportait déjà tous les composants d'un détecteur actuel, mais qui ne permettait pas l'étude simultanée de toute une région.

C'est en 1958, qu'Hal ANGER a mis au point la **gamma-caméra** ou **caméra d'Anger**. Le principe de détection de rayonnements dépend de leur capacité à interagir avec la matière. Le but de la gamma-caméra est de **transformer l'énergie du photon gamma** incident en une grandeur physique mesurable, c'est-à-dire **en un courant électrique** et de localiser ces photons pour en faire une image de leur répartition.

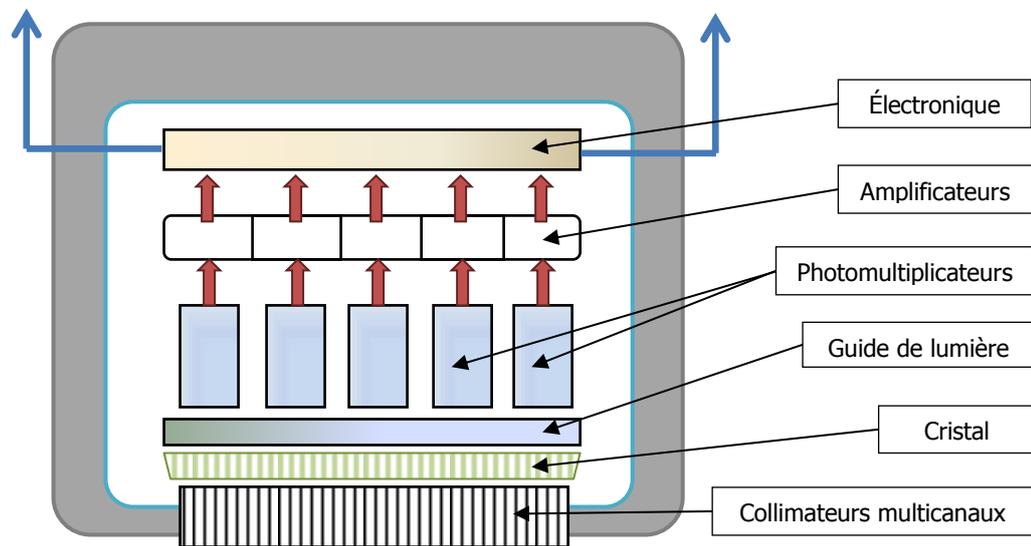


Figure 1 - Caméra d'Anger

Le patient émet des rayonnements dans tous les sens de l'espace. Les rayons incidents au détecteur vont être sélectionnés par un collimateur. Cela permet de pouvoir déterminer l'origine spatiale du rayonnement. Puis, le signal est traité par un cristal scintillant couplé à un photomultiplicateur. Cela va amplifier le signal et le transformer en impulsion électronique. Après intégration et analyse mathématique des données, nous allons pouvoir lire sur un plan la trace des rayonnements mesurés.

La qualité de détection des rayonnements réside directement dans la qualité du scintillateur (5).

1.5. MEDECINE NUCLEAIRE

La médecine nucléaire regroupe toutes les utilisations de radionucléides sous forme de sources non scellées à des fins de diagnostic ou de thérapie.

La radioactivité émise par le radionucléide est mise à profit en médecine nucléaire soit pour visualiser sa localisation lors d'un diagnostic, soit pour initier la détérioration des cellules environnantes lors d'une thérapie. La médecine nucléaire a une forte activité tournant autour du diagnostic et une activité tournant autour de la thérapie.

L'imagerie de médecine nucléaire permet la réalisation d'explorations morphologiques et fonctionnelles, pour vérifier si un tissu ou un organe fonctionne correctement.

La scintigraphie permet d'obtenir, à partir d'images en coupes (2D), en associant la caméra tournant autour du patient et la tomoscintigraphie (système de traitement de l'information), la reconstruction d'images tridimensionnelles. Il s'agit de la tomographie par émission mono-photonique (TEMP).

La **scintigraphie osseuse** permet de rechercher de façon efficace les métastases osseuses dans un bilan de recherche d'extension par exemple. Le technétium 99m marque les biphosphonates qui se fixent sur les cristaux d'hydroxyapatite, où les os sont en formation. L'examen détecte toute augmentation du métabolisme osseux correspondant à une lésion.

La **tomographie par émission de positons (TEP)** au [^{18}F]-fluorodésoxyglucose (FDG) est un examen essentiel en oncologie pour le diagnostic et le suivi de certains cancers, pour la recherche de récurrences et métastases, ainsi que pour l'évaluation de la réponse à un traitement spécifique. Cette technique repose sur la fixation du [^{18}F]-FDG dans les cellules métaboliquement actives (cellules tumorales et infectieuses) montrant une augmentation de la consommation du glucose. Pour éviter une compétition entre le glucose circulant dans le sang et le glucose marqué au fluor 18 (^{18}F), le patient doit être à jeun depuis au moins 5 heures. De même, pour éviter une fixation musculaire (le muscle en activité est consommateur de glucose), une durée d'une heure est respectée entre l'injection intraveineuse et l'examen. Le FDG est un analogue du glucose, métabolisé en fluoro-2-désoxyglucose-6-phosphate via une hexokinase. Ce métabolite reste piégé dans la cellule tumorale par action enzymatique. Grâce au marquage du FDG par le ^{18}F , le tissu tumoral peut ainsi être détecté et visualisé. La durée du passage sous la caméra TEP varie de 20 à 45 minutes selon le type de caméra TEP utilisé. Si un scanner X est associé à la caméra TEP, il est alors possible d'obtenir des coupes tomographiques fusionnées apportant à la fois une information anatomique et une information fonctionnelle.

D'autres radiopharmaceutiques fluorés ont obtenu une AMM :

- La [^{18}F]fluoroDOPA est indiquée en neurologie et en oncologie pour rechercher les organes ou tissus présentant une augmentation du transport intracellulaire et de la décarboxylation de l'acide aminé dihydroxyphénylalanine. Elle est également indiquée dans le diagnostic, la stadification et la détection des récurrences ou de la maladie résiduelle de certaines tumeurs (endocrines digestives, cancer médullaire de la thyroïde, tumeurs cérébrale primitive, etc.).
- Le [^{18}F]fluorure de sodium radioactif (NaF) est destiné à la TEP. Son indication concerne la détection et localisation des métastases osseuses en cas de cancer prouvé chez l'adulte.
- La [^{18}F]fluorocholine (FCH) est indiquée pour la détection des lésions métastatiques osseuses du cancer de la prostate chez les patients à haut risque.

Quant à la thérapie, on distingue :

- la radiothérapie vectorisée ou métabolique :

Les radionucléides utilisés interviennent dans le métabolisme cellulaire. Par exemple, l'iode s'accumule naturellement et spécifiquement dans la thyroïde. L'iode 131 , émetteur γ et β^- , sous forme de sel de sodium est utilisé dans le traitement au niveau de la thyroïde par voie orale (6).

- la radiothérapie interne :

Elle s'est diversifiée par le développement de vecteurs (anticorps monoclonaux, peptides) et de précurseurs émetteurs β^- (yttrium 90, lutétium 177) ou α (radium 223, astate 211) dans certains essais cliniques. Elle consiste à administrer un MRP dans des espaces naturels restreints, qui va se fixer dans le tissu ou l'organe qu'il doit sélectivement irradier. L'efficacité du traitement dépend de la concentration sélective du MRP, de la dose totale absorbée et de la sensibilité de la lésion aux radiations.

- la radiothérapie externe (mais qui n'est pas sous le scope de la médecine nucléaire).

2. CONTEXTES HISTORIQUE ET REGLEMENTAIRE

2.1. GROUPEMENT DE COOPERATION SANITAIRE (7) (8)

2.1.1. Cadre juridique

2.1.1.1. Innovation majeure de la loi « Hôpital, Patients, Santé, Territoires »

La loi « Hôpital, Patients, Santé, Territoires » (HPST) concerne un projet de modernisation des établissements de santé, d'accès de tous à des soins de qualité, de prévention et santé publique et d'organisation territoriale du système de santé (9). Le texte de loi a été adopté le 23 juin 2009 par l'Assemblée nationale et le 24 juin 2009 par le Sénat. Il est paru au Journal Officiel le 22 juillet 2009.

La loi HPST a refondu le cadre juridique des Groupements de Coopération Sanitaire (GCS) pour permettre la mise en place d'une offre de soins gradués de qualité, accessibles à tous, satisfaisant à l'ensemble des besoins de santé. Elle distingue désormais, selon leurs finalités, deux grandes catégories de GCS :

- le **GCS de moyens**,
- le **GCS-Établissement de santé**.

Le GCS de moyens est la forme de droit commun des GCS. Il permet de mutualiser des moyens de toute nature (moyens humains, équipements, moyens immobiliers, etc.).

Le GCS-Établissement de santé est issu d'un GCS de moyens érigé en établissement de santé, parce qu'il a obtenu une autorisation d'activités de soins. C'est l'innovation majeure de la loi HPST, qui réside dans l'intégralité de la prise en charge du patient, directement hospitalisé par la structure de coopération.

2.1.1.2. Règles de droit du GCS

La finalité du GCS reste inchangée par rapport à la réglementation en place avant la loi HPST. C'est une structure de coopération qui a pour objet de « *faciliter, améliorer ou développer l'activité de ses membres* » (10).

Le GCS permet de constituer des équipes communes de professionnels, tous statuts confondus (praticiens hospitaliers, médecins salariés ou libéraux), qui vont pouvoir intervenir sur l'ensemble des patients hospitalisés dans les établissements de santé membres du groupement (11).

En outre, peuvent également participer au GCS, tous autres professionnels de santé (pharmaciens, auxiliaires médicaux, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, manipulateurs d'électroradiologie, etc.) ou organismes, sous réserve de l'accord du directeur général de l'Agence Régionale de Santé (ARS).

Cela permet de répondre à la double exigence de **sécurisation** des conditions de prise en charge des patients et de **simplification** des modalités de gestion de ces coopérations.

La loi HPST prévoit désormais qu'un GCS extrêmement abouti puisse aller plus loin dans la coopération autour du soin : il devient lui-même titulaire de l'autorisation d'activité de soins. Le GCS est alors érigé en établissement de santé. De plus, cela permet de mettre fin aux situations où le GCS (de moyens) exploitait une autorisation d'activités de soins détenues par ses membres.

Le GCS est ouvert aux :

- établissements publics de santé ;
- établissements de santé privés ;
- établissements et structures médico-sociales ;
- professionnels médicaux-libéraux ;
- centres de santé et pôles de santé.

Les droits statutaires des membres du GCS sont proportionnels à leurs apports au capital ou à leurs participations aux charges de fonctionnement du groupement. Ces droits sont fixés par la convention constitutive du GCS (12) (13).

Le GCS est une **personne morale** de droit public ou de droit privé selon la nature des membres le composant. Lorsqu'il comporte à la fois des personnes morales de droit public et de droit privé, le GCS acquiert la nature juridique du ou des personnes morales majoritaires au capital, ou à défaut de capital, majoritaires aux charges de fonctionnement du groupement.

La nature juridique du GCS détermine les règles budgétaires et comptables applicables au groupement. Ces règles sont écrites dans la constitution constitutive régulant le GCS.

La gouvernance du GCS repose sur une assemblée générale composée de l'ensemble des membres du GCS et compétente de droit, pour prendre toute décision intéressant le groupement.

2.1.2. Définition du GCS dans son activité de médecine nucléaire

2.1.2.1. Membres du GCS

Le **groupement de coopération sanitaire « Lyon Cancérologie Universitaire » (GCS LCU)** réunit les Hospices Civils de Lyon (HCL) avec le Centre Léon Bérard (CLB). Les deux partenaires ont des parts égales au sein de ce groupement, il a été choisi que le GCS soit de droit privé. Ainsi, il correspond à un **GCS de moyens de droit privé à but non lucratif**.

Il réunit respectivement un **établissement public de santé** (HCL) avec un centre régional de lutte contre le cancer, c'est-à-dire un **établissement de santé privé d'intérêt collectif à but non lucratif** (CLB).

2.1.2.2. Origine de la coopération volontaire

Pour l'évolution de la médecine nucléaire à Lyon, la réflexion s'est appuyée sur une organisation partenariale de façon à mutualiser les compétences et les coûts, répartir les équipements sur les zones géographiques du « Grand Lyon » et dynamiser le dispositif d'ensemble.

Cette réflexion a été conduite avec comme objectifs :

- le **développement de l'activité** ;
- la **réduction des coûts** d'investissement et d'exploitation ;
- une **meilleure lisibilité de l'organisation** de la discipline sur les plans clinique et universitaire.

La concrétisation du partenariat HCL-CLB se fait par **l'activité de médecine nucléaire qui étend les missions du GCS LCU**, avec une collaboration de cette structure au sein d'un **groupement d'intérêt économique (GIE)** créé en avril 2012, avec l'INOLA (Imagerie Nucléaire de l'Ouest Lyonnais et de l'Ain) installée à l'Infirmierie Protestante.



Figure 2 - Groupements hospitaliers à Lyon pour l'activité de médecine nucléaire

Le service de médecine nucléaire du GCS LCU est le **LUMEN** (Lumière Médecine Nucléaire), implanté sur le site du Centre Léon Bérard.

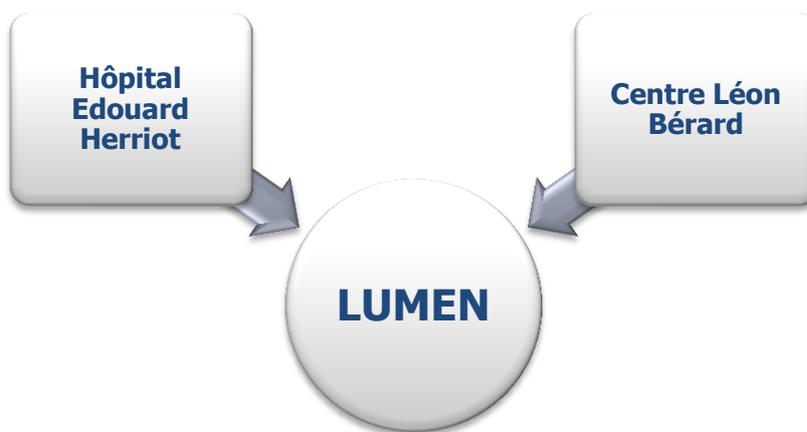
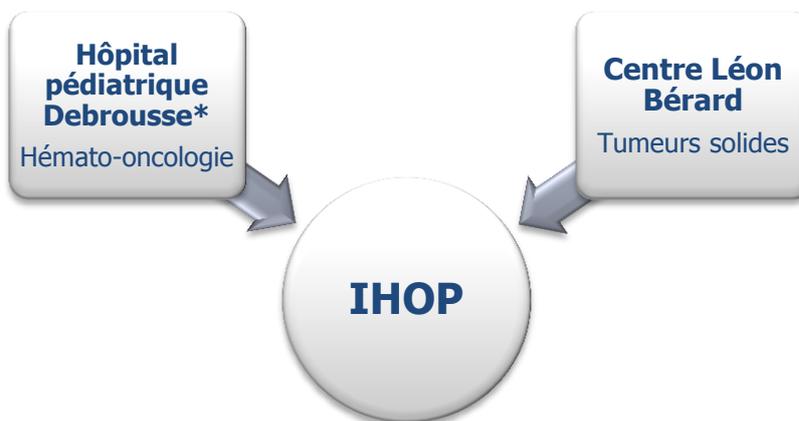


Figure 3 - Origine du service de médecine nucléaire LUMEN

Ce GCS de moyens a été créé initialement pour permettre une **coopération** entre les HCL par l'intermédiaire du **service d'Hématologie de l'hôpital pédiatrique Debrousse** et le **Centre Léon Bérard** dans leurs activités respectives de soins en hématologie pédiatrique et tumeurs solides (14). Cela a permis de créer l'**Institut d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique (IHOP)**, implanté au sein du site du CLB.



*L'hôpital Debrousse a également vu ses activités transférées à l'hôpital Femme-Mère-Enfant (HFME) en 2007. Cet hôpital Debrousse à Lyon n'existe plus.

Figure 4 - Origine de l'Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique

La mise en œuvre de cette extension est donc un **élargissement de la mission du GCS LCU** à un autre objet que l'IHOP (15). Il faut alors adapter les instances du GCS pour tenir compte d'une double mission avec l'administrateur du GCS (12) et un administrateur adjoint, en charge de :

- la mise en commun des moyens en compétences et en plateaux techniques pour l'administrateur du GCS ;
- la gestion du domaine de médecine nucléaire pour l'administrateur adjoint.

En effet, cet élargissement de GCS offre une autonomie fonctionnelle sur le plan financier, permettant d'isoler les coûts par rapport aux différentes activités du GCS, dont l'IHOP.

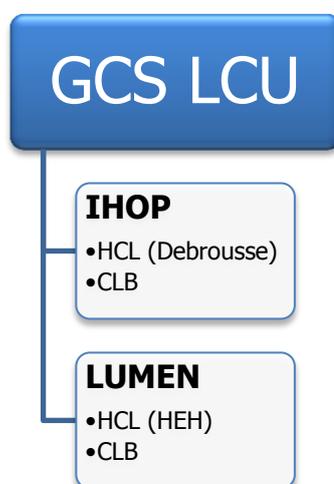


Figure 5 - Missions découlant du GCS Lyon Université Cancérologie

2.1.2.3. Objet du GCS de moyens

Ce GCS LCU permet d'organiser l'offre en médecine nucléaire à Lyon avec :

- une prise en charge au Sud de l'agglomération par un pôle public : les HCL au **Groupement Hospitalier Sud** ;
- une prise en charge à l'Est de l'agglomération par un pôle public/privé participant au service public hospitalier (PSPH) : le **GCS HCL-CLB** ;
- une prise en charge au Nord de Lyon par un pôle public/PSPH/privé : le **GIE** proposé comprenant le GCS LCU avec l'INOLA (imagerie nucléaire de l'Ouest Lyonnais), au sein des locaux de l'Infirmierie Protestante.

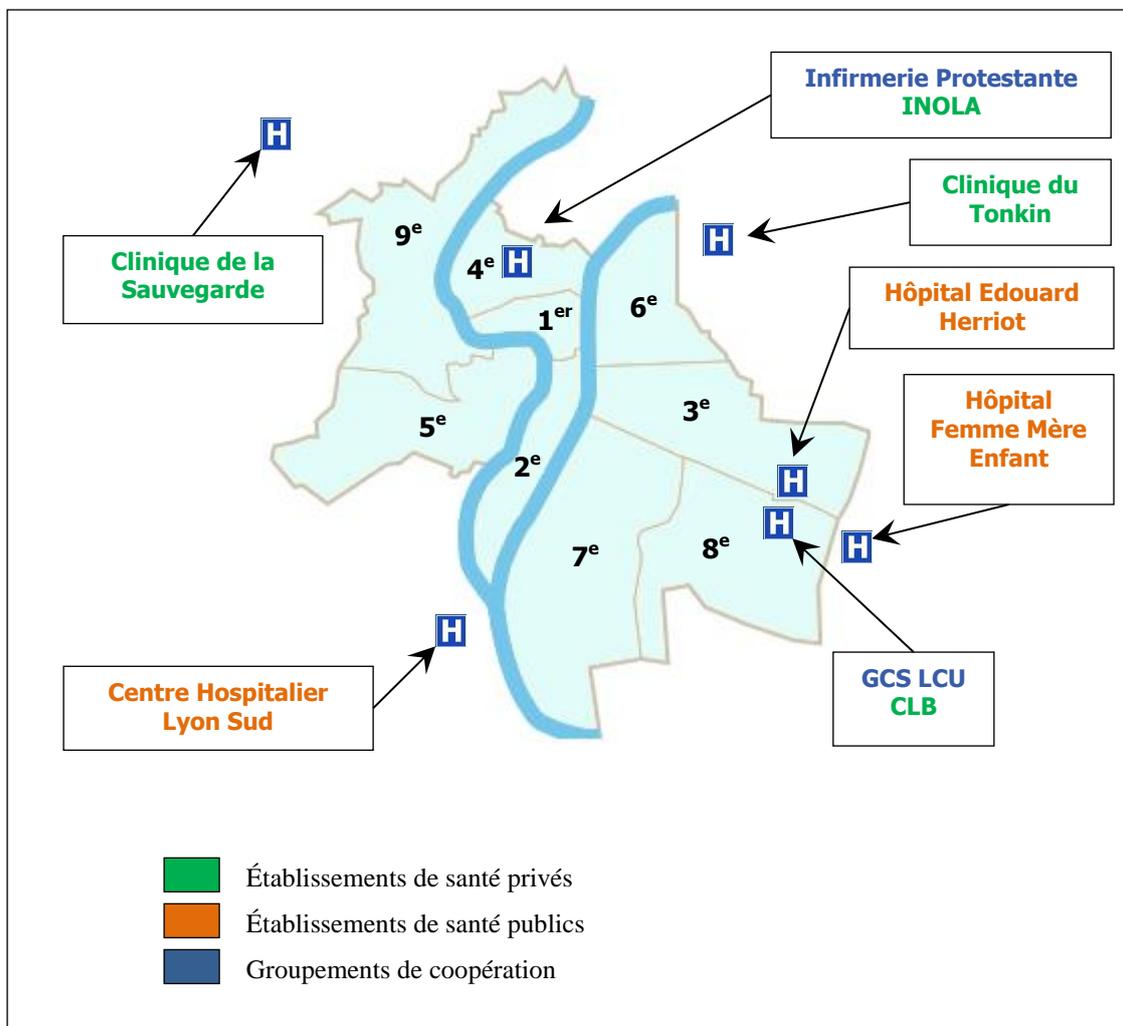


Figure 6 - Répartition de l'activité de médecine nucléaire à Lyon

2.1.2.4. Fonctionnement du GCS « Médecine Nucléaire »

L'activité de médecine nucléaire est localisée dans un bâtiment situé à l'angle des rues Nungesser et Gabriel Sarrazin (Lyon 8^{ème}), relié par une passerelle au Centre Léon Bérard. Les locaux réservés à cette nouvelle structure ont une entrée bien identifiée et indépendante du bâtiment CSA (Centre de Soins Ambulatoires). Cette entrée correspond à celle du service de médecine nucléaire LUMEN (Lumière Médecine Nucléaire) (16).



- BATIMENTS DE SOINS
- BATIMENTS DE RECHERCHE
- BATIMENTS TECHNIQUES BUREAUX

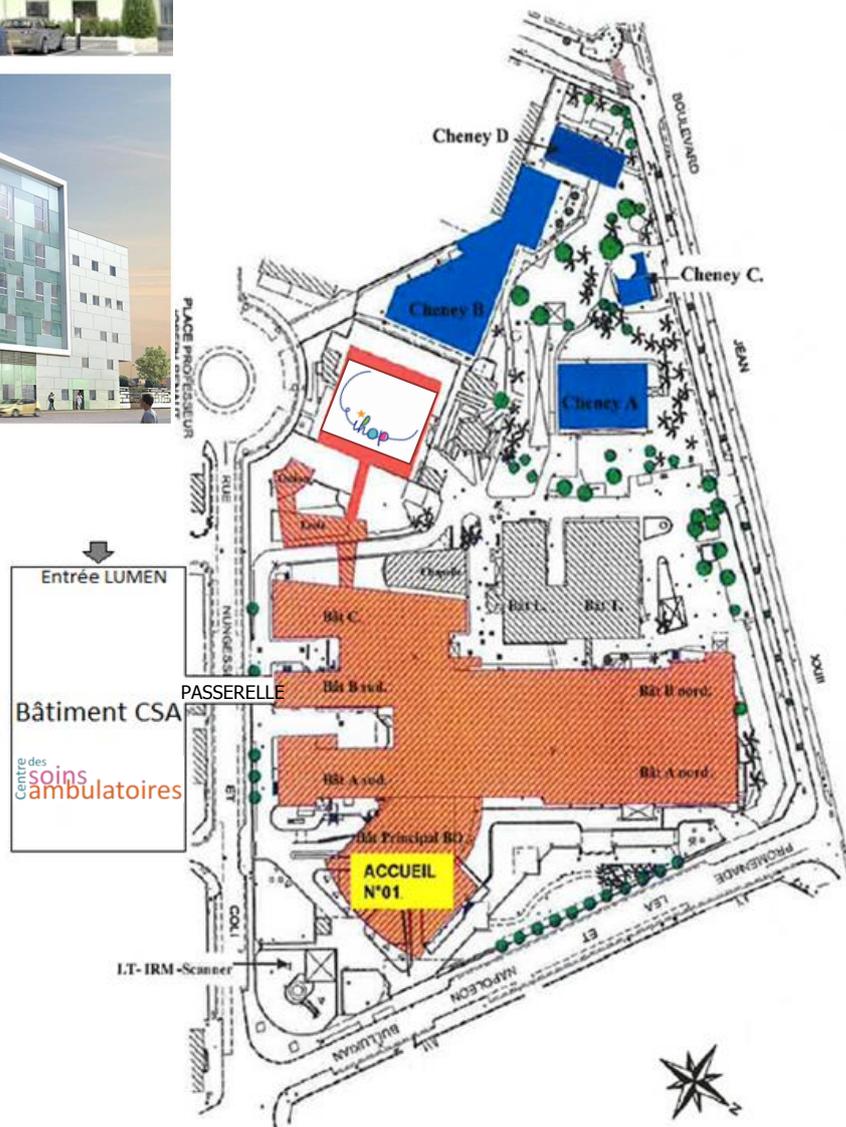


Figure 7 - Plan du Centre Léon Bérard relié à son bâtiment annexe CSA
 (source : Plan de prévention – Centre Léon Bérard – 06 juin 2010)

Le coût des investissements pour ce bâtiment est supporté par le Centre Léon Bérard, qui lui appartient. Le GCS est locataire des locaux de médecine nucléaire et de radiopharmacie en reversant un loyer au Centre Léon Bérard.

La prise en charge de l'activité de médecine nucléaire du GCS est organisée avec les ressources suivantes (17) :

- Pour les équipements :
 - 3 gamma-caméras, dont un transfert de HEH, un transfert du CLB et un équipement neuf ;
 - 2 caméras TEP (tomographie par émission de positons), un transfert du CLB et un équipement neuf.

- Pour les ressources humaines :
 - Personnel médical : 6 équivalents temps plein (ETP) ;
 - Radiopharmacien : 1,2 ETP ;
 - Radiophysicien : 1 ETP ;
 - Personnel non médical : 14 ETP.

- Pour l'activité prévisionnelle pour l'année 2013 :
 - 5300 actes gamma-caméras ;
 - 4800 actes TEP.

L'activité de médecine nucléaire a démarré au sein de ce GCS le 7 janvier 2013, avec seulement deux mois de retard par rapport au calendrier fixé.

2.2. ACTIVITES DE LA PHARMACIE A USAGE INTERIEUR (PUI)

2.2.1. Activités de base autour de l'IHOP : pédiatrie

L'Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique (IHOP) est un établissement hospitalier spécialisé, créé et géré conjointement par les Hospices Civils de Lyon et le Centre Léon Bérard via le **GCS Lyon Cancérologie Universitaire** (18).

Comme tout établissement de santé, le GCS doit disposer d'une pharmacie à usage intérieur (PUI). **La PUI est à l'usage de l'ensemble des patients des établissements de santé membres du GCS.**

La pharmacie à usage intérieur est chargée de répondre aux besoins pharmaceutiques du GCS où elle est créée. Ses **activités de base obligatoires** sont d'assurer :

- **la gestion ;**
- **l'approvisionnement ;**
- **la préparation ;**

- **le contrôle ;**
- **la détention ;**
- **la dispensation des médicaments, des dispositifs médicaux stériles et des médicaments expérimentaux.**

La pharmacie à usage intérieur du GCS coordonne ainsi ses activités obligatoires autour de l'IHOP (19) (20).

Le projet médical adopté par les instances HCL et CLB s'articule autour de 3 axes :

- l'amélioration de la prise en charge des patients, au sein de l'IHOP et en coordination avec les autres acteurs régionaux, par la mise en place d'un Réseau Régional de Cancérologie Pédiatrique ;
- l'enseignement et la formation des onco-hématologues pédiatriques ;
- la promotion de la recherche.

Les HCL apportent leur expertise dans le domaine de l'hématologie pédiatrique maligne et non maligne, le CLB dans celui des tumeurs solides (oncologie) (21).

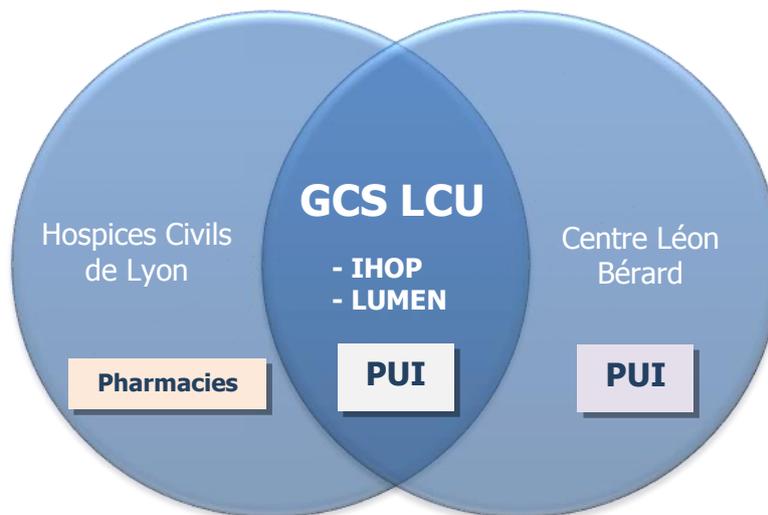


Figure 8 - Différentes pharmacies à usage intérieur parmi les membres du GCS

Chaque PUI a un pharmacien responsable spécifique. En ce qui concerne les PUI présentes physiquement au sein du site du Centre Léon Bérard, il y a donc deux pharmaciens responsables : un pour la PUI du Centre Léon Bérard et un autre pour la PUI du GCS Lyon Cancérologie Universitaire.

2.2.2. Activités soumises à autorisation spéciale : radiopharmacie

Toute PUI peut également être autorisée à exercer les activités non obligatoires suivantes (22) :

- la réalisation des préparations hospitalières à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques ;
- la réalisation des préparations rendues nécessaires pour les expérimentations ou essais des médicaments ;
- la délivrance des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales ;
- la stérilisation des dispositifs médicaux ;
- l'importation de médicaments expérimentaux ;
- la vente de médicaments au public ;
- **la préparation des médicaments radiopharmaceutiques.**

Pour ce cas précis, le GCS LCU a demandé et obtenu l'autorisation (23) :

- de création d'une pharmacie à usage intérieur pour le compte de l'IHOP (donc servant le GCS LCU) ;
- de redistribution de ses activités de soins vers la nouvelle annexe (bâtiment CSA – Centre de Soins Ambulatoires) du Centre Léon Bérard.

Concernant les activités optionnelles de la pharmacie à usage intérieur du GCS-LCU, la demande spécifique a été faite pour les activités suivantes (24).

Article 2 : Dans les locaux de la PUI implantée sur le site actuel, les activités optionnelles suivantes seront réalisées :

- la délivrance des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales.

L'extension au sous-sol d'un nouveau bâtiment avec des locaux destinés à l'administratif et aux activités optionnelles suivantes :

- la préparation des médicaments radiopharmaceutiques.
- La réalisation de préparations stériles injectables de médicaments anticancéreux (cytoxiques et anticorps monoclonaux) rendues nécessaires par les recherches biomédicales.

Figure 9 - Article 2 de l'arrêté n°2012/5698 du 16 décembre 2012

Plus particulièrement, l'activité de radiopharmacie va nécessiter l'autorisation de la PUI à réaliser la préparation de médicaments radiopharmaceutiques, délivrée par le directeur de l'Agence Régionale de Santé (ARS) qui approuve la constitution constitutive du GCS

après avis de l'Ordre national des pharmaciens (section H = établissements de santé) (25) (26).

Le **silence** gardé par le directeur de l'ARS à l'**expiration d'un délai de quatre mois** à compter de la date de réception de la demande **vaut autorisation** tacite.

Ainsi, sous réserve de disposer des moyens en locaux, personnel, équipements et systèmes d'information nécessaires, la pharmacie à usage intérieur du GCS LCU exerce les activités suivantes (19) :

- La **gestion**, l'**approvisionnement** et la **détention** des médicaments radiopharmaceutiques (MRP), trousse, générateurs et précurseurs.
- La **préparation** des MRP, qui met en jeu deux catégories de matières premières : le radionucléide et la trousse constituée d'une substance active ayant rôle de vecteur et d'excipient.
- Le **contrôle** des MRP (contrôles galéniques, physiques et chimiques), des équipements et des locaux (contrôles de surface, d'environnement).
- La **dispensation** des MRP, exclusivement nominative, avec des doses à adapter au poids du patient pour limiter son irradiation.
- La **gestion des déchets radioactifs**, à adapter selon la période courte ou longue (supérieure à 100 jours) des radionucléides, qui dans ce dernier cas sont repris par l'agence nationale de gestion des déchets radioactifs (ANDRA).
- La **double traçabilité** des MRP, de nature pharmaceutique (en liste I, avec des médicaments dérivés du sang ou sur liste T2A) et nucléaire.

2.3. REGLEMENTATIONS AUTOUR DE LA RADIOPHARMACIE

Les activités pharmaceutiques sont encadrées au niveau européen par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), au niveau national par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé (ANSM) et au niveau régional par les Agences Régionales de Santé (ARS).

L'activité nucléaire est encadrée par l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN), l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR), le Haut Comité pour la Transparence et l'Information sur la Sûreté Nucléaire (HCTISN) (27).

L'activité radiopharmaceutique est par conséquent encadrée par les réglementations touchant aux domaines pharmaceutique et nucléaire avec des textes du droit communautaire et du droit national français (28).

2.3.1. Textes législatifs concernant l'activité pharmaceutique

2.3.1.1. Droit communautaire

Avec les directives 65/65/CEE et 75/319/CEE du Conseil de l'Europe, le cadre juridique du médicament est délimité. Le champ d'application de ces directives concerne les spécialités pharmaceutiques en prévoyant des dispositions complémentaires pour les isotopes radioactifs. Avant la directive européenne 89/343/CEE implémentée en 1989, seule l'utilisation médicale de radioéléments artificiels (REA) était en vigueur.

2.3.1.1.1. *Directive européenne 89/343/CEE du 3 mai 1989*

Dès lors, le **médicament radiopharmaceutique** acquiert un statut propre et est défini comme « *tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales* » (29). La directive décrit également le générateur de radionucléides, la trousse de radionucléides et le précurseur de radionucléides.

La directive prévoit les dispositions complémentaires relatives à ces médicaments radiopharmaceutiques et indique qu'une **autorisation préalable** est **obligatoire** pour l'addition de substances radioactives dans la **production** et la **fabrication** des médicaments ainsi que pour l'**importation** de tels médicaments (30).

Il existe donc des règles régissant les médicaments radiopharmaceutiques, avec les mesures relatives à la **protection radiologique** des personnes soumises à des examens et traitements médicaux et des travailleurs contre les dangers résultant des rayonnements ionisants.

2.3.1.1.2. *Directive européenne 2001/83/CE*

La directive du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux **médicaments à usage humain**, publiée au Journal Officiel le 28 novembre 2001, contient des articles définissant le **médicament**

radiopharmaceutique, le générateur de radionucléides, la trousse de radionucléides et le précurseur de radionucléides (31).

S'ajoutent à ces définitions, les spécifications concernant une autorisation de mise sur le marché (AMM) requise pour les générateurs et trousse. L'AMM n'est pas requise pour les MRP préparés au moment de l'emploi, exclusivement à partir de générateurs et trousse ou précurseurs autorisés (32).

L'article L.5121-8 du Code la Santé Publique stipule que « *toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement ainsi que tout générateur, trousse ou précurseur, doit faire l'objet, avant sa commercialisation ou sa distribution à titre gratuit, en gros ou au détail, d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'ANSM* ».

La directive 2001/83/CE va préciser qu'**une AMM est requise pour les médicaments radiopharmaceutiques fabriqués industriellement**, les générateurs, trousse et précurseurs mais l'AMM n'est pas requise pour les médicaments radiopharmaceutiques préparés extemporanément.

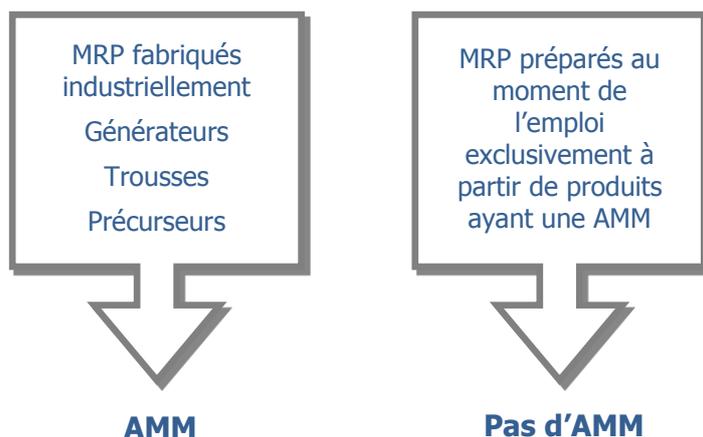


Figure 10 - AMM des MRP selon les articles 6 et 7 de la directive 2001/83/CE

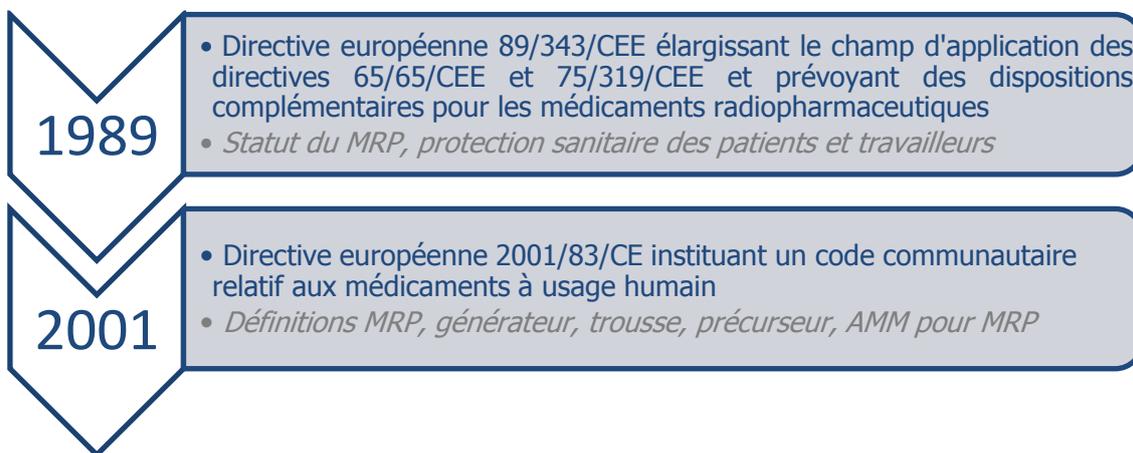


Figure 11 - Textes réglementaires de droit communautaire pour l'activité radiopharmaceutique

2.3.1.1. Transposition en droit français

2.3.1.1.1. *Loi n°92-1279 du 8 décembre 1992*

La loi du 8 décembre 1992 relative à la pharmacie et au médicament correspond à la transposition de la directive européenne de 1989. Elle a été publiée au Journal Officiel (JO) du 11 décembre 1992.

La loi indique les entités regroupées sous les termes de produits radiopharmaceutiques. Elle indique la notion de **médicament radiopharmaceutique**, en reconnaissant que la gestion, la préparation, le contrôle et la dispensation de ces médicaments doivent être sous la **responsabilité d'un pharmacien** ayant reçu une formation spécialisée.

Ainsi cette loi précise aussi ce qu'est une **pharmacie à usage intérieur** (PUI) dont « *l'activité est limitée à l'usage particulier des malades dans les établissements de santé ou médico-sociaux où elles ont été constituées* ». Elle précise les règles applicables à la PUI et définit les activités dont la PUI a en charge (20). Il advient que l'exercice de la **radiopharmacie** doit être assuré dans les établissements de santé par les pharmacies à usage intérieur et non plus par les services de médecine nucléaire. La responsabilité de la préparation et le monopole des radiopharmaceutiques reviennent aux radiopharmaciens (33).

2.3.1.1.2. *Article L.5121-1 du Code de la Santé Publique*

Les définitions de médicament radiopharmaceutique (cf. Directive européenne 89/343/CEE), de générateur, de trousse et de précurseur sont reprises et décrites :

- **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 médicament radiopharmaceutique final, généralement avant son administration* » ;
- **précurseur** : « *tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration* ».

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

Il définit les activités dont la pharmacie à usage intérieur est chargée de :

- **d'assurer la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation** des médicaments et autres produits, ainsi que des dispositifs médicaux stériles et, le cas échéant, des médicaments expérimentaux (34) et d'en assurer la qualité ;
- **de mener ou de participer à toute action d'information** sur ces médicaments, matériels, produits ou objets, ainsi qu'à toute **action de promotion et d'évaluation de leur bon usage**, de contribuer à leur évaluation et de concourir à la **pharmacovigilance** et à la **matériorvigilance** et à toute **action de sécurisation du circuit du médicament et des dispositifs médicaux stériles** ;
- de mener ou de participer à toute action susceptible de concourir à la qualité et à la sécurité des traitements et des soins dans les domaines relevant de la compétence pharmaceutique.

2.3.1.1.2. Décret n°2000-1316 du 26 décembre 2000 (abrogé)

Ce décret détermine les **missions obligatoires des PUI** et celles soumises à autorisation (activités facultatives), dont la préparation des médicaments radiopharmaceutiques. Il prévoit également que les PUI fonctionnent conformément aux Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (BPPH).

Il faut noter que ce décret a été abrogé par décret en 2005.

2.3.1.1.3. Circulaire DHOS/E1 n°2001-265 du 12 juin 2001

Cette circulaire indique qu'une **PUI ne peut être autorisée à assurer tout ou partie des activités facultatives que si elle assure par ailleurs les activités obligatoires** mentionnées dans le décret datant du 26 décembre 2000.

2.3.1.1.4. Décret 2001-1002 du 2 novembre 2001 (abrogé)

Ce décret redéfinit la compétence du ministre délégué à la santé en matière **d'autorisation d'équipements matériels lourds et d'activités de soins** (modifiant

l'article D. 712-15 du Code de la Santé Publique). Cet article a été abrogé par décret, le 26 juillet 2005.

2.3.1.1.5. Arrêté du 1er décembre 2003 (JO du 30 janvier 2004)

Cet arrêté impose une **formation distincte du radiopharmacien**, tout en exigeant sa **présence dans les établissements** possédant une PUI préparant des MRP.

Le radiopharmacien est titulaire d'un DESC (diplôme d'études spécialisées complémentaires) de radiopharmacie et de radiobiologie, ou a pu faire valider ses acquis de l'expérience auprès d'un jury d'expert en justifiant un exercice de la radiopharmacie d'au moins trois ans (jusqu'à 2005).

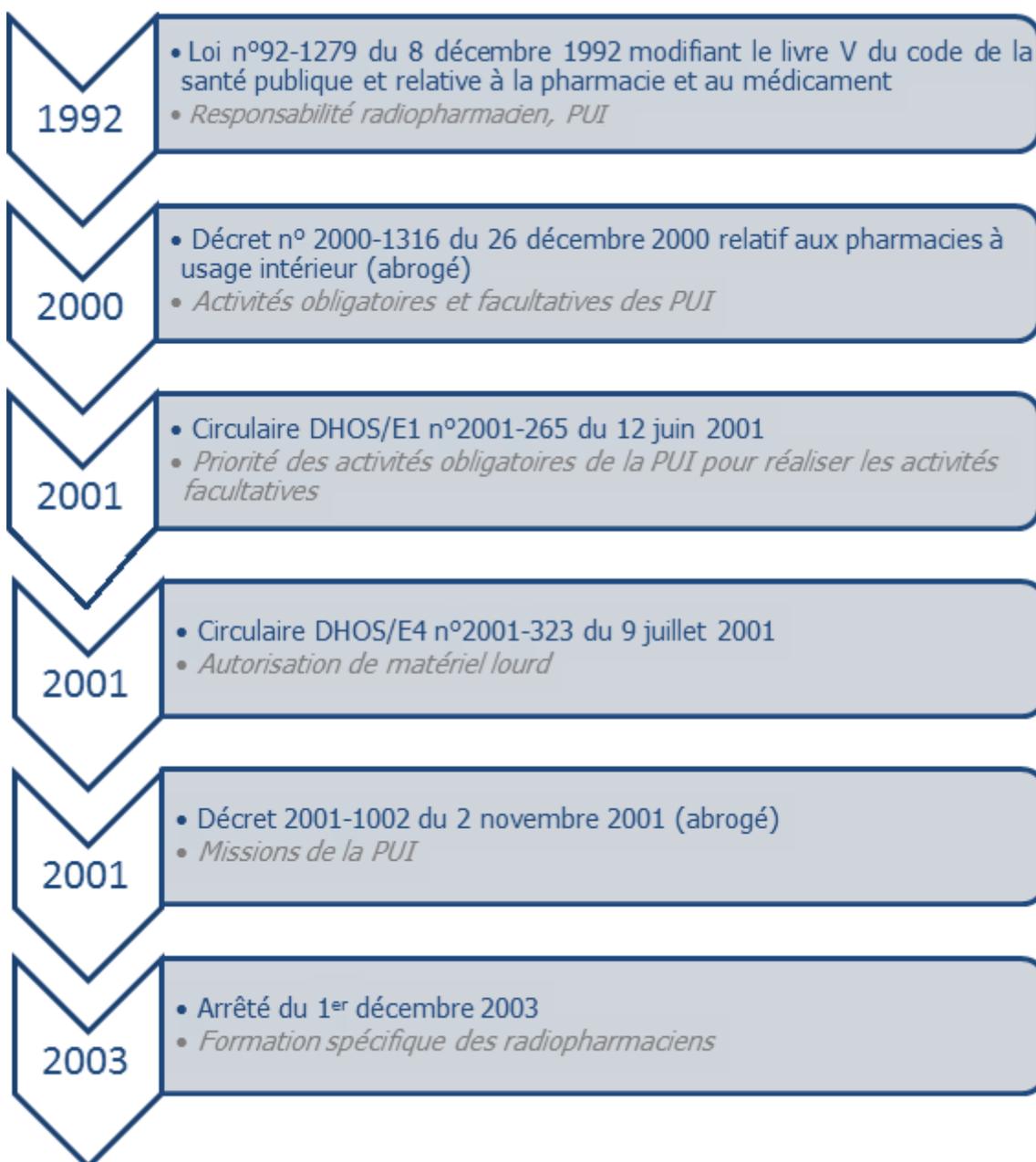


Figure 12 - Textes réglementaires de droit français pour l'activité pharmaceutique

Les MRP sont :

- des médicaments soumis aux dispositions relatives aux médicaments (ARS) ;
- radioactifs et donc soumis aux dispositions relatives aux radionucléides (ASN).

L'ARS autorise l'installation de matériels lourds (ex : TEP) pour une activité de médecine nucléaire importante avec traitement des affections cancéreuses et participant à un réseau multidisciplinaire de soins (35).

L'ASN donne l'autorisation de détention et utilisation de radioéléments artificiels en sources non scellées, donnée par la Direction Générale de la Santé.

2.3.2. Textes réglementaires pour l'activité nucléaire

2.3.2.1. Arrêté de mars 1974

En application du Code de la Santé Publique, la médecine nucléaire est soumise à deux autorisations pour :

- la **détention et l'utilisation de radionucléides** et produits ou dispositifs en contenant (dont les médicaments radiopharmaceutiques) **sous forme de sources non scellées et scellées** (autorisation de l'ASN) (34). Cette autorisation est personnelle, non transférable et délivrée à un médecin qualifié en médecine nucléaire (30). L'autorisation couvre le diagnostic *in vivo* et/ou le diagnostic *in vitro* et/ou la thérapie et/ou la recherche biomédicale et comprend les appareils électriques générant des rayons X (tomodensitomètre TDM) ;

ARTICLE 1^{er}.- L'autorisation de détenir et d'utiliser des radionucléides en **sources scellées et non scellées** est accordée à :

Monsieur le Docteur Thomas MOGNETTI.

ARTICLE 2.- Cette autorisation est délivrée pour une utilisation destinée à la **médecine nucléaire (diagnostic *in vivo*, thérapie à l'iode 131 limitée à 740 MBq par administration et recherche biomédicale)** dans l'installation décrite à l'annexe 1. Les sources scellées et non scellées pouvant être utilisées sont mentionnées en annexes 1 et 2.

Figure 13 - Autorisation de l'ARS pour la détention et l'utilisation de radionucléides

- l'**installation d'équipements matériels lourds** (autorisation de l'ARS) : les caméras à scintillations monophotoniques (TEMP), les tomographes par émission de positons (TEP), couplés ou non à un tomodensitomètre (TDM) ou à un autre dispositif d'imagerie (37).

D'autres autorisations éventuelles avec :

- l'**utilisation thérapeutique de radioéléments en sources non scellées** nécessitant des chambres radio-protégées dans le cadre de l'activité de soins du cancer (38) ;
- la **création d'une PUI** (31) dans l'établissement : une radiopharmacie, antenne de la PUI, dédiée aux médicaments radiopharmaceutiques est alors implantée au sein du secteur de médecine nucléaire *in vivo*.

2.3.2.2. Décret n°2002-460 du 4 avril 2002

Ce décret encadre la **protection des personnes exposées à des fins médicales aux rayonnements ionisants**. La somme des doses efficaces reçues par toute personne n'appartenant pas aux catégories mentionnées ne doit pas dépasser 1 mSv par an.

2.3.2.3. Décret n° 2003-296 du 31 mars 2003

Ce texte est relatif à la **protection des travailleurs contre les dangers des rayonnements ionisants**.

En application du principe de limitation des doses, des valeurs limites réglementaires sont établies pour les travailleurs exposés aux rayonnements ionisants : la somme des doses efficaces reçues par exposition externe et interne ne doit pas dépasser 20 mSv sur douze mois consécutifs (39).

- Corps entier : 20 mSv sur 12 mois consécutifs (dose efficace).
- Mains, avant-bras, pieds, chevilles : 500 mSv (dose équivalente).
- Peau : 500 mSv (dose équivalente).
- Cristallin : 150 mSv (dose équivalente).
- Femmes enceintes : inférieur à 1 mSv dose équivalente au fœtus, de la déclaration de la grossesse à l'accouchement (40).
- Femmes allaitant : interdiction de les maintenir ou de les affecter à un poste entraînant un risque d'exposition interne.

2.3.2.4. Utilisation des radionucléides

2.3.2.4.1. *Article R. 1333-24 (CSP)*

La **demande d'autorisation de détention de radioéléments artificiels (REA)** ou son renouvellement est présentée par la personne physique ou par le représentant de la

personne morale qui sera le **responsable de l'activité nucléaire** envisagée et cosignée par le chef d'établissement s'il existe.

2.3.2.4.2. Arrêté du 30 octobre 1981

La radiopharmacie doit faire partie de la PUI de l'établissement de santé. Les locaux de la PUI doivent répondre aux exigences décrites par les articles R.5126-2, R.5126-11 et R.5126-12 du Code de la Santé Publique. Les locaux de la PUI sont installés et équipés de façon à assurer la bonne conservation, le suivi des médicaments, de même que leur sécurité et celle du personnel concerné.

Ils peuvent être implantés sur plusieurs emplacements distincts comme c'est le cas au sein du GCS « Médecine Nucléaire ».

La radiopharmacie, étant une activité rattachée à la PUI de l'établissement de santé, doit répondre aux exigences des locaux de la PUI mais également à l'arrêté du 30 octobre 1981 relatif aux conditions d'emploi des radioéléments artificiels utilisés en sources non scellées à des fins médicales.

Les locaux de la radiopharmacie doivent être à proximité du service de médecine nucléaire. Ils répondent aux conditions communes exigées par cet arrêté du 30 octobre 1981 pour toutes installations en zone contrôlée avec des locaux différenciés et hiérarchisés avec :

- un accès clairement signalé par un trèfle normalisé ;
- des locaux séparés des locaux ordinaires, avec douche de décontamination ;
- une ventilation en dépression, indépendante du reste du bâtiment ;
- des parois sans aspérités, ni recoins ;
- des murs revêtus de peinture lisse et lavable ;
- des sols avec un revêtement imperméable et lisse, pourvus d'une bonde d'évacuation des eaux ;
- des éviers monoblocs sans commandes manuelles ;
- une surface de travail en matériaux facilement décontaminables ;
- une aire extérieure de stockage des déchets au moins égale à 20 m².

Le matériel doit comporter :

- des détecteurs portatifs de contamination ;
- des appareils mesurant des débits de dose.

De plus, la zone de production de la radiopharmacie, anciennement appelée « laboratoire chaud », doit également répondre à des exigences plus fortes :

- des sorbonnes ou boîtes à gants en dépression ;
- des enceintes de stockage blindées pouvant être fermées à clé ;
- des éviers reliés aux cuves de décroissance ;
- des cuves de stockage ;
- des parois renforcées en fonction de la nature et de l'activité des radioéléments utilisés ;
- une ventilation supérieure à 10 renouvellements horaires pour un local en dépression (les autres locaux ont une ventilation supérieure à 5 renouvellements horaires).

Toutes ces exigences sont nécessaires pour **limiter les risques d'irradiation et de contamination** (41).

2.3.2.4.3. Circulaire DHOS/E4 n°2001-323 du 9 juillet 2001

Ce texte encadre la **gestion des effluents et des déchets d'activités** de soins contaminés par des radionucléides. Chaque établissement est responsable de l'élimination des effluents et déchets qu'il génère. La gestion des déchets vise à réduire l'exposition des personnes, avec le souci de parvenir à une optimisation des expositions.

Les quatre principes suivants doivent être respectés :

- les déchets doivent être **triés et conditionnés le plus en amont possible**, notamment la période radioactive des radionucléides présents : les déchets et effluents provenant de l'utilisation de radioéléments de période radioactive inférieure à cent jours seront distingués des autres déchets (contenant des radioéléments à longue période) ;
- les effluents et déchets sont ensuite **stockés de façon distincte** afin de permettre :
 - un traitement local par décroissance radioactive pour les effluents et déchets provenant de l'utilisation de radionucléides de période inférieure à cent jours ;
 - une prise en charge des autres déchets par l'Agence nationale pour la gestion des déchets radioactifs (ANDRA) (42) ;
- la radioactivité des effluents et déchets est **contrôlée avant leur évacuation** ;

- les effluents et déchets sont **évacués vers des filières identifiées** :
 - les déchets sont évacués vers la filière des déchets ménagers en l'absence de risques infectieux et chimiques, sinon ils sont dirigés soit vers la filière des déchets d'activités de soins à risques infectieux, soit vers la filière adaptée des déchets d'activités de soins à risque chimique (sauf lorsqu'ils proviennent de l'utilisation de radionucléides de période supérieure à cent jours) ;
 - les effluents liquides sont dirigés vers le réseau public de collecte des eaux usées urbaines ;
 - l'ANDRA assure la reprise des déchets liquides et solides provenant de l'utilisation de radionucléides de période supérieure à cent jours.

2.3.2.4.4. Arrêté « Zonage » du 15 mai 2006

Cet arrêté est 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.

La délimitation doit être continue, visible et permanente, permettant de distinguer les différentes zones. Lorsqu'il s'agit de zones spécialement réglementées (prévues à l'article R. 231-81 du Code du Travail), les limites sont matérialisées par des moyens adaptés afin de prévenir tout franchissement fortuit. De plus, une signalisation complémentaire mentionnant leur existence doit être apposée de manière visible sur chacun des accès au local.

Des panneaux indiquent la nature du risque radiologique dans la zone considérée. Les zones spécialement réglementées ou interdites sont les suivantes :

- les **zones contrôlées** sont en vert ;
- les **zones surveillées** est en gris-bleu ;
- les **zones contrôlées jaunes**, où la **dose efficace** susceptible d'être reçue en une heure reste **inférieure à 2 mSv** et où la **dose équivalente** (mains, avant-bras, pieds, chevilles) susceptible d'être reçue en une heure reste **inférieure à 50 mSv** ; pour l'exposition externe du corps entier, le débit d'équivalent de dose ne doit pas dépasser 2 mSv/h ;

2.3.3. Référentiels en vigueur pour la préparation de MRP

La réglementation pour l'activité de radiopharmacie repose à la fois sur la législation pharmaceutique et celle du domaine nucléaire, ce qui engendre parfois des situations complexes (43).

2.3.3.1. Bonnes Pratiques

2.3.3.1.1. *Bonnes Pratiques de Fabrication*

Pour la fabrication et le contrôle des produits radiopharmaceutiques, il est nécessaire que le pharmacien responsable ait une compétence en radiopharmacie (DESC) (44).

La fabrication des médicaments radiopharmaceutiques, des précurseurs et des générateurs sont des opérations qui comportent des risques potentiels. Pour de nombreux produits radiopharmaceutiques, il faut également tenir compte du fait que ce sont fréquemment des lots de petite taille qui sont fabriqués. En raison de leur période radioactive très courte, certains produits radiopharmaceutiques sont libérés avant que tous les essais de contrôle de la qualité soient terminés (exemple : contamination microbiologique) (45).

2.3.3.1.2. *Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (2002)*

Dans le domaine radiopharmaceutique, les contrôles de fabrication sont spécifiques à ce domaine étant donné le niveau de risques pour le manipulateur et pour l'environnement. Il existe ainsi des lignes directrices particulières (33).

Les missions du radiopharmacien reprennent toutes celles décrites pour le pharmacien dans le Code de la Santé Publique, avec l'achat, l'approvisionnement, la gestion, la préparation, les contrôles, la dispensation des produits, la formation, l'information du personnel, la vigilance, l'hygiène ; avec en plus, la radioprotection (44).

Les activités des précurseurs et générateurs commandés sont calculés en rapport avec leur utilisation afin de ne stocker que le minimum de sources radioactives. En effet, les produits en radiopharmacie sont généralement coûteux, il faut donc prévoir et anticiper les besoins auprès des fournisseurs. La réception des précurseurs et des générateurs est enregistrée sur un registre des entrées indiquant l'activité reçue à la date de livraison.

Les préparations radiopharmaceutiques stériles n'étant pas stérilisées dans leur récipient final, **toutes les opérations sont conduites de façon aseptique.**

Le contrôle Qualité des préparations dépend de trois types de paramètres :

- galéniques : l'aspect, le pH, l'activité des préparations ;
- physiques : la pureté radionucléidique ;
- chimiques : la pureté radiochimique.

Le contrôle est réalisé autant que possible par une personne différente de celle qui a préparé le MRP. Le contrôle permet de vérifier la conformité de la préparation avec les spécifications du résumé des caractéristiques du produit et/ou les instructions écrites validées par le radiopharmacien.

Le contrôle de l'environnement est également primordial en respectant les mesures d'hygiène et de radioprotection mises en place.

La périodicité des contrôles est définie par le radiopharmacien.

La libération du MRP est effectuée par le radiopharmacien. Toute préparation non conforme est considérée comme un déchet radioactif et est traitée comme tel.

Le stockage se fait dans des conditions conformes à la réglementation en vigueur, notamment en termes de radioprotection. La durée et les conditions de conservation après marquage sont définies dans le résumé des caractéristiques du produit.

2.3.3.1.3. Bonnes Pratiques de Préparation (2007)

La préparation des radiopharmaceutiques doit répondre aux bonnes pratiques pharmaceutiques (manipulation aseptique des produits injectables) et également aux règles de radioprotection (limitation de l'irradiation et de la contamination).

Il existe deux types de préparations :

- les conditionnements en dose unitaire lorsqu'il s'agit de **radiopharmaceutiques prêts à l'emploi** ;
- les **préparations magistrales extemporanées** avec le marquage d'une trousse par un précurseur radioactif ou bien le marquage cellulaire en isolant préalablement des cellules dans une hotte à flux laminaire.

Pour un patient donné, la préparation de la dose à administrer est effectuée extemporanément. L'identité du patient, le MRP, le radionucléide et l'activité à l'heure de la mesure sont précisés sur l'étiquette de la préparation.

Un chapitre est consacré à la préparation des MRP en décrivant les principes généraux, les personnels, les équipements et locaux nécessaires à l'activité de préparation de radiopharmaceutiques.

2.3.3.1.4. Décret n°2012-1201 sur l'étiquetage des MRP

Le décret n° 2012-1201 du 29 octobre 2012, relatif à l'**étiquetage des préparations** et d'autres produits pharmaceutiques fixe les **mentions devant obligatoirement figurer** sur les préparations magistrales, hospitalières, destinées à être administrées chez l'Homme :

- **Mentions relatives à l'identification de la préparation :**
 - a) le nom ou la dénomination de la préparation, le dosage, la forme pharmaceutique et la mention du destinataire (« nourrissons », « enfants », « adultes » ou toute autre catégorie de patients dont les caractéristiques nécessitent une mention particulière) ;
 - b) la composition qualitative et quantitative en substances en utilisant les dénominations communes ;
 - c) le contenu en masse ;
 - d) lorsqu'il s'agit d'une préparation sous forme liquide, les mentions du b) et du c) sont remplacées par la quantité totale de chaque substance active dans le volume total de solution et la concentration en unité de masse par volume ;
 - e) les excipients qui ont une action ou un effet notoire ;
 - f) la voie d'administration si le produit est destiné à être administré directement au patient.
 - g) le mode d'administration, si nécessaire ;
 - h) la mention "ATTENTION – SOLUTION HYPERTONIQUE" en caractères gras et noirs sur fond bleu clair, pour les solutions injectables hypertoniques, apposée perpendiculairement aux autres mentions ;
 - i) lorsque la préparation est destinée à une autre voie d'administration que la voie orale, sublinguale ou perlinguale, l'étiquette porte la mention "Ne pas avaler" en caractère gras et noirs sur fond rouge.

- **Mentions relatives au numéro de lot et à la traçabilité :**

- a) le numéro du lot de la préparation ;
- b) le numéro d'enregistrement de la préparation figurant sur le livre-registre ou dans le système informatisé ;
- c) la date limite d'utilisation ;
- d) les précautions particulières de conservation, s'il y a lieu ;
- e) le nom et l'adresse de la pharmacie à usage intérieur.

3. CONCEPTION, QUALIFICATION & ASSURANCE QUALITE

3.1. DESCRIPTION DU SERVICE LUMEN ET DE LA RADIOPHARMACIE

3.1.1. Locaux

3.1.1.1. Description du service de médecine nucléaire

Le service de médecine nucléaire du GCS est appelé LUMEN. L'entrée indépendante se trouve au 15 rue Gabriel Sarrazin. Le service est situé au niveau – 1 du bâtiment CSA (Centre de Soins Ambulatoires).

Les patients sont d'abord pris en charge, en zone « froide », à l'accueil de LUMEN par le secrétariat qui enregistre les entrées. Les bureaux des cadres sont organisés autour de la structure d'accueil et de la salle d'attente principale. Ainsi sont répartis les bureaux du chef de service de médecine nucléaire, de la cadre surveillante de médecine nucléaire et des radiopharmaciens, en plus de ceux des secrétaires.

Les patients seront ensuite emmenés dans la zone « chaude » de médecine nucléaire où sont répartis d'autres espaces d'attente, des salles d'injections et des cabinets de consultation.

Les salles d'interprétation et la radiopharmacie, également en zone contrôlée, sont des locaux accessibles uniquement par le personnel.

Description du flux patients

- **Pour une activité en médecine nucléaire de diagnostic, la prise en charge d'un patient hospitalisé dans l'établissement de santé (CLB, GCS LCU), se fait de la façon suivante :**

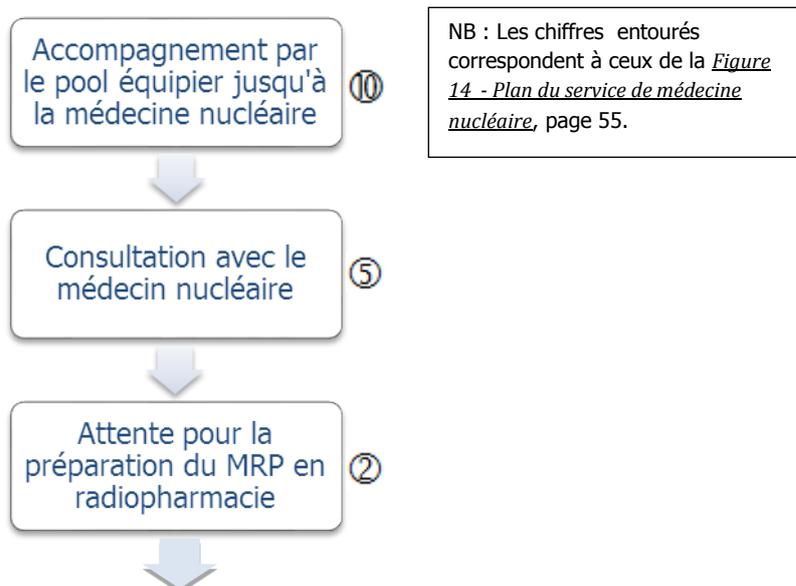
Le médecin prescrit un examen de scintigraphie au patient. Les manipulateurs d'électroradiologie (MER) appellent le pool équipier pour qu'il aille chercher le patient depuis son service, jusqu'au service de médecine nucléaire en passant par la passerelle reliant le Centre de Soins Ambulatoires au Centre Léon Bérard.

Le patient est alors pris en charge par les MER.

Le médecin nucléaire réalise ensuite une consultation ⑤ avec le patient avant l'examen scintigraphique.

Puis, le patient est dirigé en salle d'attente « chaude » ②, le temps de préparer extemporanément les radiopharmaceutiques prescrits. Le MER emmène ensuite le patient en salle d'injection ③ où est libéré le médicament radiopharmaceutique (MRP) via les passe-seringues, sous la responsabilité du radiopharmacien. Le MER ou le médecin nucléaire administre le médicament radiopharmaceutique au patient.

Selon l'examen prescrit, le patient est ensuite envoyé en salle d'attente « chaude » normale ou couchée ②. Après ce temps indispensable d'attente pendant lequel se fait la distribution de la radioactivité, le patient est alors soumis aux examens d'imagerie sous les caméras ⑦. Les images sont finalement transmises via le dossier patient aux médecins qui les interprètent ⑨ et soumettent leur conclusion.



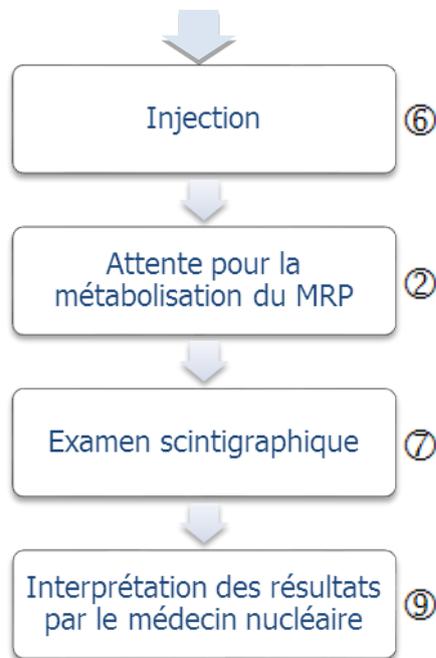


Figure 16 - Patient hospitalisé au CLB

- **Pour une activité en médecine nucléaire de diagnostic, la prise en charge d'un patient consultant ou hospitalisé à l'extérieur de l'établissement de santé, se fait de la façon suivante :**

Le patient se présente directement à LUMEN. Une fois accueilli dans le service de médecine nucléaire et son entrée enregistrée ①, le patient est alors dirigé vers la salle d'attente « froide » ②. C'est le MER qui vient alors chercher le patient et la procédure se passe comme décrit précédemment, avec la consultation pré-examen avec le médecin nucléaire (sauf pour les patients PET Scan), l'injection de MRP suivie d'une attente (zone « chaude ») et de l'examen à proprement parlé. Finalement, le MER s'assure du bon retour du patient qui sort par l'ascenseur dédié aux patients LUMEN ⑩ situé au fond du service de médecine nucléaire jusqu'au niveau 0 (hall d'entrée).



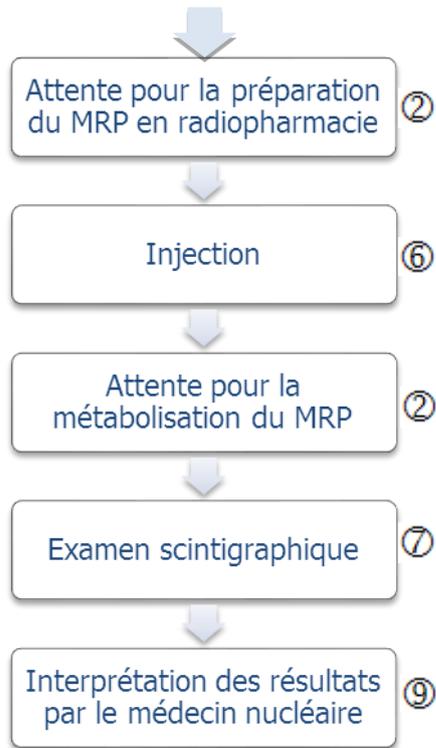


Figure 17 - Patient extérieur au CLB

- **Pour une activité thérapeutique via l'irathérapie à l'iode 131 :**

Le patient est déjà pris en charge au CLB. Le médecin nucléaire va prescrire la dose d'iode à administrer au patient, qui est hospitalisé en service de curiethérapie pour quatre jours. Les entrées se font le lundi et les sorties le jeudi. Le patient reste en isolement dans une chambre plombée tout au long de cette période, tous ses déchets radioactifs seront traités à part, par les MER du service de médecine nucléaire.

La gélule d'iode est préparée dans la radiopharmacie et est libérée par le radiopharmacien présent. Le MER emmène dans un pot de protection plombé la gélule délivrée jusqu'au service de curiethérapie (site initial du Centre Léon Bérard) où il administre le MRP dans la chambre du patient grâce à une paille. Le patient sera par la suite pris en charge par son médecin oncologue.

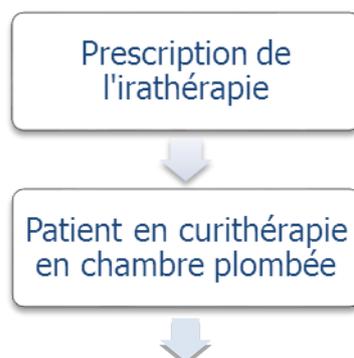




Figure 18 - Patient en irathérapie

3.1.1.2. Description des locaux de la radiopharmacie

La radiopharmacie doit être implantée et aménagée dans des locaux réglementés. Elle est située en élément central **dans le service de médecine nucléaire**. Ses locaux sont qualifiés pour permettre de manipuler des radionucléides en sources non scellées. Ils sont installés en **zone contrôlée**. La zone de production de la radiopharmacie est une **salle blanche (ISO 5)** où peuvent être préparés des médicaments sous forme injectable.

La radiopharmacie est composée des zones suivantes :

- la zone de production (des MRP) ;
- le sas Matériel ;
- le sas Personnel ;
- la zone de stockage de matériels ;
- la zone de décroissance temporaire des déchets de la radiopharmacie, dans laquelle sont stockés les déchets solides radioactifs ;
- la salle de contrôles Qualité ;
- la salle de recherche ;
- le local de livraisons.

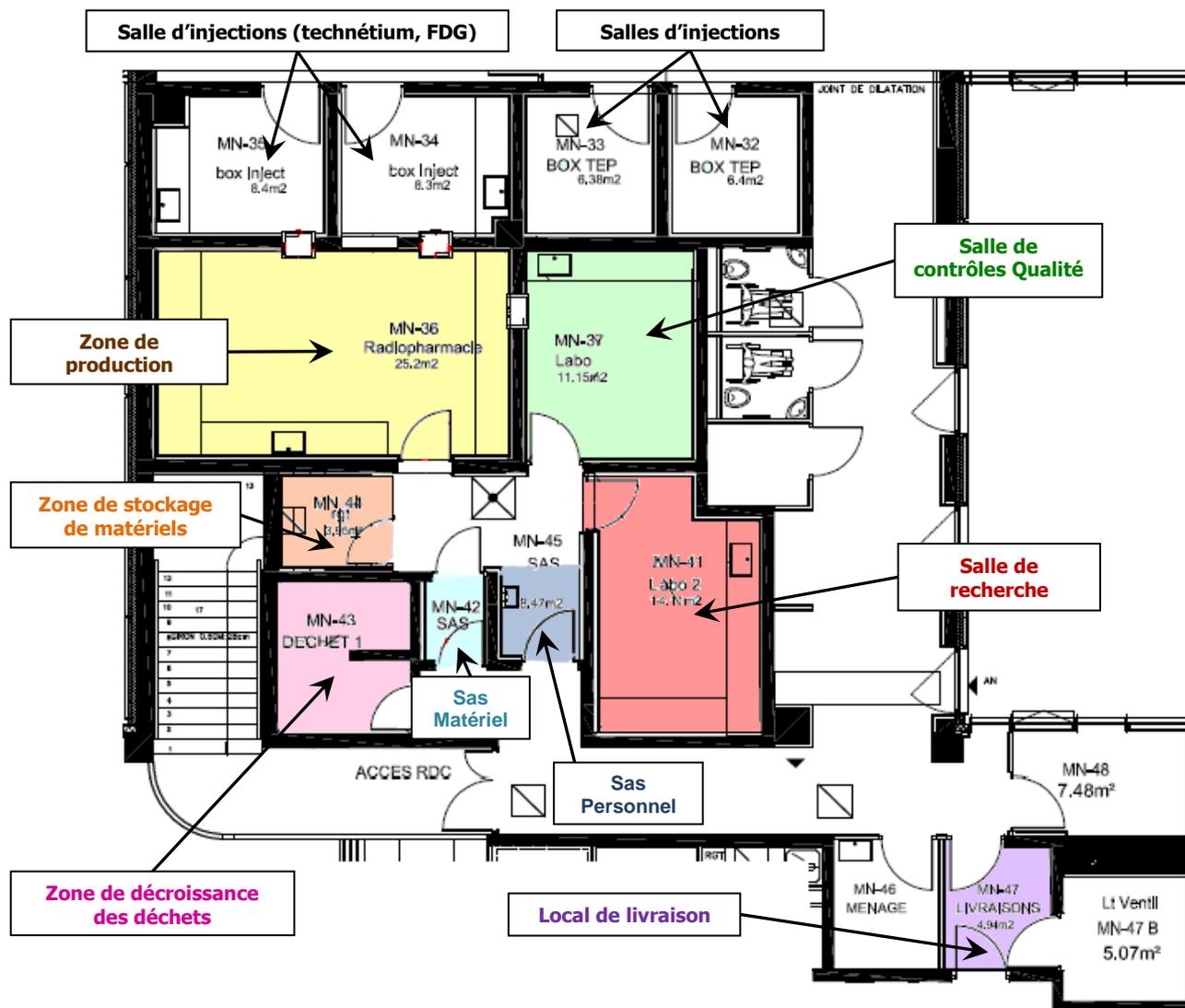


Figure 19 - Plan de la radiopharmacie

Pour entrer dans la radiopharmacie, il faut respecter des règles strictes. Tout d'abord, comme la radiopharmacie est en zone contrôlée, tout personnel doit porter au niveau de la poitrine un dosimètre passif et un dosimètre opérationnel.



Figure 20 – Dosimètres

Puis, le personnel passe dans le sas Personnel où il se lave les mains et s'habille d'un sarrau, d'une charlotte ou calot, de sur-chaussures et de gants selon la procédure concernant l'entrée dans la radiopharmacie.

Annexe 1 - Flux entrant et sortant du personnel de la radiopharmacie

La circulation au sein de la radiopharmacie peut se faire librement, une fois le personnel correctement habillé, il est cependant important de fermer les portes des différentes pièces car les sas asservis permettent que la cascade de pressions soit maintenue.

Le matériel nécessaire à la production de radiopharmaceutiques est quant à lui introduit par le sas Matériel, puis récupéré par l'ouverture intérieure du sas.

Annexe 2 - Flux entrant et sortant du matériel

Les MRP fabriqués sont contrôlés qualitativement dans le laboratoire de contrôle. Une fois le contrôle validé, les MRP sont libérés via les passe-seringues aux box d'injection où a lieu l'administration.

Les déchets de la radiopharmacie sont stockés dans la zone de décroissance temporaire, protégée par des murs plombés.

La réglementation pour l'activité de radiopharmacie repose sur la législation pharmaceutique et la législation du domaine nucléaire. Il faut donc adapter l'organisation et les conditions de travail aux différentes contraintes. Pour répondre à ces doubles exigences, la radiopharmacie a été qualifiée avant l'ouverture du service de médecine nucléaire.

3.1.2. Équipements

3.1.2.1. Description des enceintes blindées

Pour la production des médicaments radiopharmaceutiques, la radiopharmacie possède trois enceintes blindées utilisées pour différents types de radionucléides.

Les enceintes blindées 1 et 2 sont des enceintes Easypharma® de LEMER PAX, spécialement dédiées à la radioprotection des manipulateurs lors de la préparation de radiopharmaceutiques de basse et moyenne énergie. Le blindage plombé est épais de 15 mm sur toutes les faces de l'enceinte et s'élève à 50 mm autour du caisson générateur. L'enceinte permet de manipuler des activités supérieures à 74 GBq de Tc^{99m} avec des doses au contact inférieures à 25 µSv à 5 cm des parois. Une filtration HEPA, un

extracteur d'air (avec une dépression de 200 Pa) et un flux laminaire de classe A permettent une totale sécurité microbiologique de radiopharmaceutique préparé.

L'enceinte blindée 1 est utilisée pour les basses et moyennes énergies. Elle est donc réservée pour la préparation de : technétium 99m (140 keV), d'iode 123 (159 keV), d'indium (deux pics d'énergies : 170 et 240 keV).

Pour accéder au plan de travail, on peut utiliser les 4 ronds de gants. La porte centrale permet une ouverture complète. Elle comporte un manomètre de contrôle de la dépression. La ventilation du plan de travail permet une atmosphère de classe A avec un flux laminaire. Ses sas latéraux permettent d'introduire proprement du matériel dans l'enceinte.



Figure 21 - Intérieur de l'enceinte blindée 1 EasyPharma® LEMER PAX pour les basses et moyennes énergies
(Source Lemer Pax)

L'enceinte blindée 2 est utilisée pour des radio-isotopes de hautes énergies. Les préparations des gélules d'iode 131, d'indium 111, d'yttrium 90, de thallium 210, de samarium 153, de fluor 18, de F-DOPA, de fluorocholine, et Na^{18}F , sont effectuées au sein de cette enceinte.



Figure 22 - Enceintes blindées 1 et 2 EasyPharma® LEMER PAX

(Source Lemer Pax)

L'enceinte 3 est réservée à la préparation automatisée de ^{18}F FDG. Elle possède un blindage plombé de 50 mm sur toutes les faces. Le MER commande une activité qui est délivrée dans une carpule, elle-même contenue dans un dispositif d'injection blindée (24 mm) en tungstène.

Cette enceinte fonctionne avec un système Unidose® qui permet une préparation automatisée des doses (47).

Cela permet de gagner du temps dans la préparation du MRP et être efficace en termes de radioprotection (48).

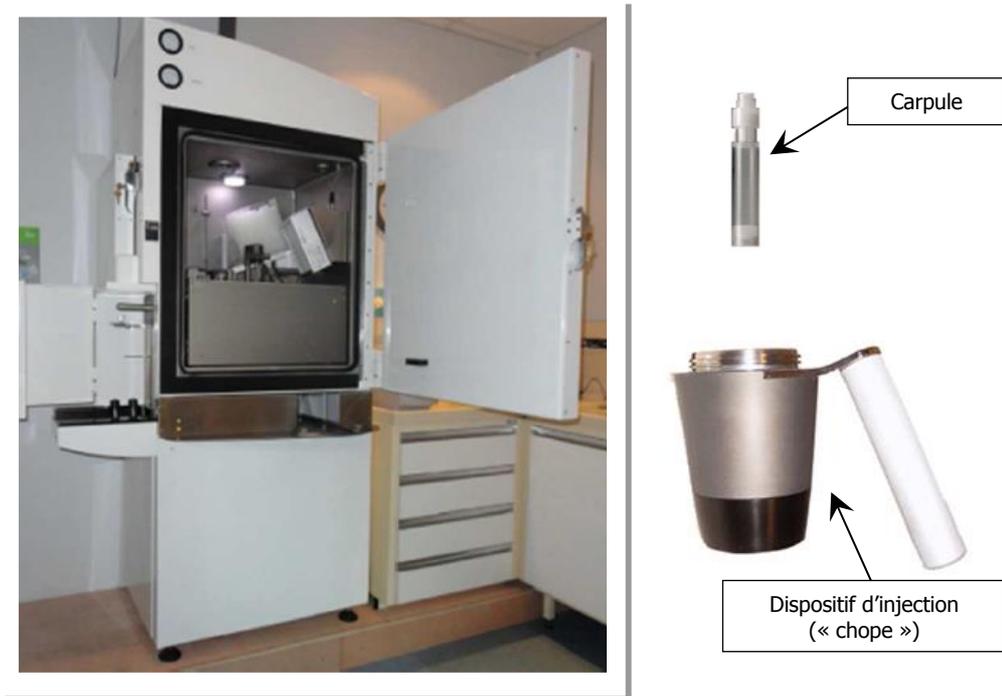
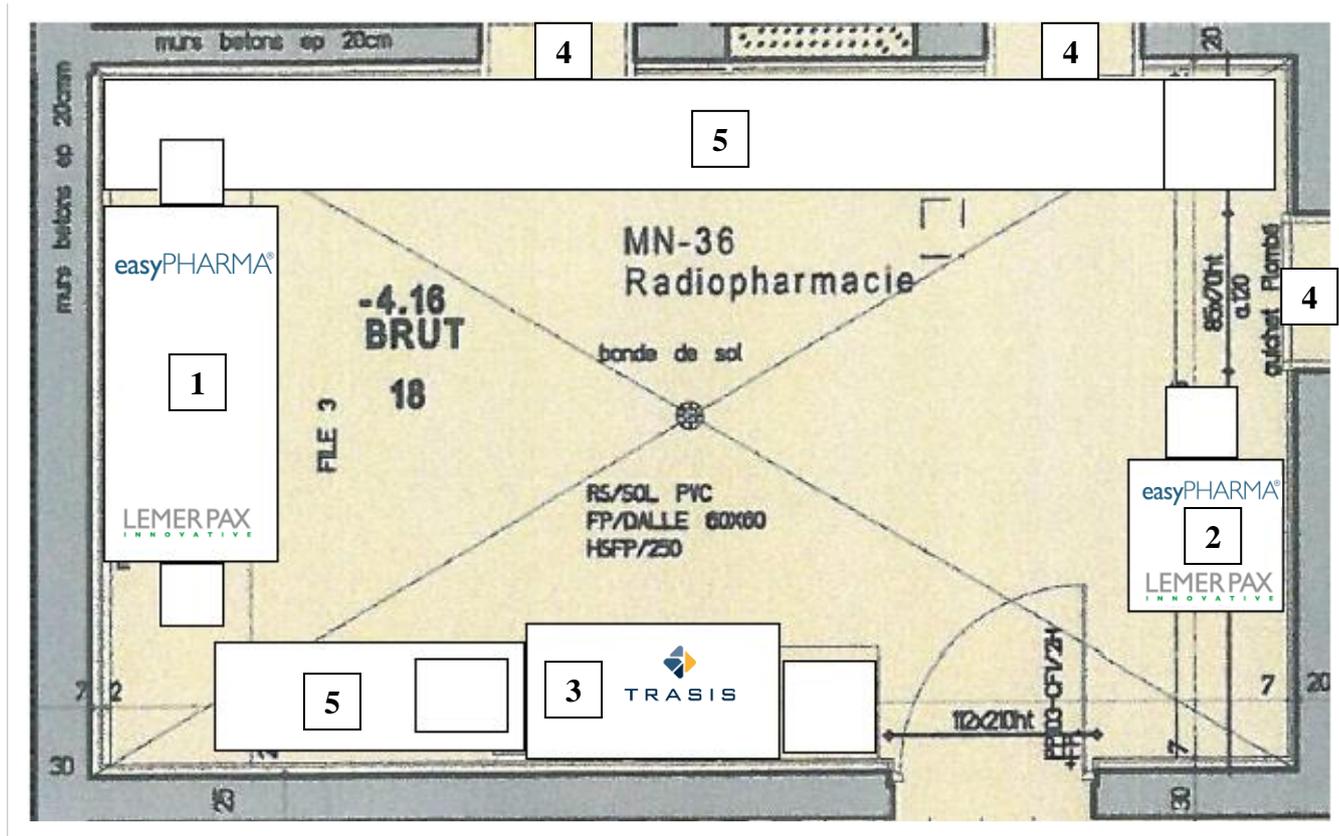


Figure 23 - Enceinte blindée 3 pour les hautes énergies TRASIS

Dans la zone de production de la radiopharmacie, on retrouve les trois enceintes blindées nécessaire à la production des MRP.



LEGENDE	
1	Enceinte blindée 1 à basses énergies
2	Enceinte blindée 2 à hautes énergies
3	Enceinte blindée 3 à hautes énergies, pour le $[^{18}\text{F}]$ -FDG
4	Sas pulsés et passe-seringues
5	Paillasses

Figure 24 - Plan de la zone de production de la radiopharmacie

3.2. QUALIFICATIONS

La qualification est une opération destinée à démontrer que tout matériel ou équipement utilisé pour la préparation ou le contrôle, donne les résultats attendus pour l'usage auquel il est destiné.

La chronologie des tests de qualification se fait de la manière suivante :

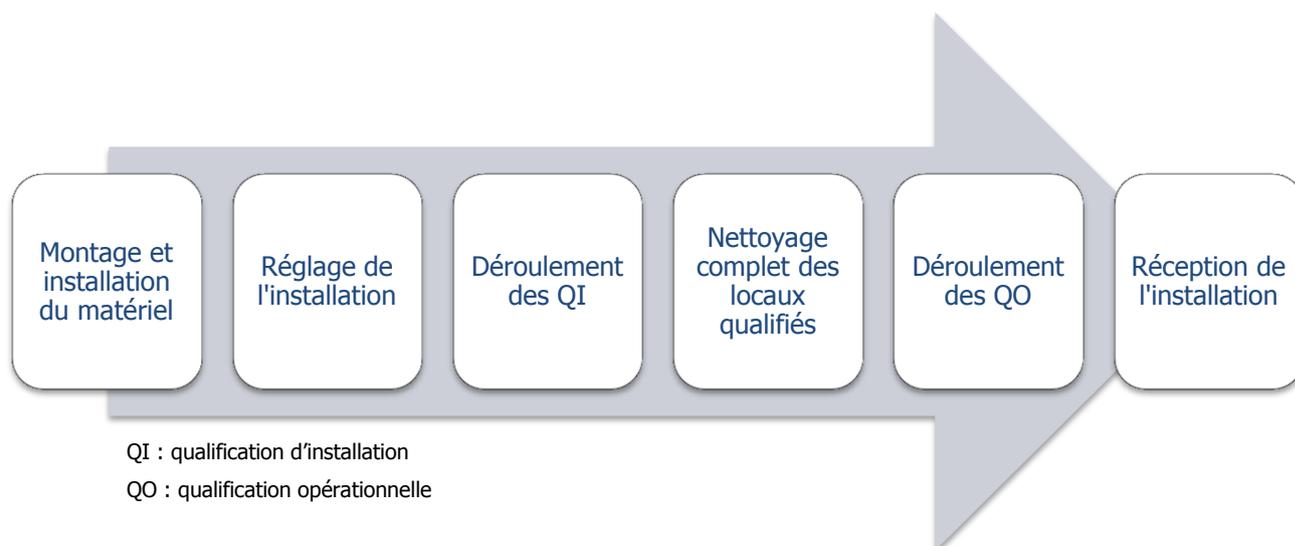


Figure 25 - Programme des qualifications

3.2.1. Qualification d'installation (49)

La **qualification d'installation (QI)** permet d'établir avec assurance que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés sont conformes à la conception approuvée par le Centre Léon Bérard (lors de la qualification de conception QC) et aux recommandations en vigueur : norme NF S 90 351 et norme ISO 9001 version 2004.

C'est une étape de vérification du contenu du cahier des charges. Elle est effectuée sans faire fonctionner l'installation ou le matériel.

L'ensemble des tests de QI a été réalisé sur le site par une société extérieure : OMEGA Concept de GDF Suez, après validation du protocole de qualification par le Centre Léon Bérard.

Pour établir cette QI, il faut vérifier plusieurs installations :

- **la centrale de traitement de l'air (CTA)**

Elle alimente des zones classées ou sensibles du point de vue de la propreté : la radiopharmacie en fait partie. La CTA du service de médecine nucléaire fonctionne en tout air neuf. Un humidificateur est installé au soufflage de la centrale de traitement de l'air afin de contrôler l'hygrométrie dans les locaux. Une filtration de gaine est assurée et l'air est extrait par un caisson d'extraction vers l'extérieur.

- **l'aéraulique**

Les cinq critères déterminants du système aéraulique sont :

- la **filtration de l'air**, permettant de préserver la salle propre de la contamination extérieure apportée par l'air neuf, d'éliminer la génération des contaminants intérieurs et de préserver la qualité de l'air rejeté ;
- la **diffusion de l'air** (régime turbulent ou laminaire), permettant d'assurer la captation et l'évacuation des contaminants internes ;
- le **maintien en surpression ou en dépression** : les BPP préconisent pour une ZAC que cette zone soit en surpression, ainsi les particules sont évacuées vers l'extérieur. Cependant, la radioprotection impose que les zones où sont manipulées les sources radioactives soient en dépression de telle sorte à ce que la radioactivité reste emprisonnée dans les locaux.

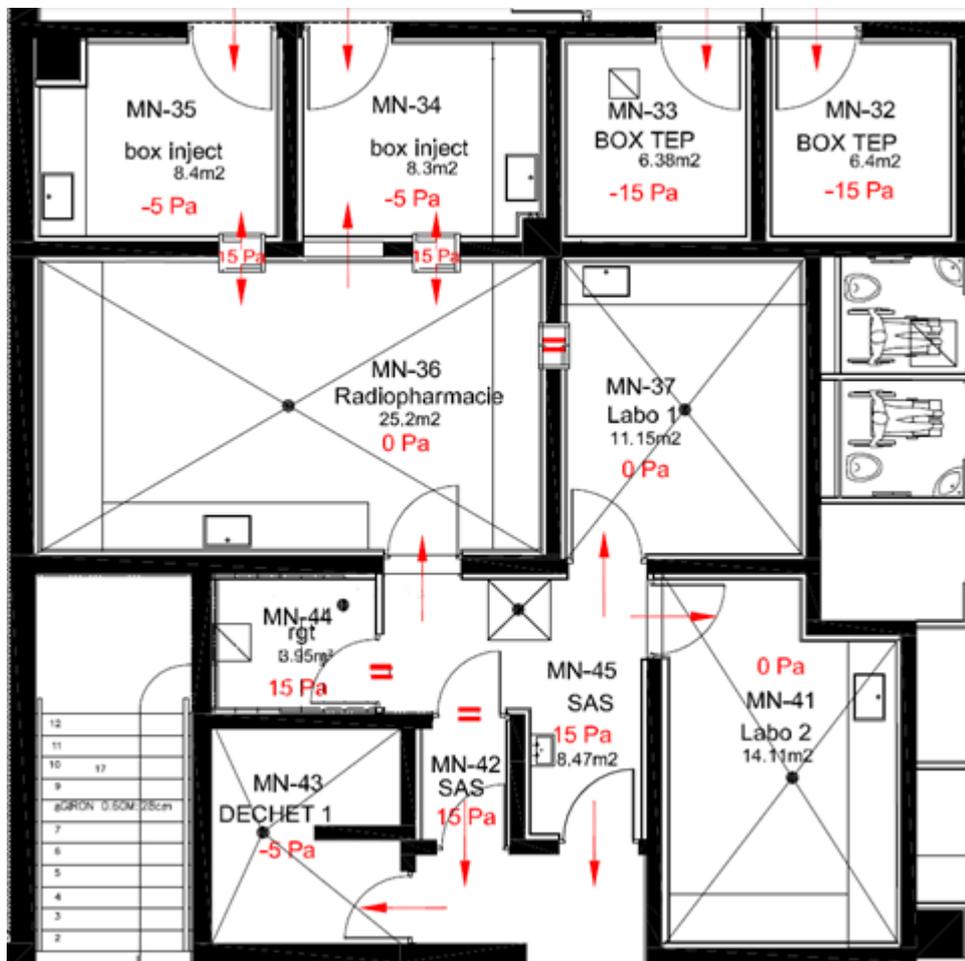


Figure 26 - Cascade de pressions au sein de la radiopharmacie

Les box d'injection et la zone de décroissance des déchets sont à -5 Pa, soit en dépression par rapport à l'extérieur. La zone de production de la radiopharmacie, les laboratoires de contrôles et de recherche sont à 0 Pa, c'est-à-dire en dépression par rapport

aux 15 Pa de la zone de stockage des matériels et aux sas. Ceci permet de répondre à la contrainte de radioprotection et d'emprisonner la radioactivité dans la radiopharmacie ou dans les box d'injection.

Les sas pulsés entre la zone de production de la radiopharmacie et les box d'injection, dont l'ouverture ne se fait que d'un côté à la fois, permettent de créer une barrière étanche avec de l'air pulsé sous 15 Pa, ce qui est une surpression par rapport aux deux zones (respectivement à 0 Pa et à - 5Pa). La ZAC est donc isolée de l'extérieur. Il en est de même avec la zone de stockage des matériels et les sas Matériel et sas Personnel, qui sont à 15 Pa, en surpression par rapport à l'extérieur. La zone de production et les laboratoires sont ainsi isolés de l'extérieur pour éviter de contaminer la ZAC.

Les locaux de la radiopharmacie respectent donc la double contrainte réglementaire exigée pour la cascade de pressions.

- le **taux de brassage**, qui est directement lié au taux de contamination de la salle ;
- le **contrôle des conditions physiques de l'air**, qui compensent les apports ou déperditions des parois.

- **la régulation**

La régulation comprend tous les équipements servant à contrôler et agir sur l'installation CVC (chauffage, ventilation et conditionnement d'air). Parmi les équipements, les éléments suivants ont été contrôlés :

- des thermostats de sécurité antigel, installés pour préserver les échangeurs, les batteries et les canalisations des risques dus au gel ;
- des vannes, qui permettent de réguler l'eau chaude et l'eau glacée dans les applications de chauffage, ventilation et air conditionné ;
- des capteurs de température à thermistance mesurant régulièrement la température, ils sont reliés à des écrans affichant la température, notamment intérieure ;
- des sondes de pression différentielle mesurant la pression différentielle, la pression positive et le vide. Ils permettent entre autres de contrôler les débits d'air, les filtres et la ventilation.

Puis, il faut vérifier plusieurs éléments constituant des installations :

- **les registres spécifiques**

Ils sont utilisés pour réguler le débit d'air et pour réguler la pression dans un local.

Ils sont installés dans la zone de radiopharmacie. Il en existe trois types :

- Les registres à débit constant, qui permettent le maintien d'un débit d'air si leur pression en amont est constante. Ils sont positionnés au soufflage de la CTA.
- Les registres à débit variable, qui permettent le maintien d'une pression en salle. Ils sont équipés de régulateur interne afin d'augmenter leur réactivité.
- Les registres étanches de décontamination, qui permettent d'isoler au niveau de l'aéraulique une zone en cours de décontamination (par H₂O₂ ou autres). Ils sont motorisés et étanches.

- **les clapets coupe-feux**

Les clapets coupe-feux fonctionnent à énergie intrinsèque.

- **les humidificateurs**

Ils fonctionnent selon le principe de l'électrolyse (électrodes plongées dans l'eau et traversées par un courant alternatif). Ils peuvent être utilisés avec de l'eau de ville, de l'eau déminéralisée ou de l'eau adoucie.

La puissance d'humidification est adaptée à la quantité de vapeur demandée, soit 58 kg/h en radiopharmacie.

- **les pièges à son**

Ils sont positionnés en amont et en aval de chaque centrale et extracteur hors désenfumage. Ceux mis en place en salle propre ont un tissu de verre. Les niveaux acoustiques au soufflage et à l'extraction sont calculés pour être inférieur à 45 dBA.

Enfin, la QI se finalise par :

- **le récolement des documents**

C'est une opération de contrôle de la présence de documents correspondant à l'installation dans l'unité de radiopharmacie. C'est une vérification des documents qui consiste en l'utilisation de listes formant des répertoires sur papier ou numérisées à partir desquelles on recherche si chaque item est physiquement présent. Si des absences sont repérées, elles provoquent la mise à jour de l'inventaire après une recherche éventuelle des documents

correspondants. Les documents doivent être validés par un statut « Bon Pour Exécution » (BPE).

- **le contrôle de fin de montage**

L'objectif de ce test permet de s'assurer que tout ce qui a été installé correspond bien aux éléments présents sur le schéma de principe. C'est un contrôle visuel des éléments installés à partir des informations mentionnées dans les documents de référence (schémas de principes, plans d'implantation).

3.2.2. Qualification opérationnelle

La **qualification opérationnelle (QO)** est une vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu. Elle teste les performances de l'installation ou de l'équipement, sans la présence du produit à fabriquer.

Elle s'effectue à la condition que la qualification d'installation ait été validée préalablement. La qualification opérationnelle a été réalisée, par des sociétés extérieures au Centre Léon Bérard : OMEGA Concept de Cofely Axima GDF Suez, Air Contrôle.

Une série de contrôles a été ainsi réalisée, ayant pour but de réceptionner les salles propres (classe C au repos) de la zone de médecine nucléaire du Centre Léon Bérard.

Les contrôles ont été réalisés suivant les normes suivantes :

- Norme ISO 14 644-1 (1999) : salles propres et environnements maîtrisés apparentés, partie 1 classification de la propreté de l'air ;
- Norme ISO 14 644-3 (2006) : salles propres et environnements maîtrisés apparentés, partie 3 méthodes d'essai ;
- Norme NF S 90-351 (2003) : établissement de santé, salles propres et environnements maîtrisés apparentés, exigences relatives pour la maîtrise de la contamination aéroportée ;
- Norme NF EN 12 464-1 (2001) : lumière et éclairage, éclairage des lieux de travail, partie 1 lieux de travaux intérieurs ;
- Bonnes Pratiques de Fabrication (2011) en industrie pharmaceutique ;
- Recommandations de l'Association Française de l'Eclairage dans les institutions de soins de santé ;

- Recommandations de l'Association pour la Prévention et l'Etude de la Contamination (ASPEC) « contrôles de l'environnement dans les zones à hauts et très hauts risques infectieux ».

3.2.2.1. Qualification opérationnelle des locaux (50)

3.2.2.1.1. *Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC)*

La maîtrise des risques de contamination est un enjeu capital pour la sécurité sanitaire. Une contamination correspond à la présence de micro-organismes ou de particules inertes.

La présence de micro-organismes dans l'air est soumise à l'existence d'une ou plusieurs sources de contamination ou réservoir de micro-organismes. L'air est alors un vecteur qui véhicule les micro-organismes. Ceux-ci se fixent sur des supports tels que des poussières, des émissions cutanées humaines (un homme perd 10 g de peau par jour en moyenne), des émissions rhinopharyngées (un éternuement entraîne la dissémination de 20 000 à 40 000 particules).

Une ZAC est un environnement d'un niveau de propreté connu et maîtrisé qui nécessite une délimitation de l'espace et la maîtrise du nombre et de la qualité des contaminants dans cet espace.

Une ZAC peut être définie par trois critères : un espace limité, l'accès à cet espace par un système de procédures d'entrée et de sas pour les personnes et matériels, un système de traitement de l'air avec filtration et maintien de cascade de pressions.

3.2.2.1.1.1. Mise à gris et mise à blanc des locaux et du matériel

Le nettoyage de la radiopharmacie commence par le nettoyage de fin de chantier, suivi de la mise à gris et d'une mise à blanc des locaux :

- **la mise à gris**

C'est une action de nettoyage avec un balayage humide, une détergence, une désinfection des sols, murs, plafonds, vitres, tout matériel de diffusion et d'extraction d'air ainsi que des équipements installés avant les qualifications.

Le nettoyage de fin de chantier et la mise à gris sont des nettoyages préliminaires permettant de préparer les surfaces et garantir l'efficacité et le résultat de la mise à blanc.

- **La mise à blanc**

Elle est ensuite effectuée avec un nettoyage approfondi par décontamination de toutes les surfaces. En réalité, la mise à blanc s'effectue en deux temps : la mise à blanc primaire et la mise à blanc finale. La première étape est un nettoyage préalable des surfaces avant la décontamination ultra fine : il s'agit d'éliminer toutes les souillures et traces visibles. Enfin, on procède à la décontamination ultra fine pour rendre les locaux au niveau de propreté exigé en terme particulaire et microbiologique.

La mise à blanc est en fait l'étape ultime avant la qualification des locaux. Elle est nécessaire pour exercer l'activité d'une zone à atmosphère contrôlée (ZAC).

La mise à gris de la radiopharmacie a été organisée par le service d'hygiène du CLB et la société privée la réalise le 20/11/2012. Le travail s'effectue de la zone la plus propre vers la zone la plus sale. L'ordre de travail s'est fait avec le dépoussiérage des surfaces, le lavage des cloisons et plafonds puis du sol, la désinfection manuelle des cloisons et plafonds puis du sol.

Afin d'assurer une traçabilité de la réalisation de la mise à gris, des fiches d'intervention par zone ont été établies. Elles précisent les prestations réalisées et les signatures des intervenants. Il existe des modes opératoires stipulant le matériel utilisé, les équipements de protection utilisés, l'habillement et la préparation du matériel, l'organisation du dépoussiérage, de la décontamination et de la désinfection.

La mise à blanc a été réalisée le 27/11/2012 par une équipe d'agents de la société privée. Une seconde mise à blanc a été réalisée le 13/12/2012, soit en fin du process actif de validation de la ZAC. Ils ont procédé dans l'ordre suivant : la zone de production de la radiopharmacie, le laboratoire de contrôle, le laboratoire de recherche, la zone de stockage, la zone de décroissance des déchets, le sas Matériel et le sas Personnel.

Client : Centre de Recherche Site : Médecine Nucléaire

Responsable de site :

Lieu : CSA Etage : -1 Local : -1

Nom	Date	Prestations	Signature
ALBERT DERRADJ	13/12/2012 13/12/2012	1 - Lavage et rinçage : - Plafonds et murs - Surfaces horizontales hors sols (radiateurs , prises, interrupteurs, poignées des portes, extérieur des machines) - Sanitaires (faïences, distributeurs de savon et essui-mains lavabo, douche, robinetterie, bonde et wc) - Sur plafonds murs et surfaces horizontales hors sols - Lavage du sol	
ALBERT DERRADJ	13/12/2012 13/12/2012	2 - Désinfection : - Plafonds et murs - Surfaces horizontales hors sols - Sanitaires - Sur plafonds murs et surfaces horizontales hors sols - Lavage du sol	

Figure 27 - Mise à blanc de la ZAC

3.2.2.1.2. Salle propre

Les salles propres sont des systèmes conçus, construits et exploités en vue d'obtenir et de maintenir un environnement intérieur d'une propreté très spécifique. Ce degré de propreté extrême implique une maîtrise de contaminants pour la plupart invisibles. L'air est un vecteur de contaminants physiques et chimiques nuisibles pour l'activité. La classe de propreté de l'air est donc le paramètre privilégié à maîtriser pour le maintien des salles propres.

La société OMEGA Concept a été en charge de l'installation de l'aéraulique et la société AC Air Contrôle a été mandatée par le CLB afin d'organiser la qualification opérationnelle de l'aéraulique et de l'environnement.

3.2.2.1.2.1. Contrôle de l'efficacité des filtres absolus (HEPA)

Il s'agit de vérifier l'intégrité et l'efficacité des filtres installés. La recherche des fuites sur un élément de filtration se fait de la manière suivante : avec un générateur à air comprimé, ils envoient un aérosol d'huile de paraffine de diamètre moyen de 0,3 µm, les mesures sont réalisées en aval et en amont des filtres via un photomètre qui mesure la concentration particulaire de l'aérosol et l'homogénéité en amont du filtre. Les opérateurs vérifient l'absence de colmatage des filtres et établissent le niveau de pénétration admissible des filtres.

3.2.2.1.2.2. Contrôle des pressions des locaux

Ce test permet de s'assurer du respect des cascades de pression entre locaux en relevant les données sur les colonnes d'eau disposées sur les murs des locaux de la radiopharmacie. Pour le contrôle, il faut veiller à fermer les portes séparant la salle de son environnement, puis enregistrer la valeur de la pression différentielle au point de mesure via un manomètre numérique sur lequel deux tuyaux sont branchés, l'un raccordé au tube de référence et l'autre au tube de la salle à contrôler.

3.2.2.1.2.3. Contrôle cinétique de décontamination

La cinétique de décontamination est un critère de performance de maîtrise de la contamination.

Ce contrôle permet de vérifier le temps nécessaire pour obtenir une décontamination de 90% par rapport au pic de pollution initial. C'est la faculté autonettoyante d'une zone à atmosphère contrôlée (ZAC), soit la rapidité avec laquelle elle évacue toute forme de contamination.

Après avoir pollué de façon artificielle le local à l'aide d'un aérosol jusqu'à obtenir le taux d'empoussièrement de la classe supérieure, les mesures se font toutes les minutes à l'aide d'un compteur de particules, jusqu'au retour à la classe de départ pour les deux types de particules (0,5 µm et 5 µm). Au final, on enregistre le temps nécessaire pour récupérer la classe, qui doit être inférieur à 20 minutes.

3.2.2.1.2.4. Contrôle de l'éclairage et du niveau sonore

La vérification des valeurs d'éclairage de chaque local se fait par un point de mesure au centre de chaque local, à 1,5 m au-dessus du sol, à l'aide d'un luxmètre. Dans un laboratoire, l'éclairage doit atteindre 1000 Em (lux) pour répondre aux normes.

La vérification des valeurs de niveau sonore de chaque local se réalise comme pour le contrôle de l'éclairage, via un point de mesure central au local à 1,5 m au-dessus du sol, mais à l'aide d'un sonomètre. Le local est déclaré conforme si les valeurs de niveau sonore relevées sont dans les intervalles attendus : le bruit dans un local doit être inférieur au seuil d'alerte du danger auditif (< 85 dB).

3.2.2.1.2.5. Aérobiocontamination

L'aérobiocontamination inclut la notion de vecteur de contamination pouvant entraîner des perturbations qualitatives sur les produits de fabrication.

Une décontamination a été effectuée via un appareil de décontamination Nocospray® utilisé avec un biodésinfectant Nocolyse®. Le Nocospray® propulse le Nocolyse® sous forme de brouillard sec, assurant une activité uniforme sur l'ensemble des surfaces du local à traiter, sans laisser de résidus. Nocolyse® est à base de peroxyde d'hydrogène catalysé par un complexe d'argent colloïdal, ce produit génère l'autodestruction des germes via la production de radicaux OH^\cdot s'attaquant aux membranes bactériennes pour modifier de façon irréversible leur perméabilité.

Il faut savoir que le spectre d'activité de ce produit est complet avec des activités bactéricide, virucide, fongicide et sporicide.

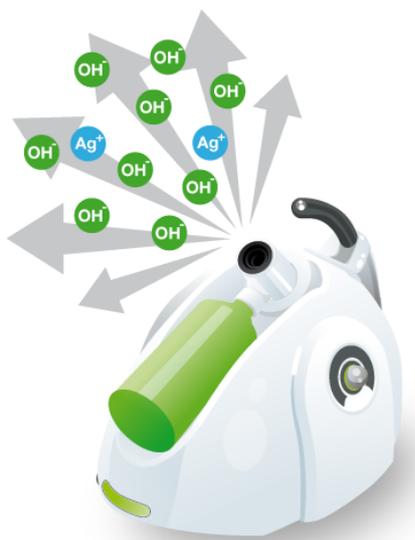


Figure 28 - Appareil de décontamination aérienne et des surfaces

Pour la mesure de l'aérobiocontamination, le prélèvement d'air s'effectue à l'aide d'une boîte de Pétri contenant un milieu de culture non sélectif (germes totaux), placée dans un collecteur d'air qui aspire un volume d'air connu (100 L/min). Les micro-organismes contenus dans l'air prélevé se déposent sur le milieu.

Un prélèvement de 10 minutes est effectué par point. Après chaque prélèvement, l'appareil est décontaminé. Pour la recherche de bactéries, les prélèvements d'air sont ensuite incubés à 30-35°C (51).

3.2.2.1.2.6. Biocontamination de surface

Le prélèvement de surface s'effectue à l'aide d'une boîte de Pétri contenant un milieu de culture non sélectif. La boîte est placée dans l'applicateur, celle-ci présente un ménisque qui permet l'application directe du milieu sur les surfaces à tester. La gélose renferme des agents neutralisants vis-à-vis des traces de détergents.

Le principe consiste à exercer une pression constante sur la gélose en contact avec la surface, qui lors de son retrait permet d'arracher les micro-organismes présents. Pour la recherche de bactéries, les prélèvements d'air sont ensuite incubés pendant 72 heures à 30-35°C, puis pendant cinq jours à 20-25°C.

L'interprétation des résultats se fait en comparant avec les valeurs données par les BPP :

Tableau 1 - Limites recommandées de contaminations microbiologiques

Classe	Echantillon d'air UFC/m ³	Gélose contact UFC/plaque
A	<1	<1
B	10	5
C	100	25
D	200	50

UFC : unité formant colonie

Siège : 2, rue Eugène Hénaff - 69 200 Vénissieux

Courriel : info@aircontrole.fr

SYNTHÈSE DES RÉSULTATS MICROBIOLOGIQUES

Cofely Axima - CLB

Intervention du 29/11/2012

Incubation à 30-35 °C, lecture à 72h :

Salle	Aérobioccontamination		Bio contamination surfacique		
	A1	A2	Sol	Mobilier	Paroi
MN 34	2	0	2	6	3
MN 35	0	1	42	0	0
MN 36	0	0	0	0	0
MN 37	0	1	0	0	0
MN 41	0	0	0	0	0
MN 42	0	0	0	12	0
MN 43	4	4	0	-	1
MN 44	2	0	0	-	0
MN 45	14	0	0	0	0

Incubation ensuite à 20-25 °C 5 jours :

Pas d'évolution et aucune présence de moisissures.

Figure 29 - Résultats de l'aérobioccontamination et biocontamination de surfaces

3.2.2.1.1. Contrôle de la température et de l'hygrométrie

La température joue un rôle considérable dans le développement bactérien, il faut trouver une température idéale pour augmenter le taux de mortalité des germes.

L'eau présente dans l'air est un paramètre clé à maîtriser car elle favorise le développement des micro-organismes.

Il s'agit de vérifier les valeurs de température ($22 \pm 4^\circ\text{C}$) et d'hygrométrie ($< 50 \pm 15\%$) de chaque local après mise en fonctionnement du système de conditionnement de l'air. Un point de mesure doit être réalisé par salle au minimum, à au moins 1,20 mètre du sol avec un capteur d'humidité et un thermomètre.

3.2.2.1.2. Contrôle des débits d'air et des taux de renouvellements

Ce contrôle permet de vérifier les valeurs de débits de soufflage et de reprise, ainsi que pour s'assurer des taux de renouvellement de chaque local, à l'aide d'un balomètre débitmètre. Il faut que les locaux respectent un **taux de 30 renouvellements horaire** pour la zone de production de la radiopharmacie, le laboratoire de contrôle et le laboratoire de recherche et **10 renouvellements horaire** pour les autres salles. La mesure de la vitesse de l'air est effectuée directement en sortie des bouches de soufflage et de reprise par application directe de la hotte du balomètre débitmètre qui centralise le flux d'air pour mesurer le débit. La valeur de ce taux de renouvellements va dépendre de la classe d'empoussièremment, des charges inertes et de la quantité de contaminants à évacuer.

3.2.2.1.3. Contrôle particulaire

Il s'agit de vérifier le nombre et la taille de particules par m³ grâce à un compteur de particules afin de s'assurer et de déterminer la classe du local. Le nombre de points de prélèvement correspond à la racine carrée de la surface de la zone, avec au minimum un point par mesure pour 3 m² et deux points de mesure pour chaque sas.

Le comptage particulaire se fait suivant les préconisations de la norme ISO 14 644-1 et les BPF/BPL. Les résultats obtenus déterminent la classe de chaque local. Les classes d'empoussièremment pour les préparations sont officiellement définies par les Bonnes Pratiques de Préparation en milieux Hospitaliers (BPPH 2007). Elles déterminent les classes d'empoussièremment A à D établies à partir du comptage de particules dans l'air, selon les critères donnés dans le tableau suivant :

Tableau 2 - Classes d'empoussièremment selon les BPPH 2007

Classe	Au repos		En activité	
	0,5 µm	5,0 µm	0,5 µm	5,0 µm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

Tableau 3 - Equivalence des classes d'empoussièrement

Classe ISO 1	
Classe ISO 2	
Classe ISO 3	
Classe ISO 4	
Classe ISO 5	Classe A* et Classe B**
Classe ISO 6	
Classe ISO 7	Classe B*** et Classe C**
Classe ISO 8	Classe C*** et Classe D**
Classe ISO 9	

* au repos et en activité

** au repos

*** en activité

A chaque emplacement d'échantillonnage prévu, un compteur de particules à diffusion de lumière est utilisé, de façon à obtenir la concentration des particules en suspension dans l'air. Le prélèvement de l'air ambiant se fait à l'aide de la sonde isocinétique placée face à l'écoulement de l'air.

La salle soumise à l'essai est déclarée conforme à la classification de propreté de l'air spécifié si les résultats d'essais (moyenne générale des points prélèvements) satisfont les valeurs seuils à ne pas dépasser.

3.2.2.2. Qualification opérationnelle des enceintes blindées

Qualifier un matériel permet d'apporter la preuve que celui-ci est installé et fonctionne de manière reproductible, conformément à des spécifications préétablies.

La qualification des enceintes blindées est sous la responsabilité des radiopharmaciens avec les sociétés LEMER PAX et TRASIS. L'objectif des qualifications est de valider la classe d'air des enceintes. La classe d'air attendue est la classe ISO 5 (classe A).

La mise à blanc des enceintes blindées a été réalisée par plusieurs manipulateurs d'électroradiologie sous la responsabilité des radiopharmaciens.

**FICHE DE TRAÇABILITE
DE MISE A BLANC
DES ENCEINTES DE LA RADIOPHARMACIE**

Service : RADIOPHARMACIE

Date : 26.11.12

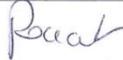
Nom des agents	Prestation	Signature	Commentaires ou problème rencontré
POUCET Noélie	Décontamination enceinte blindée A		aucun
ROIG Fabrice			Aucun

Figure 30 - Mise à blanc des enceintes blindées

Le nettoyage est validé lorsque le niveau de propreté requis est atteint au niveau de la propreté visuelle, chimique, microbiologique et particulaire.

Le processus de nettoyage est un processus d'élimination, non de dilution ou d'étalement. Il est réalisé des zones les plus sensibles à la contamination vers les moins sensibles. Il s'effectue des zones les moins sales vers les plus sales.

3.2.2.2.1. Tests particulières

Des comptages particuliers ont donc été réalisés pour les trois enceintes blindées. Ils ont été validés car conformes.

3.2.2.2.2. Qualification des enceintes blindées EasyPharma®

La qualification des enceintes blindées 1 et 2 a été réalisée par la société LEMER PAX. Les enceintes blindées présentent un air conforme à la classe d'air ISO 5 (classe A).

Annexe 3 - Rapport de qualification des enceintes blindées LEMER PAX

3.2.2.2.3. *Qualification de l'enceinte blindée 3 TRASIS*

La qualification a été réalisée par la société Trasis. L'enceinte présente un air conforme à la classe d'air ISO 5.

Annexe 4 - Rapport de qualification TRASIS

3.2.2.2.4. *Validation du process aseptique de la production de radiopharmaceutiques*

La validation du process aseptique pour la production des radiopharmaceutiques est sous la responsabilité des radiopharmaciens. Les mises en culture et l'analyse des échantillons sont sous la responsabilité du laboratoire d'Hygiène de l'Hôpital Edouard Herriot.

Le principe est de faire manipuler les MER selon les mêmes procédures que lors d'une manipulation de radiopharmaceutiques en situation réelle. La seule différence est dans les solutions manipulées puisque dans cette évaluation, le MER manipule des milieux de culture. Il a été décidé de faire participer le maximum de MER à cette évaluation (avec un minimum de 5 MER).

Annexe 5 - Procédure de validation du process aseptique de la préparation de médicaments radiopharmaceutiques

Le laboratoire d'Hygiène hospitalière de l'hôpital Édouard Herriot a conclu que les 28 prélèvements effectués pour les 7 MER différents sont restés stériles après la période d'incubation.

Annexe 6 - Résultats des prélèvements pour la production aseptique de radiopharmaceutiques

3.2.2.2.5. *Validation de la charge microbiologique des enceintes*

Avant d'effectuer les tests microbiologiques dans les enceintes blindées, il a été réalisé une décontamination microbiologique par les MER. Le détergent utilisé est le Surfanios® au niveau de toutes les surfaces de l'enceinte, la loge de l'activimètre, les deux sas, les gants et les manchettes.

Comme précédemment, la validation de la charge microbiologique des enceintes est sous la responsabilité des radiopharmaciens. Les mises en culture et l'analyse des

échantillons sont sous la responsabilité du laboratoire d'Hygiène de l'Hôpital Édouard Herriot.

Les prélèvements de surface sont réalisés à l'aide de géloses de surface type Count Tact®. Cinq prélèvements ont été réalisés, trois dans l'enceinte blindée 1 et deux dans l'enceinte blindée 2.

De façon préalable aux prélèvements microbiologiques, une décontamination microbiologique a été effectuée le 3 décembre 2012 sous la responsabilité d'un radiopharmacien.

Le plancher des enceintes blindées, la louche des activimètres et les passe-seringues ont été décontaminés à l'alcool isopropylique et au Surfanios®.

Cinq prélèvements ont été réalisés avec des géloses Count Tact® et des écouvillons pour les louches des activimètres.

Annexe 7 - Résultats des prélèvements de surface des enceintes blindées.

3.2.3. Conformité de la qualification

Un certain nombre d'intervenants et de sociétés ont participé à la qualification de la ZAC :

- Cabinet d'architectes ;
- Responsable des travaux CLB ;
- Directeur technique de OMEGA Concept/Cofely Axima ;
- Unité d'Hygiène du CLB ;
- Surveillante de médecine nucléaire ;
- Pharmacien du laboratoire d'Hygiène HCL ;
- Société de nettoyage privée ;
- Société assurant la QO ;
- Pharmacie : radiopharmaciens.

La qualification des locaux et des équipements de la radiopharmacie a été réalisée selon un planning prédéfini (voir ci-dessous [Tableau 4](#)). Le planning opérationnel définissait pour chaque opération à réaliser, la date prévisionnelle, la date de réalisation et la personne ou société en charge de celle-ci. La qualification opérationnelle (QO) doit effectivement être conforme pour l'ouverture du service LUMEN de médecine nucléaire et est nécessaire pour commencer l'activité de radiopharmacie.

Tableau 4 - Planning de qualification de la radiopharmacie

DATE PREVUE	OPERATION	PERSONNE EN CHARGE DE L'OPERATION
19/11/2012	Mise à disposition de la radiopharmacie (après fin des travaux)	Service Technique CLB
20/11/2012	Mise à gris de la ZAC	Service Hygiène et Bionettoyage CLB
21 au 26/11/2012	Mise en service de la centrale d'air	OMEGA
26/11/2012	Décontamination/mise à blanc de l'intérieur des enceintes	Radiopharmaciens & surveillante de médecine nucléaire
27/11/2012	Mise à blanc – Pose et réglages des filtres HEPA	OMEGA
28/11/2012	Fin des réglages – Début de la phase « fonctionnement à vide »	OMEGA
29/11/2012	Fin de la phase « fonctionnement à vide »	OMEGA
30/11/2012	Qualification de l'aéraulique de la zone de production – Début des ensemencements	OMEGA
03/12/2012	Qualification des enceintes blindées	Radiopharmaciens & fournisseurs
03/12/2012	Décontamination aérienne	Radiopharmaciens
04/12/2012	Début de la validation du process aseptique de la production des RP	Radiopharmaciens
07/12/2012	Résultats des ensemencements	OMEGA
10/12/2012	Mise en place de deux postes informatiques	Service Informatique CLB
17/12/2012	Contrôle de la cinétique de décontamination (ZAC)	OMEGA
17 au 21/12/2012	Installation des logiciels pour la fabrication de MRP	WAID
19/12/2012	Rendu des résultats des opérations	Laboratoire Hygiène HEH
20/12/2012	Fin de la constitution du dossier de qualification de la radiopharmacie – Dossier adressé à l'IRP pour validation	IRP (Inspecteurs de radiopharmacie de l'ARS)
	Validation par l'IRP – Production de la première préparation de MRP	IRP – MER

La société AC Air Contrôle a conclu que tous les contrôles effectués sont conformes, hormis la pression de la pièce MN42. Il s'agit du sas Matériel, dont la pression a été jugée insuffisante avec une valeur de 5 Pa, pour une valeur souhaitée à 15 (± 5) Pa. Cela a donc été corrigé. Ainsi, les enceintes blindées sont qualifiées en classe d'air ISO 5.

Il est considéré à la lecture des différents résultats présentés que la ZAC de la radiopharmacie est donc conforme à la réglementation. La conformité de la QO est importante, notamment pour la production des préparations stériles à destination des patients du service de médecine nucléaire.

La classification des locaux fait référence à des notions de conditions ambiantes de production. Il s'agit d'évaluer la sensibilité du procédé face à l'air ambiant des locaux de production. Les stratégies d'alimentation en air et en filtration visent à sécuriser des objectifs de pureté de l'air.

On peut noter qu'il y a eu un retard de 15 jours sur la planning officiellement prévu pour la qualification de la radiopharmacie. Cela a eu comme conséquence de retarder l'ouverture du service. Néanmoins, cela reste un délai tout à fait convenable étant donné la multiplicité des actions à mener.

3.2.4. Zonage radiologique

Il s'agit de la réalisation d'**évaluation de dose au poste de travail** afin de définir le classement du personnel, le zonage des locaux et la surveillance radiologique à mettre en place.

3.2.4.1. Mesure du débit de dose

L'étude de zonage permet d'**évaluer la nature et l'ampleur du risque dû aux rayonnements ionisants, de déterminer le niveau d'exposition externe et interne et de prévenir du danger.**

Cette étude est sous la responsabilité du chef d'établissement, qui en confie la réalisation à la personne compétente en radioprotection (PCR).

Dès lors qu'il y a un risque, on évalue les doses de rayonnements susceptibles d'être reçues en une heure à partir de mesures ou de calculs numériques (dose intégrée sur une heure en retenant l'heure correspondant à la dose la plus élevée).

3.2.4.2. Etude de poste

L'étude de poste permet d'évaluer, dans des conditions normales de travail, les **doses susceptibles d'être délivrées au personnel**, consécutives à des expositions externes et internes aux rayonnements ionisants.

Elle permet d'identifier un danger et estimer un risque afin de mettre en œuvre les actions de prévention adaptées et d'apporter des éléments pour la gestion d'incidents éventuels (52).

Ainsi, la médecine du travail peut :

- mettre en place les équipements de protection collective, renseigner la fiche d'exposition ;
- définir les équipements de protection individuelle ;
- déterminer le classement du personnel ;
- choisir les techniques dosimétriques adaptées aux conditions d'exposition et définir les modalités de surveillance dosimétrique individuelle et d'ambiance.

L'étude de poste est réalisée avant la mise en service de tout nouveau poste de travail, puis périodiquement, ainsi qu'à l'occasion de toute évolution notable d'un poste (53).

Il est utile de noter la différence entre zonage et analyse de poste :

- L'étude de zonage permet de matérialiser le risque. Le temps de travail n'est pas pris en compte.
- L'analyse de poste permet d'évaluer les doses susceptibles d'être reçues par les travailleurs en prenant en compte du temps de présence au poste de travail.

Cela peut se traduire par le fait qu'un travailleur non classé ou classé B peut pénétrer en zone réglementée : il suffit de porter la dosimétrie adaptée.

3.3. ASSURANCE QUALITE – SYSTEME DOCUMENTAIRE

Le système d'Assurance Qualité permet d'améliorer la communication, d'organiser la réflexion et de faciliter la décision. Identifier les points critiques et mettre en place des actions correctives augmente la performance et la sécurisation de l'activité.

Il faut s'avoir que d'un point de vue réglementaire, l'informatisation des activités de prescription et dispensation a conduit à une amélioration de la qualité, la sécurité et la

traçabilité du circuit du médicament. Enfin, l'informatisation s'avère également être un outil potentiel de maîtrise des coûts.

D'une façon générale, la gestion de la qualité implique de :

- fixer des objectifs ;
- concevoir l'organisation et les moyens pour atteindre les objectifs ;
- évaluer les résultats obtenus et d'induire, si besoin, les actions correctives.

La mise sous Assurance Qualité d'un chantier d'aménagement d'une nouvelle salle propre a pour objectif l'application de règles procédures pour :

- assurer le niveau de qualité d'exécution requis pour tous les intervenants extérieurs appelés à intervenir sur le chantier ;
- limiter la contamination initiale à la source ;
- maintenir un niveau de qualité de production ou d'activité satisfaisant pendant la durée des travaux ;
- éviter les accidents de contaminations dus à l'insuffisance de formation des intervenants.

Toutes les actions sont exécutées selon les procédures et les protocoles dans lesquels sont définis des critères d'acceptation (indicateurs).

La démarche Qualité est structurée à partir d'une politique élaborée sous la direction du chef de service de médecine nucléaire, en cohérence avec les orientations stratégiques de l'établissement de santé. La réussite de la démarche requiert l'implication de tous. C'est une démarche collective à intégrer en routine et dont les résultats doivent être suivis et partagés.

La réflexion se porte autour de l'analyse de risques. Ces risques sont identifiés à partir des recommandations internationales, de celles de l'ASN et de l'expérience de terrain des professionnels.

La politique Qualité prend en compte les exigences législatives et réglementaires en lien avec l'activité (54).

3.3.1. Manuel Qualité

Un manuel Qualité est un document qui doit permettre au personnel d'une entreprise de connaître et de comprendre les grandes lignes de l'organisation à appliquer pour assurer le bon fonctionnement de l'entreprise.

Le manuel Qualité est donc assimilable à un manuel d'utilisation ou recueil de règles de travail. Son niveau de détail est à définir par la Direction en fonction de la complexité des activités, des compétences du personnel et des risques d'erreurs liées au produit.

Il est donc avant tout un document de référence interne.

La rédaction du manuel Qualité est généralement faite par l'un des acteurs de l'unité de telle sorte à ce que chaque document soit compris facilement par l'utilisateur.

Pour la mise en place du manuel Qualité de la radiopharmacie du GCS, il a été décidé que les radiopharmaciens rédigent les documents. En effet, cela s'est fait préalablement à l'ouverture du service, avec des matériels et locaux que les radiopharmaciens connaissaient mieux que les manipulateurs d'électroradiologie.

Par la suite, pour la validation du manuel Qualité, ce sont les MER et les radiopharmaciens qui ont vérifié la pertinence et la faisabilité des dispositions prévues par les documents rédigés. Les radiopharmaciens restent néanmoins responsables du contenu du manuel Qualité.

Les procédures et modes opératoires, en garantissant un système de fonctionnement commun à l'ensemble des personnels, permettent de coordonner les actions. Ils définissent également un système de référence pour l'évaluation, dans le cadre d'une démarche d'amélioration continue de la Qualité.

La direction Qualité gère l'ensemble des procédures du Centre Léon Bérard et apporte si besoin son aide dans leur création. Le manuel Qualité de la radiopharmacie se repose ainsi sur le système Qualité du Centre Léon Bérard.

3.3.1.1. Procédures

Elles répondent aux questions : Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Combien ? Pourquoi ? (QQOQCCP)

La procédure est une « *manière spécifiée d'accomplir une activité ou un processus* » (51). C'est un document qui décrit la succession des tâches qui concourent à la réalisation d'une activité définie.

Elle précise le responsable de la réalisation de chacune des tâches et les matériels et documents ou références nécessaires à leur réalisation.

On distingue :

- les **procédures transversales** : applicables à plusieurs secteurs d'activité voire à l'ensemble de l'établissement ;
- les **procédures de secteur** : applicables à un seul service ou secteur d'activité.

Exemple de procédure du manuel Qualité de la radiopharmacie :

Annexe 1 - Procédure régulant le flux entrant et sortant du personnel de la radiopharmacie

3.3.1.2. Modes opératoires

Les modes opératoires sont des documents qui décrivent de manière détaillée la réalisation d'une tâche donnée ou l'utilisation d'un matériel donné.

Exemple de mode opératoire du manuel Qualité de la radiopharmacie :

Annexe 8 - Mode opératoire pour la conduite à suivre en cas de contamination radioactive de surfaces ou matériels

3.3.1.3. Annexes

Une annexe peut être :

- un document d'information à destination du personnel ou des patients ;
- un formulaire d'enregistrement.

Exemple d'enregistrement du manuel Qualité de la radiopharmacie :

Annexe 9 - Enregistrement : Contrôle bactériologique de surfaces

3.3.1.4. Enregistrements

L'enregistrement apporte la preuve qu'une action a bien été exécutée. C'est un « *document faisant état de résultats obtenus ou apportant la preuve de la réalisation d'une activité* » (55). Elles sont souvent retrouvées à la fin des procédures. Par exemple, ce sont des fiches de traçabilité du nettoyage, des fiches de suivi de maintenance, des tableaux des formations reçues par le personnel.

3.3.2. Fusion des deux manuels Qualité existants

Le système documentaire du GCS s'établit sur les modalités de celui du Centre Léon Bérard et est pris en charge par le département Qualité du Centre Léon Bérard via la plateforme Blue Medi.

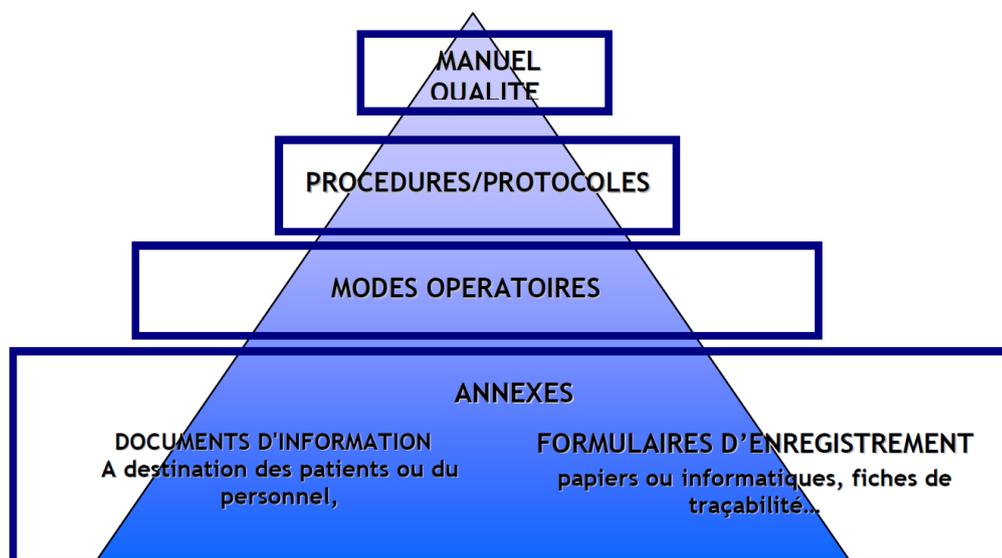


Figure 31 - Système documentaire du Centre Léon Bérard
(Source intranet du CLB)

Le système Qualité est organisé sous forme électronique, géré par une personne formée (Master professionnel « Sciences de l'information et de la documentation »). La documentation « non Qualité » est assurée par une personne compétente du département Information, qui assure la fonction de bibliothécaire.

L'accès aux données scientifiques est libre au travers de nombreux abonnements disponibles sur Internet.

Pour chaque type de document (procédures, modes opératoires et annexes), il existe un modèle et un système de codification.

Certains services ont leur propre système documentaire Qualité avec un système de codification et/ou des modèles de documents spécifiques. Les documents de ces systèmes sont enregistrés à la cellule Qualité et peuvent être intégrés dans le système général du centre si les services le souhaitent, au besoin avec une double codification.

La maîtrise des enregistrements est assurée par un système d'enregistrement électronique (Logiciel Blue Medi) soumis à la procédure des procédures.

Les procédures et modes opératoires sont créés en fonction des objectifs prioritaires de la Direction, des évènements indésirables survenus, des audits internes ou des résultats des enquêtes de satisfaction des patients. Ces documents sont revus de manière périodique afin de suivre les évolutions des pratiques professionnelles et juridiques (56).

Dans un premier temps, il est important de comprendre le fonctionnement du système Qualité du CLB pour pouvoir l'adapter au fonctionnement de la radiopharmacie du GCS Lyon Cancérologie Universitaire. Etant donné que deux radiopharmacies existaient, les pratiques étaient différentes. Il existe ainsi deux manuels Qualité, dont le contenu a été fusionné pour créer un seul et unique manuel Qualité, adapté aux nouvelles pratiques, correspondant à celui du GCS Lyon Cancérologie Universitaire.

3.3.3. Rédaction et adaptation à l'activité future

Selon la norme ISO 8402, l'Assurance Qualité est définie comme « *l'ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système Qualité, et démontrées en tant que besoin pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité* ».

Pour le bon fonctionnement de l'unité dès son ouverture, il faut prioriser la rédaction de certaines parties du manuel Qualité concernant :

- Hygiène et qualification
- Préparation des MRP
- Contrôles Qualité des MRP
- Circuit des MRP
- Plan de gestion des déchets radioactifs
- Prescription

De plus, avant d'écrire ou d'adapter d'autres documents Qualité, il est préférable de vérifier la pertinence des documents déjà rédigés, appartenant indépendamment du manuel Qualité de l'ancienne radiopharmacie du CLB ou du GHEH.

Pour cela, il m'a été demandé de faire une relecture de ces documents avec les MER responsables de l'Assurance Qualité, dans un but de validation, puis de refonte des documents Qualité.

Pour créer un document Qualité, les étapes suivantes sont requises :

- Une demande de création est envoyée à la Qualité et précise le motif de la demande.
- La direction Qualité vérifie que le document demandé n'est pas déjà existant.
- Les rédacteurs sont définis et élaborent le projet.
- La direction Qualité codifie le document ainsi que les annexes liées si besoin, puis l'enregistre dans le répertoire général des procédures, des modes opératoires et annexes pour enfin le mettre au format Qualité du CLB.

Les vérificateurs contrôlent la faisabilité des dispositions concernant leur service.

Le directeur Qualité, son adjoint ou un qualitatif examine la forme du document et s'assure de sa cohérence au sein du système documentaire et du système Qualité.

L'approbateur vérifie la cohérence globale du document et s'assure de son adéquation avec la politique Qualité du service ou de l'établissement.

Pour une procédure transversale, l'approbateur est le Directeur Général (ou le Directeur Général adjoint).

Pour une procédure de secteur, l'approbateur est le responsable du département concerné.

Pour les procédures d'hygiène, l'approbateur est le Président du CLIN.

Dans le cas d'une procédure très spécifique, **un expert** peut être consulté, indépendamment des **vérificateurs** et **approbateurs**.

Tous les documents sont révisés à la fréquence définie avec le rédacteur lors de leur création. Les délais de révision sont fonction :

- de l'importance de la procédure ;
- de la rapidité d'évolution des pratiques ;
- des contraintes liées aux certifications : les procédures sont revues annuellement sous la responsabilité du Directeur de Programme et, par délégation, du Directeur Qualité.

3.3.4. Blue Medi (57)

Blue Medi est un logiciel de gestion de la qualité et des risques des établissements de santé. Le Centre Léon Bérard l'a acheté pour permettre :

- la **gestion documentaire** :

La gestion de la documentation se fait sous forme d'arborescence. Les informations y sont centralisées et accessibles à tout le personnel de l'établissement.

- la **gestion des risques** :

Il permet au service Qualité du CLB de maîtriser son système Qualité Hygiène Sécurité Environnement (QHSE) en impliquant ses acteurs, qu'ils soient internes, distants ou externes (membres d'un réseau ou d'un groupement).

Il est accessible par navigateur internet. Il ne nécessite pas d'installation et est sans coût de licence au poste ou à l'utilisateur. C'est une application web sécurisée.

L'hébergement de cette plateforme se fait par sous-traitance, par un spécialiste du domaine médical. L'avantage de ce système est les suivant : bien que les données Qualité du Centre Léon Bérard soient verrouillées, elles ne le sont pas pour le fabricant de Blue Medi®, qui s'il doit faire des modifications, peut y accéder plus facilement (58).

La gestion des risques contient des documents uniques relatant des risques professionnels spécifiques, la conduite des audits, le suivi des actions. On peut également déployer des outils de qualité, tels que la mise en place des fiches Incident permettant de déclarer un écart à corriger. Le logiciel permet d'accéder aux documents selon deux modes, soit par un moteur de recherche, soit par thématique.

Dans les thématiques, il existe trois bases :

- Qualité ;
- Instances ;
- CLB.

Afficher les filtres Rechercher

Processus	Sous-Processus	Procédure	Mode opératoire	Enregistrement/ Document
Sélectionner la thématique	Sélectionner la thématique	Sélectionner la thématique	Sélectionner la thématique	Sélectionner la thématique
<ul style="list-style-type: none"> Management Prise en charge administrative patient Prise en charge médicale du patient Soins de support Circuit du médicament Circuit du sang Plateaux techniques Biopathologie-Anapath Cyto Biopathologies-Biologie Moléculaire Droit et information du patient Gestion des risques-Vigilances 	<ul style="list-style-type: none"> Circuit général du médicament Études cliniques Chimiothérapies Préparations magistrales Stupéfiants Médicaments dérivés du sang Radiopharmacie 	<ul style="list-style-type: none"> DPH/UPH/RP/PR/0001 Organisation de la réalisation des commandes de radiopharmacie DPH/UPH/RP/PR/0002 Organisation de la pharmacovigilance et de la matériovigilance en radiopharmacie DPH/UPH/RP/PR/0003 Préparation des médicaments radiopharmaceutiques DPH/UPH/RP/PR/0004 Utilisation du Trasis DPH/UPH/RP/PR/0005 Contrôle de contamination microbiologique DPH/UPH/RP/PR/0006 Organisation du circuit des médicaments radiopharmaceutiques DPH/UPH/RP/PR/0010 Abaques des doses de MEG 131i, MIBG123i, Vasculocis et Ostéocis 	<ul style="list-style-type: none"> MO-582 Réception des sources scellées MO-636 MO-643 Préparation du "Tianocis" pour ganglion sentinelle MO-632 Préparation de l'Octreoscan In 111 MO-645 Préparation du Leukoscan MO-647 Préparation du MAG3 MO-649 Préparation d'iorthérapie pour hyperthyroïdie MO-604 Nettoyage des surfaces du labo chaud MO-580 Réception des trousse et des médicaments radioactifs MO-606 Stockage des médicaments radiopharmaceutiques MO-656 	<ul style="list-style-type: none"> A-830F Générateurs étiquettes de retour des matières radioactives A-877 D TFD Peau A-876 D Décontamination de la radioactivité main et peau A-878D Liste des radio-éléments manipulés dans la radiopharmacie A-834F Fiche de renseignements pour stockage des déchets radioactifs A-875 D Décontamination de la radioactivité surfaces TFD Mousse A-827F Bon de commande des trousse Coudein A-874 D TFD Mousse décontaminant de la radioactivité A-864D Plans de la radiopharmacie A-873 D TFD 4 Détergent dégraissant

Figure 32 - Interface Blue Medi

La thématique Qualité permet d'accéder aux documents Qualité et les documents de certification y sont également intégrés. L'interface permet de choisir le service d'intérêt. Pour accéder aux documents, il existe trois icônes. Parmi les icônes sur la figure 32, on retrouve un icône pdf avec une étoile rouge permettant de visualiser le document Qualité directement ; l'icône bleu avec deux anneaux reliés permet de retrouver rapidement les références du document ; enfin l'icône représentant un bonhomme permet d'avoir les caractéristiques du document, c'est-à-dire l'auteur, le lien hypertexte pour accéder directement au document.

Le logiciel est mis à jour régulièrement par le fabricant, avec de nouvelles fonctionnalités. Un exemple concret est le circuit électronique de validation. Il n'y a plus besoin de faire signer manuellement par les responsables les documents Qualité émis, la validation se fait par signature électronique.

4. DISCUSSION

Pour aborder plus concrètement les aspects propres à la mise en place d'une unité de radiopharmacie, il ne faut pas oublier de constater les difficultés rencontrées :

- Concernant les travaux du bâtiment CSA, il y a eu un retard certain des travaux. La conséquence est le retard de la mise en place des qualifications nécessitant des délais irréductibles.
- Lors des qualifications des locaux, notamment pour la qualification de la zone de production de la radiopharmacie, il y a eu des contaminations bactériologiques postérieures à la mise à blanc et mise à gris du local. Les premiers résultats des prélèvements de surface se sont ainsi retrouvés positifs, ce qui n'est pas envisageable pour respecter la norme ISO 7 à laquelle répond la radiopharmacie. Après une nouvelle décontamination, une seconde lignée de prélèvements de surfaces a été réalisée, permettant cette fois de qualifier le local de façon conforme.
- Pourtant, juste avant le début de l'activité de la radiopharmacie, il a été constaté une fuite au niveau du plafond, source potentielle de nouvelles contaminations bactériennes. Le remplacement du tuyau d'où provenait la fuite a été réalisé par un plombier.
- Succédant à la qualification des locaux, la qualification des enceintes et activimètres a également posé des soucis en terme de calibration. En effet, les isotopes et leur géométrie de couplage n'étaient pas étalonnés correctement. Il a donc été nécessaire de les ré-étalonner afin de calibrer les activimètres. De plus, les plaques de répartition n'étaient pas disposées sous les enceintes blindées, or elles permettent de répartir le poids des enceintes blindées et éviter de casser le plancher. Il a été nécessaire de soulever les enceintes (de trois tonnes) pour remédier à ce problème.
- Le système informatique installé n'a pas été tout de suite opérationnel avec des problèmes de réseau et également des problèmes d'accès aux logiciels permettant de tracer et contrôler la production des MRP. Les premiers MRP produits ont été réalisés en procédure dégradée, c'est-à-dire que les MER ont tracé manuellement l'activité des médicaments radiopharmaceutiques, à l'aide des modes opératoires rédigés à cet effet.
- Pour répondre aux besoins du service de Médecine Nucléaire, l'activité a commencé avec la production de MRP, il a subsisté un problème de pression des locaux. La cascade de pression n'était pas effective dans sa globalité. La zone de radiopharmacie est bien en dépression, seulement les sas Personnel et Matériel n'étaient pas suffisamment en surpression par rapport à l'extérieur. Il a fallu créer un delta plus important pour sécuriser

l'activité et également pour être conforme aux réglementations, en vue de l'inspection de l'ASN.

Les inspecteurs de l'ASN sont venus avant l'ouverture du service de Médecine Nucléaire pour inspecter l'ensemble des locaux et installations. Ils répondent aux exigences réglementaires en matière de radioprotection. Les inspecteurs vérifient que les évaluations des risques, le zonage radiologique du service et les analyses de poste sont réalisés. Il a été notifié que les plinthes au niveau des salles de gamma-caméras n'étaient pas relevées, ce qui a été corrigé dans les trois mois suivants l'inspection.

De la même façon, mais pour l'ouverture de la radiopharmacie et de la pharmacie à usage intérieur du GCS, les inspecteurs de l'ARS ont effectué une pré-visite avant ouverture du service. Le but est de réaliser un contrôle sur place pour examiner le fonctionnement de la structure et des installations, ainsi que sa conformité ou l'existence d'un écart par rapport aux réglementations. La rédaction d'un premier rapport est réalisée par les inspecteurs mandatés.

Les inspections de l'ASN et de l'ARS ont autorisé l'unité de radiopharmacie à commencer leurs activités car les installations et locaux sont conformes aux exigences requises.

La notion de retour d'expérience (retex) est une démarche d'analyse *a posteriori* de la gestion d'un évènement tel quel l'ouverture du service. Le retex se fonde sur l'analyse des informations collectées dans les aspects techniques, humains et organisationnels. Il a pour objectif de tirer les enseignements positifs et négatifs afin de promouvoir la prévention des risques et de l'amélioration des réponses.

Le Comité de Retour d'Expérience (CREX) permet à la Qualité de se mettre en place plus facilement.

Ainsi, il sera profitable dans un souci d'amélioration continue de réaliser des audits pour vérifier la bonne gestion de l'activité et des conditions de fonctionnement de la radiopharmacie.

Dans le cadre de la recherche et des essais cliniques, les radiopharmaciens et médecins nucléaires utilisent de nouveaux radionucléides. Pour ce faire, il a été déposée une demande d'autorisation de préparation des médicaments radiopharmaceutiques expérimentaux (59), déposée en juin 2013. Cela oblige également le service à faire de nouvelles études de poste.

Il existe une centaine de radiopharmacies en France pour répondre à l'activité de médecine nucléaire des établissements de santé. Pourtant, dans certaines structures, il n'y a

pas de PUI. Le GIE Nord à Lyon illustre bien ce cas. En effet, ces centres de médecine nucléaire sans PUI, contrairement au GCS Lyon Cancérologie Universitaire, ne nécessite pas de radiopharmacie, ni de radiopharmaciens. Il existe pourtant une zone de production de radiopharmaceutiques, appelée « laboratoire chaud », ne répondant pas aux BPP. En effet, ces dernières ne sont pas applicables car il n'y a pas de PUI.

Quand on compare les niveaux d'exigences de ces zones, la différence est flagrante concernant la facilité à mettre en place ces « laboratoires chauds » (exemple : sans flux laminaire, pas de salle blanche, etc.) versus la radiopharmacie du service LUMEN avec toutes les contraintes décrites précédemment. Evidemment, les capacités de production ne sont pas les mêmes, pourtant la qualité et sécurité des médicaments radiopharmaceutiques doivent être semblables pour la sécurité du patient.

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : **Mlle Bich-Giao NGUYEN**

La mise en place de l'unité de radiopharmacie au sein du service de médecine nucléaire LUMEN a été difficile mais réussie. Cette mise en place qualifiée comme difficile, est surtout due à la multitude des exigences, de plus en plus contraignantes suite à une prise en compte d'une nécessité de bénéfice et sécurité pour le patient.

L'ouverture de l'unité s'est fait dans des délais respectés, avec des conditions de travail différentes et un contexte réglementaire nouveau.

La problématique réglementaire principale concerne la conformité de l'activité de radiopharmacie en étant rattachée à une pharmacie à usage intérieur (PUI) : il a fallu créer une nouvelle PUI, celle du GCS « Lyon Cancérologie Universitaire », alors qu'il existait déjà sur place la PUI du Centre Léon Bérard.

Il serait envisageable de simplifier le cadre juridique et réglementaire par amendement, dans le but de ne pas avoir à recréer une PUI alors qu'il y en avait une préexistante comme dans ce contexte. Pour le cas du GCS « Lyon Cancérologie Universitaire », l'amendement proposé est « tombé » faute d'avoir été discuté au Parlement (60).

Le GCS peut employer directement du personnel. Il permet ainsi une collaboration étroite entre les différents acteurs des professions médicales. Le personnel s'est ainsi adapté à ces nouvelles conditions de travail au sein d'une structure nouvelle, où se côtoient secteurs public et privé. Il faut s'habituer à travailler avec des équipes différentes, porteuses de pratiques professionnelles différentes, dans des conditions de travail différentes (temps de travail, salaires), sans perdre de vue l'objectif qui est d'optimiser ces pratiques pour qu'elles se fassent dans le respect des réglementations. Il faut donc faire preuve de diplomatie et que la ligne directrice managériale soit claire. Cela s'exerce dans le but de produire et dispenser des médicaments radiopharmaceutiques de qualité, adaptés aux besoins des patients.

Ce partenariat a permis de renforcer les liens entre statut, pouvoir et dispositions financières au sein du groupement. C'est une coopération très aboutie juridiquement.

A l'heure où les hospitaliers se lancent dans le déploiement de communautés hospitalières de territoire (CHT), le GCS est donc l'outil privilégié de la recomposition de l'offre de soins.

En conclusion, depuis la mise en route de l'activité de médecine nucléaire et de radiopharmacie au sein du GCS « Lyon Cancérologie Universitaire », l'activité du service LUMEN ne cesse de croître et la pérennité de celle-ci semble assurée pour les années à venir.

Le Président de la thèse,

Nom : Pr Richard COHEN

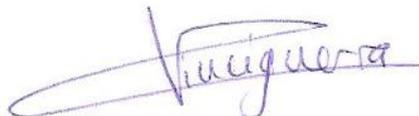
Signature



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 9 juillet 2013.

Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie.

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



Professeure C. VINCIGUERRA

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Zimmerman R. La médecine nucléaire. La radioactivité au service du diagnostic et de la thérapie. EDP Sciences; 2006.
- (2) Le Sech C, Ngô C. Physique nucléaire. Des quarks aux applications. Paris: Dunod; 2010.
- (3) Kryza D. Radiologie – Radioprotection. Lyon; 2013.
- (4) Radioactivité. www.laradioactivite.com, consulté le 12 février 2013.
- (5) Dillenseger JP, Moerschel E. Guide des technologies de l'imagerie médicale et de la radiothérapie – Quand la théorie éclaire la pratique. Retirage corrigé. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2010.
- (6) Institut National de Recherche et de Sécurité. Références en santé au travail n°131. Radioprotection secteur médical – Médecine nucléaire thérapeutique (Radiothérapie vectorisée); 2012.
- (7) Décret n°2010-862 du 23 juillet 2010 relatif aux groupements de coopération sanitaire. (JO n°0170 du 25 juillet 2010, p. 13771).
- (8) Arrêté du 23 juillet 2010 relatif aux groupements de coopération sanitaire. (JO n°0170 du 25 juillet 2010, p. 13775).
- (9) Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. (JO n°0167 du 22 juillet 2009, p. 12184).
- (10) Article L.6133-1 du Code de la Santé Publique.
- (11) Fédération Hospitalière de France. Boîte à outils des coopérations. <http://www.localtis.info/cs/BlobServer?blobcol=urldata&blobtable=MungoBlobs&blobkey=id&blobwhere=1250166828070&blobheader=application%2Fpdf&blobnocache=true>, consulté le 10 mars 2013.
- (12) Article L.6133-4 du Code de la Santé Publique.
- (13) Convention constitutive. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Fiche_1_-_La_convention_constitutive_-_DGOS_DGFIP_-_A_jour_reglementation_09-2011.pdf, consulté le 10 mars 2013.
- (14) IHOP. <http://www.ihoplyon.fr/presentation/default.htm>, consulté le 18 février 2013.
- (15) Arrêté n°2012/4984 du 29 novembre 2012 portant approbation de l'avenant n°2 de la constitution constitutive du Groupement de Coopération Sanitaire « Lyon Cancérologie Universitaire (LCU).

- (16) Dossier de presse : inauguration du Centre de soins ambulatoires – Centre Léon Bérard – 17 décembre 2012. http://www.centroleonberard.fr/Portals/0/Documents/c_presse/2012_12dossier_presseCSA%20F.pdf, consulté le 18 février 2013.
- (17) Entretien avec le chef de service de Médecine Nucléaire, Dr Thomas Mognetti.
- (18) Hospices Civils de Lyon. Note de présentation : réunion du Comité de pilotage « Lyon Cancérologie Université »; 2009.
- (19) Article L.5126-5 du Code de la Santé Publique.
- (20) Article R.5126-4 du Code de la Santé Publique.
- (21) Entretien avec la responsable de la pharmacie à usage intérieur de l’IHOP, Dr Nathalie Bleyzac.
- (22) Article L.5126-9 du Code de la Santé Publique.
- (23) Article R.5126-7 du Code de la Santé Publique.
- (24) Arrêté n°2012/5698 du 16 décembre 2012 portant autorisation de création d’une pharmacie à usage intérieur au sein du Groupement de Coopération Sanitaire « Lyon Cancérologie Universitaire » (LCU).
- (25) Article R.5126-16 du Code de la Santé Publique.
- (26) Conseil de la section H de l’Ordre national des pharmaciens. Référentiel d’évaluation des demandes d’autorisation de pharmacie à usage intérieur. 2009.
- (27) Goncalves JP. Adaptations des structures existantes au changement de statut des radiopharmacies. Th D Pharm, Lyon ; 2002.
- (28) Rizzo-Padoin N. Radiopharmacie, législation et réglementation françaises.
- (29) Article 1 de la directive européenne 89/343/CEE du 3 mai 1989.
- (30) Article R.1333-24 du Code de la Santé Publique.
- (31) Guilloteau D. Le médicament radiopharmaceutique : les alternatives à l’AMM. Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique. 2005. vol.29, n°4.
- (32) Article L.5121-1 du Code de la Santé Publique.
- (33) Article L. 4211-1 du Code de la Santé Publique.
- (34) Article L. 5121-1-1 du Code de la Santé Publique.
- (35) Article L. 6122-1 du Code de la Santé Publique.
- (36) Article L. 1333-4 du Code de la Santé Publique.
- (37) Article R. 6122-26 du Code de la Santé Publique.
- (38) Article R. 6123-87 du Code de la Santé Publique.
- (39) Article R. 4451-12 du Code du Travail.
- (40) Article D. 4152-5 du Code du Travail.

- (41) Fraysse M. La radiopharmacie à l'hôpital : particularités de cette activité pharmaceutique. Société de pharmacie de Lyon. <http://socpharmlyon.univ-lyon1.fr/s/E9ances/radiopharmacie.pdf>, consulté le 28 novembre 2012.
- (42) ANDRA. La maîtrise des déchets radioactifs. <http://www.andra.fr>, consulté le 7 février 2013.
- (43) Médicaments radiopharmaceutiques : utilisation pratique. Dossier du CNHIM 2005, XXVI. 2ème éd.
- (44) Décision n° 2011-DC-0238 de l'ASN du 23 août 2011 relative aux qualifications requises pour les personnes responsables d'une activité nucléaire.
- (45) Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière. Juin 2001. 1ère éd.
- (46) De Beco V, Félice K, Rizzo-Padoin N. La radiopharmacie : quelques réponses aux questions que vous vous posez. Dossier Les pratiques professionnelles. <http://www.snrph.org/IMG/File/Dialog-radiopharmacie-aout2007.pdf>, consulté le 28 novembre 2012.
- (47) Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire. Apport d'un système d'un système de préparation et d'injection de fluor 18 à la radioprotection des travailleurs. http://www.sofra-radiopharmacie.fr/Documents/RV2012/Trasis%20SoFRa_3.pdf, consulté le 23 février 2013.
- (48) Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire. Contribution à la radioprotection des travailleurs d'un système de préparation et d'injection de fluor 18. http://www.sfrp.asso.fr/IMG/pdf/05-CELIER_David.pdf, consulté le 23 février 2013.
- (49) OMEGA Concept. Projet CLB CSA Classeur de qualification d'installation. Novembre 2012.
- (50) BCMI SA. Guide de l'Ultra-Propreté. 4^{ème} éd. Neuilly-Sur-Seine: BCMI; 2002.
- (51) <http://www.oxypharm.net>, consulté le 23 février 2013.
- (52) Article R. 231-75 Code du Travail.
- (53) Article R 4451-11 du Code du Travail.
- (54) HAS. Guide médecine nucléaire. Démarche Qualité en médecine nucléaire *in vivo*. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/guide_medecine_nucleaire.pdf, consulté le 22 février 2013.
- (55) Norme ISO 9000 (2000).
- (56) Procédures des procédures du Centre Léon Bérard. Création/modification d'une procédure/d'un mode opératoire.
- (57) Blue Medi. <http://www.sante.bluekango.com/blue-medi-sante.html>, consulté le 30

mars 2013.

- (58) Entretien avec l'ingénieur Qualité, Mr Abdel Achache.
- (59) Briand S. Fabrication des médicaments expérimentaux radiopharmaceutiques stériles : exigences réglementaires et techniques. Th D Pharm, Nantes; 2008.
- (60) Entretien avec le chef de service de pharmacie à usage intérieur du Centre Léon Bérard, Dr Jean-François Charbonnel.

ANNEXE 1

**Procédure régulant le flux entrant et sortant du personnel
de la radiopharmacie**

Référence :	Pagination :	Indice de révision :	Date d'approbation :
DSI/		1	EN COURS
 		FLUX ENTRANT ET SORTANT DU PERSONNEL DANS LA RADIOPHARMACIE	

1-Objet

Cette procédure a pour but de décrire la circulation du personnel dans la radiopharmacie.

2-Définitions, lexique

3- Révision de la procédure

Fréquence de révision :

Responsable de la révision :

4-Liste des annexes et documents associés

4-1 Annexes

4-2 Procédures et Modes opératoires associés

Plan de la radiopharmacie

Règles d'accès à la zone de production de la radiopharmacie

Hygiène des mains

Habillage dans la radiopharmacie

Flux entrant et sortant du matériel dans la radiopharmacie

4-3 Références réglementaires et bibliographiques

Rédacteur(s)	Vérificateur(s)	Approbateur	Destinataires
Nom : Bich Giao NGUYEN Fonction : Etudiante en pharmacie 5AHU Visa :	Nom : Fonction Visa :	Pr S. NEGRIER Directeur Général Visa :	- Manipulateurs d'électroradiologie (MER). - Surveillant(e) de médecine nucléaire. - Radiopharmaciens. - Médecins nucléaires - Personnels ISS assurant le nettoyage des surfaces.

Référence :	Pagination :	Indice de révision :	Date d'approbation :
DSI/		1	EN COURS
 		FLUX ENTRANT ET SORTANT DU PERSONNEL DANS LA RADIOPHARMACIE	

5-Description des tâches

5-1- Entrée de personnel dans la radiopharmacie

Responsable	Tâches	Références Documents Equipement
Radiopharmaciens	<ul style="list-style-type: none"> Autorise les personnes à entrer dans la radiopharmacie. Vérifie le respect des règles d'accès à la zone de production de la radiopharmacie. 	
Personnes entrant dans la radiopharmacie	<ul style="list-style-type: none"> Entre dans la radiopharmacie par le SAS Personnel, c'est-à-dire la porte de droite de la radiopharmacie. Referme la porte du SAS Personnel. Se lave les mains. Respecte les modalités d'habillage dans la radiopharmacie 	

5-2- Sortie de personnel de la radiopharmacie

Responsable	Tâches	Références Documents Equipement
Personnes sortant de la radiopharmacie	<ul style="list-style-type: none"> Retire son sarrau qu'elle pose sur une patère derrière la porte du SAS Personnel, pour pouvoir le réutiliser dans la journée. Jette son calot ou sa charlotte, puis les surchaussures et enfin ses gants dans la poubelle située à gauche du lavabo. Sort de la radiopharmacie par la porte du SAS Personnel. 	

ANNEXE 2

Procédure régulant le flux entrant et sortant du matériel de la radiopharmacie

Référence :	Pagination :	Indice de révision :	Date d'approbation :
DSI/		1	EN COURS
 		FLUX ENTRANT ET SORTANT DU MATERIEL DANS LA RADIOPHARMACIE	

1-Objet

Cette procédure a pour but de décrire la circulation du matériel dans la radiopharmacie, avec les étapes à suivre pour faire rentrer et sortir du matériel dans la radiopharmacie.

2-Définitions, lexique

3- Révision de la procédure

Fréquence de révision :

Responsable de la révision :

4-Liste des annexes et documents associés

4-1 Annexes

			Où trouver ces documents?
Annexe 1			
Annexe 2			
Annexe 3			

4-2 Procédures et Modes opératoires associés

Plan de la radiopharmacie

Règles d'accès à la zone de production de la radiopharmacie

Habillage dans la radiopharmacie

Flux entrant et sortant du personnel dans la radiopharmacie

4-3 Références réglementaires et bibliographiques

Rédacteur(s)	Vérificateur(s)	Approbateur	Destinataires
Nom : Bich Giao NGUYEN Fonction : Etudiante en pharmacie 5AHU Visa :	Nom : Fonction Visa :	Pr S. NEGRIER Directeur Général Visa :	- Manipulateurs d'électroradiologie (MER). - Surveillant(e) de médecine nucléaire. - Radiopharmaciens. - Médecins nucléaires. - Personnels de la société ISS Propreté, assurant le nettoyage des surfaces.

Référence :	Pagination :	Indice de révision :	Date d'approbation :
DSI/		1	EN COURS
 		FLUX ENTRANT ET SORTANT DU MATERIEL DANS LA RADIOPHARMACIE	

5-Description des tâches

Le matériel comprend :

- les préparations radiopharmaceutiques,
- le matériel nécessaire à la préparation des radiopharmaceutiques,
- les matières premières et conditionnements,
- les déchets et effluents radioactifs.

5-1- Entrée de matériel dans la radiopharmacie

Responsable	Tâches	Références Documents Equipement
MER	<ul style="list-style-type: none"> • Tout matériel entrant dans la radiopharmacie doit passer par le SAS Matériel, c'est-à-dire par la porte de gauche de la radiopharmacie. • En aucun cas, le personnel ne devra faire entrer du matériel par le SAS Personnel lorsqu'il entre dans la radiopharmacie. • Le matériel est entreposé sur un chariot, qui sera poussé dans le SAS Matériel. La personne referme la porte. • Une autre personne, déjà à l'intérieur de la radiopharmacie, ouvre le SAS Matériel par la porte intérieure et récupère le matériel, tout en laissant le chariot dans le SAS (si possible). • La porte intérieure ne s'ouvre que si la porte extérieure a été fermée. 	

5-2- Sortie de matériel de la radiopharmacie

Responsable	Tâches	Références Documents Equipement
MER	<ul style="list-style-type: none"> • Dans la radiopharmacie, une personne ouvre la porte intérieure du SAS Matériel pour y déposer le matériel à sortir, sur le chariot et referme la porte. • Une personne à l'extérieur de la radiopharmacie ouvre le SAS Matériel par l'extérieur, récupère le chariot et ferme la porte. 	

5-3- Précautions

Responsable	Tâches	Références Documents Equipement
MER	<ul style="list-style-type: none"> • Toutes préparations radiopharmaceutiques, tous matériels radioactifs doivent être déposées sur un champ protégeant le chariot. • Ces matériels sont isolés par des pots ou caches plombés. 	

ANNEXE 3

Résultats de qualification des enceintes blindées 1 et 2

EasyPharma® - LEMER PAX

Désignation du produit	Easypharma
N° Dossier (AR de cmde)	1204/4553 (1211/5338)
N° de série:	

Date du contrôle	03/12/2012
------------------	------------

RELEVÉ DE MESURES

Température int enceinte	24,1 °C	avec une t° du local	19,3 °C
--------------------------	---------	----------------------	---------

	Critères de conformité	Résultats	Conformité	
Dépression enceinte	< -100 Pa	- 148	<input checked="" type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Luminosité	1000 à 3000 Lux	2050	<input checked="" type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Niveau Sonore	< 80 dB (A)	65	<input checked="" type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON

COMPTAGE PARTICULAIRE

CRITERES DE CONFORMITE			Concentrations maximales admissibles en particules (particules par m³)			
EQUIVALENCE DE CLASSIFICATION			0,3 µm part./m³	0,5 µm part./m³	1 µm part./m³	5 µm part./m³
BPF / GMP	ISO 14644-1	US FS 209 D				
A, B	Iso 5	100	≤ 10 200	≤ 3 520	≤ 832	≤ 29
C	Iso 7	10000	/	≤ 352 000	≤ 83 200	≤ 2 930
D	Iso 8	100000	/	≤ 3 520 000	≤ 832 000	≤ 29 300

Volume prélevé par échantillon 7,079 l pour une classe C et D Volume prélevé par échantillon 1000 l pour une classe A

RESULTATS	Nombre moyen de particules supérieures ou égales à			
	0,3 µm part./m³	0,5 µm part./m³	1 µm part./m³	5 µm part./m³
Echantillon 1	7	4	3	1
Echantillon 2	9	0	0	0
Echantillon 3	3	1	1	0
Moyenne	6	2	1	0

COMPTAGE PARTICULAIRE	CONFORMITE	
<input checked="" type="checkbox"/> CLASSE A	<input checked="" type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
<input type="checkbox"/> CLASSE B		
<input type="checkbox"/> CLASSE C		
<input type="checkbox"/> CLASSE D		

Référence de l'appareil de mesure	CLIMET CI 750T - SN 126171
-----------------------------------	----------------------------

COMMENTAIRES

enceinte qualifiée sur site en classe A

VISA

SERVICE MAINTENANCE SAV	NOM DU TECHNICIEN	A. LEMEUNIER
-------------------------	-------------------	--------------

SERVICE QUALITE	NOM	VISA QUALITE
	F. BRISSE	

Désignation du produit :	Easypharma HE
N° Dossier (AR de crnde) :	1204/4554 (1211/5338)
N° de série:	OF 2230
Date du contrôle :	03/12/2012

RELEVÉ DE MESURES

Température int enceinte	21,4 °C	avec une t° du local	19,3 °C
--------------------------	---------	----------------------	---------

	Critères de conformité	Résultats	Conformité	
Dépression enceinte	< -100 Pa	- 215	<input checked="" type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Luminosité	1000 à 3000 Lux	2100	<input checked="" type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Niveau Sonore	< 80 dB (A)	68	<input checked="" type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON

COMPTAGE PARTICULAIRE

CRITERES DE CONFORMITE			Concentrations maximales admissibles en particules (particules par m³)			
EQUIVALENCE DE CLASSIFICATION			0,3 µm part./m³	0,5 µm part./m³	1 µm part./m³	5 µm part./m³
BPF / GMP	ISO 14644-1	US FS 209 D				
A, B	Iso 5	100	≤ 10 200	≤ 3 520	≤ 832	≤ 29
C	Iso 7	10000	/	≤ 352 000	≤ 83 200	≤ 2 930
D	Iso 8	100000	/	≤ 3 520 000	≤ 832 000	≤ 29 300

Volume prélevé par échantillon 7,079 l pour une classe C et D

Volume prélevé par échantillon 1000 l pour une classe A

RESULTATS	Nombre moyen de particules supérieures ou égales à			
	0,3 µm part./m³	0,5 µm part./m³	1 µm part./m³	5 µm part./m³
Echantillon 1	33	14	7	3
Echantillon 2	28	4	4	0
Echantillon 3	20	3	0	0
Moyenne	26	7	4	1

COMPTAGE PARTICULAIRE	CONFORMITE	
<input checked="" type="checkbox"/> CLASSE A	<input checked="" type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
<input type="checkbox"/> CLASSE B		
<input type="checkbox"/> CLASSE C		
<input type="checkbox"/> CLASSE D		

Référence de l'appareil de mesure	CLIMET CI 750T - SN 126171
-----------------------------------	----------------------------

COMMENTAIRES

Enceinte qualifiée sur site en classe A.

VISA

SERVICE MAINTENANCE SAV	NOM DU TECHNICIEN	A. LEMEUNIER
SERVICE QUALITE	NOM	F. BRISSE
		VISA QUALITE

ANNEXE 4
Rapport de qualification TRASIS

Comptage particulaire

Nom du technicien Trasis El azrak Mohssen
 Dates des tests 3/12/2012
 Type de dispenser et numéros de série Unidose



Instrument de mesure
 ID AeroTrak
 Serial number 93501205005
 Calibrated on 9/10/2012
 Validity : 8/10/2013
 Certificate number :

Équipements testés : numéros de série
 Répartiteur : 1008
 Enceinte blindée : 2008
 Filtre Hepa H13 : Camfil SN - Ref
 Filtre Hepa H14 : Hepatex SN - Ref

Commentaires

Les mesures ci-dessous montrent l'évolution de la qualité de l'air au cours des premières minutes de mise en route, à partir d'un air extérieur fortement chargé.
 Filtre H13 : filtre situé à l'extérieur de la cellule, destiné à garantir une qualité d'air dans la cellule inférieure à 1000 part/cf.
 Filtre H14 : filtre situé à l'intérieur de la cellule, générant un flux laminaire sur la zone de remplissage, destiné à garantir une qualité d'air dans la cellule inférieure à << 100 part/cf
 Description de l'échantillonnage Chaque échantillon est prélevé durant 1 min et représente un volume de 1 pied³.

Localisation de la prise d'air la sonde de diamètre ~4 cm est positionnée entre les positions de bouchonnage et de remplissage, légèrement en retrait
 Vide relatif dans l'enceinte -50 Pa

ATTENTION : nettoyage approfondi du répartiteur et de l'enceinte obligatoires avant d'effectuer les mesures. Préconisation : lingettes nettoyantes sans fibres

Critères d'acceptation

	Etat	Nombre maximal autorisé de particules par mètre cube, de taille supérieure ou égale à					
		>0.3 µm	>0.5µm	>1 µm	>5µm	>10µm	>25µm
Classe A française, ISO 4.8	Au repos		3520		20		
Classe A française, ISO 4.8	En activité		3520		20		

Mesures

Localisation de la prise d'air la sonde de diamètre ~4 cm est positionnée derrière la station de remplissage, à hauteur de dessus de carpuie

Distribution des particules	Production carpuie	H13	H14	heure début de mesure	heure fin de mesure	Nombre de particules par mètre cube, de taille supérieure ou égale à					
						>0.3 µm	>0.5µm	>1 µm	>5µm	>10µm	>25µm
Au départ, porte fermée, atmosphère ambiante	En activité	off	off	15:29	15:30	16.766	8.840	3.881	1.228	276	61
Porte fermée, H13 on entre 0 et 1 min	En activité	on	off	15:30	15:31	8.738	4.858	2.185	712	163	32
Porte fermée, H13 on entre 1 et 2 min	En activité	on	off	15:31	15:32	1.492	842	397	128	27	2
Porte fermée, H13 on entre 2 et 3 min	En activité	on	off	15:32	15:33	292	180	74	27	3	1
Porte fermée, H13 on entre 3 et 4 min	En activité	on	off	15:33	15:34	69	44	17	8	2	0
Porte fermée, H13&H14 on entre 0 et 1 min	En activité	on	on	15:34	15:35	3	2	2	0	0	0
Porte fermée, H13&H14 on entre 1 et 2 min	En activité	on	on	15:35	15:36	0	0	0	0	0	0
Porte fermée, H13&H14 on entre 2 et 3 min	En activité	on	on	15:36	15:37	0	0	0	0	0	0
Porte fermée, H13&H14 on entre 3 et 4 min	En activité	on	on	15:37	15:38	2	2	2	1	1	1

Distribution des particules	Production carpuie	H13	H14	heure début de mesure	heure fin de mesure	Nombre de particules par pied cube, de taille supérieure ou égale à					
						>0.3 µm	>0.5µm	>1 µm	>5µm	>10µm	>25µm
Au départ, porte fermée, atmosphère ambiante	En activité	off	off	15:29	15:30	475	250	110	35	8	2
Porte fermée, H13 on entre 0 et 1 min	En activité	on	off	15:30	15:31	247	138	62	20	5	1
Porte fermée, H13 on entre 1 et 2 min	En activité	on	off	15:31	15:32	42	24	11	4	1	0
Porte fermée, H13 on entre 2 et 3 min	En activité	on	off	15:32	15:33	8	5	2	1	0	0
Porte fermée, H13 on entre 3 et 4 min	En activité	on	off	15:33	15:34	2	1	0	0	0	0
Porte fermée, H13&H14 on entre 0 et 1 min	En activité	on	on	15:34	15:35	0	0	0	0	0	0
Porte fermée, H13&H14 on entre 1 et 2 min	En activité	on	on	15:35	15:36	0	0	0	0	0	0
Porte fermée, H13&H14 on entre 2 et 3 min	En activité	on	on	15:36	15:37	0	0	0	0	0	0
Porte fermée, H13&H14 on entre 3 et 4 min	En activité	on	on	15:37	15:38	0	0	0	0	0	0

Conclusions

Une qualité d'air ISO 5 pour la production est atteinte après 2 minute avec le filtre H13
 Une qualité d'air ISO 4.8 pour la production est atteinte après 2 minute avec les filtres H13 et H14
 Ces résultats garantissent que les conditions de concentration en particules pour une classe ISO-4.8 sont atteintes en moins de 5 minutes après fermeture des portes, dans un environnement non contrôlé

Résultats du test

Réussi

Signatures

Client	Trasis
Nom	El azrak
Prénom	Mohssen
Date	3/12/2012

ANNEXE 5

Procédure de validation du process aseptique de la préparation de médicaments radiopharmaceutiques

RP  Centre Léon-Bérard Cellule Qualité et Centre de Coordination en Cancérologie	<h2 style="margin: 0;">Validation du process aseptique de la production des radiopharmaceutiques</h2>	
	Version 1	Date d'approbation :

1- OBJET

Cette procédure a pour but de décrire la démarche suivie pour valider le process aseptique de la production des radiopharmaceutiques.

2- DOMAINE D'APPLICATION

Radiopharmaciens

Manipulateurs d'électroradiologie

Internes en Pharmacie

3- DOCUMENTS ASSOCIES

Rédacteur(s)	Vérificateur(s)	Approbateur	Destinataires
B. FAVIER Radiopharmacien Visa : Radiopharmacien Visa :	Dr I.PHILIP Responsable CQ&3C Visa : Manipulateur électroradiologie Visa :	Radiopharmacien Visa :	Personnel radiopharmacie

RP	Validation du process aseptique de la production des radiopharmaceutiques	
 <p>Centre Léon-Bérard Cellule Qualité et Centre de Coordination en Cancérologie</p>	Version 1	Date d'approbation :

4- DESCRIPTION

4-1- Généralités

La validation du process aseptique de la production des radiopharmaceutiques est réalisée, si possible, une fois par an dans le cadre des contrôles qualité périodiques (demande de l'Inspection Régionale de la Pharmacie) et de façon occasionnelle lors de la qualification de la zone d'atmosphère contrôlée (ZAC) et lors de toute intervention technique majeure portant sur l'aérolitique ou sur la structure de la ZAC.

Tous les personnels étant susceptibles de réaliser des radiopharmaceutiques doivent réaliser cette validation en suivant l'organisation décrite dans le paragraphe 4-2-.

Les validations sont réalisées à l'aide de manipulations de milieux de culture permettant le développement de germes anaérobies à l'aide de flacons nommés Bact/Alert FN anaérobie et de milieux de culture permettant le développement de germes aérobies à l'aide de flacons nommés Bact/Alert FN aérobie. Toutes ces manipulations sont réalisées en respectant les procédures et modes opératoires du MASQ de la radiopharmacie.

4-2- Organisation de la validation du process aseptique de la production des radiopharmaceutiques

4-2-1- Réalisation de l'évaluation

Dans le cadre de la validation de la production aseptique des médicaments stériles et afin de valider tous les types de manipulations effectuées au sein de la radiopharmacie (RP), les préparations suivantes sont réalisées :

- Réalisation d'une **reconstitution de flacon**.

Mode opératoire :

- Prélever, à l'aide d'une seringue stérile de 10 ml, 5 ml d'un flacon contenant le milieu de culture Bact/Alert FN anaérobie et les introduire dans un flacon sous dépression utilisé pour les éluions. On obtient la préparation P1.

RP	Validation du process aseptique de la production des radiopharmaceutiques	
 <p>Centre Léon-Bérard Cellule Qualité et Centre de Coordination en Cancérologie</p>	Version 1	Date d'approbation :

- Prélever, à l'aide d'une seringue stérile de 10 ml, 5 ml d'un flacon contenant le milieu de culture Bact/Alert FN aérobic et les introduire dans un flacon sous dépression utilisé pour les éluions. On obtient la préparation P2.
- Réalisation d'une préparation dont le **contenant terminal est une seringue** à partir d'un flacon.

Mode opératoire :

- Prélever, à l'aide d'une seringue stérile de 10 ml, 5 ml d'un flacon contenant le milieu de culture Bact/Alert FN anaérobic. On obtient la préparation P3.
- Prélever, à l'aide d'une seringue stérile de 10 ml, 5 ml d'un flacon contenant le milieu de culture Bact/Alert FN aérobic. On obtient la préparation P4.

4-2-2- Codage des prélèvements

Les prélèvements seront codés, avant envoi au laboratoire d'Hygiène, selon la méthodologie suivante :

M-chiffre-P-chiffre

- Le M représentant le manipulateur, de M1 à MX pour les manipulateurs en Radio pharmacie, X étant le nombre de personnes (radiopharmaciens + manipulateurs d'électroradiologie) en poste au moment de la mise en place de cette évaluation.
- En ce qui concerne les préparations on indiquera P puis un chiffre de 1 à 4 avec 1 et 2 pour les flacons et 3 et 4 pour les préparations sous forme de seringues.

4-2-3- Prise en charge et analyse des incubations

L'incubation des préparations est réalisée sous l'autorité du laboratoire de l'Hôpital Edouard Herriot. Les flacons et les seringues sont placés dans une étuve à la température de 32 +/-2°C, pendant 14 jours. Le compte rendu des résultats des incubations est transmis par le laboratoire aux radiopharmaciens

4-2-4- Validation du process de production

Le process de production aseptique est considéré comme validé si la totalité des prélèvements sont stériles.

Les radiopharmaciens rédigent un document de synthèse incluant :

- Un résumé du déroulement de l'évaluation (date, noms des manipulateurs ayant participé...)
- La présentation des résultats du laboratoire d'Hygiène (le document du laboratoire sera lui-même annexé au document de synthèse)
- Une conclusion définissant la validation ou non du process

En cas de non-conformité, un nouveau process devra être mis en place et devra être de nouveau évalué.

ANNEXE 6

Résultats de l'évaluation pour la production de radiopharmaceutiques en ZAC

DEPARTEMENT D'HYGIENE HOSPITALIERE,
EPIDEMIOLOGIE ET PREVENTION
Pr. J. FABRY
Bâtiment 1

LABORATOIRE DE BIOLOGIE
SECURITE ET ENVIRONNEMENT
Téléphone 04-72-11-07-11
04-72-11-07-12
Télécopie 04-72-11-07-26

M. PERRAUD
Pharmacien Biologiste
Téléphone 04-72-11-07-13
michel.perraud@chu-lyon.fr

Etablissement CENTRE LEON BERARD

Site/Service Médecine nucléaire-Radiopharmacie (550)

Chef de service Dr MOGNETTI Thomas

Référent 1 M. FAVIER Bertrand

Référent 2 M. KRYZA David

Contexte de prélèvement Routine

Analysé le Mar 04/12/2012

Destinataires Dr MOGNETTI Thomas[□]
M. FAVIER Bertrand[□]
M. KRYZA David[□]
M. CHARBONNEL Jean-François[□]
PERRAUD Michel[□]

N° 2012/3324

TESTS DE STÉRILITÉ

28 échantillon(s)

Echantillons identifiés selon votre protocole.[□]
M : manipulateur[□]
P1 et P3 : Bouillon anaérobie + charbon (bactAlert)[□]
P2 et P4 : Bouillon trypticase soja (bactAlert)[□]
A J14 subculture sur gélose au sang des échantillons MXP1 et P3.
Lecture à J21.[□]

TEST TYPE "MEDIAFILL"

1 M1P1			
Prélevé:		04/12/2012 [□]	
Analyse	Résultat	Valeurs remarquables*	
Recherche selon conditions précisées	Culture négative	-;-	
Interprétation :			
2 M1P2			
Prélevé:		04/12/2012 [□]	
Analyse	Résultat	Valeurs remarquables*	
Recherche selon conditions précisées	Culture négative	-;-	
Interprétation :			
3 M1P3			
Prélevé:		04/12/2012 [□]	
Analyse	Résultat	Valeurs remarquables*	
Recherche selon conditions précisées	Culture négative	-;-	
Interprétation :			

4 **M1P4**
Prélevé: 04/12/2012

Analyse	Résultat	Valeurs remarquables*
Recherche selon conditions précisées	Culture négative	---

Interprétation :

5 **M2P1**
Prélevé: 04/12/2012

Analyse	Résultat	Valeurs remarquables*
Recherche selon conditions précisées	Culture négative	---

Interprétation :

6 **M2P2**
Prélevé: 04/12/2012

Analyse	Résultat	Valeurs remarquables*
Recherche selon conditions précisées	Culture négative	---

Interprétation :

7 **M2P3**
Prélevé: 04/12/2012

Analyse	Résultat	Valeurs remarquables*
Recherche selon conditions précisées	Culture négative	---

Interprétation :

8 **M2P4**
Prélevé: 04/12/2012

Analyse	Résultat	Valeurs remarquables*
Recherche selon conditions précisées	Culture négative	---

Interprétation :

9 **M3P1**
Prélevé: 04/12/2012

Analyse	Résultat	Valeurs remarquables*
Recherche selon conditions précisées	Culture négative	---

Interprétation :

10 **M3P2**
Prélevé: 04/12/2012

Analyse	Résultat	Valeurs remarquables*
Recherche selon conditions précisées	Culture négative	---

Interprétation :

11 **M3P3**
Prélevé: 04/12/2012

Analyse	Résultat	Valeurs remarquables*
Recherche selon conditions précisées	Culture négative	-;-

Interprétation :

12 **M3P4**
Prélevé: 04/12/2012

Analyse	Résultat	Valeurs remarquables*
Recherche selon conditions précisées	Culture négative	-;-

Interprétation :

13 **M4P1**
Prélevé: 04/12/2012

Analyse	Résultat	Valeurs remarquables*
Recherche selon conditions précisées	Culture négative	-;-

Interprétation :

14 **M4P2**
Prélevé: 04/12/2012

Analyse	Résultat	Valeurs remarquables*
Recherche selon conditions précisées	Culture négative	-;-

Interprétation :

15 **M4P3**
Prélevé: 04/12/2012

Analyse	Résultat	Valeurs remarquables*
Recherche selon conditions précisées	Culture négative	-;-

Interprétation :

16 **M4P4**
Prélevé: 04/12/2012

Analyse	Résultat	Valeurs remarquables*
Recherche selon conditions précisées	Culture négative	-;-

Interprétation :

17 **M5P1**
Prélevé: 04/12/2012

Analyse	Résultat	Valeurs remarquables*
Recherche selon conditions précisées	Culture négative	-;-

Interprétation :

18 **M5P2**
Prélevé: 04/12/2012^o

Analyse	Résultat	Valeurs remarquables*
Recherche selon conditions précisées	Culture négative	---

Interprétation :

19 **M5P3**
Prélevé: 04/12/2012^o

Analyse	Résultat	Valeurs remarquables*
Recherche selon conditions précisées	Culture négative	---

Interprétation :

20 **M5P4**
Prélevé: 04/12/2012^o

Analyse	Résultat	Valeurs remarquables*
Recherche selon conditions précisées	Culture négative	---

Interprétation :

21 **M6P1**
Prélevé: 04/12/2012^o

Analyse	Résultat	Valeurs remarquables*
Recherche selon conditions précisées	Culture négative	---

Interprétation :

22 **M6P2**
Prélevé: 04/12/2012^o

Analyse	Résultat	Valeurs remarquables*
Recherche selon conditions précisées	Culture négative	---

Interprétation :

23 **M6P3**
Prélevé: 04/12/2012^o

Analyse	Résultat	Valeurs remarquables*
Recherche selon conditions précisées	Culture négative	---

Interprétation :

24 **M6P4**
Prélevé: 04/12/2012^o

Analyse	Résultat	Valeurs remarquables*
Recherche selon conditions précisées	Culture négative	---

Interprétation :

25 **M7P1**
Prélevé: 04/12/2012^o

Analyse	Résultat	Valeurs remarquables*
Recherche selon conditions précisées	Culture négative	---

Interprétation :

26 **M7P2**
Prélevé: 04/12/2012^o

Analyse	Résultat	Valeurs remarquables*
Recherche selon conditions précisées	Culture négative	---

Interprétation :

27 **M7P3**
Prélevé: 04/12/2012^o

Analyse	Résultat	Valeurs remarquables*
Recherche selon conditions précisées	Culture négative	---

Interprétation :

28 **M7P4**
Prélevé: 04/12/2012^o

Analyse	Résultat	Valeurs remarquables*
Recherche selon conditions précisées	Culture négative	---

Interprétation :

Validé le Mercredi 26 Décembre 2012 à 16:10 par PERRAUD Michel

ANNEXE 7

**Résultats des prélèvements de surface des enceintes
blindées**



Hôpitaux de Lyon

HÔPITAL EDOUARD HERRIOT
Laboratoire d'Hygiène
Place d'Arsonval
69437 LYON cedex 03

Feuille de résultats définitifs

N° 2012/3303

Lundi 10 Décembre 2012

DEPARTEMENT D'HYGIENE HOSPITALIERE,
EPIDEMIOLOGIE ET PREVENTION
Pr. J. FABRY
Bâtiment 1

LABORATOIRE DE BIOLOGIE
SECURITE ET ENVIRONNEMENT
Téléphone 04-72-11-07-11
04-72-11-07-12
Télécopie 04-72-11-07-26

M.PERRAUD
Pharmacien Biologiste
Téléphone 04-72-11-07-13
michel.perraud@chu-lyon.fr

Etablissement **CENTRE LEON BERARD**

Site/Service **Médecine nucléaire-Radiopharmacie (550)**

Chef de service **Dr MOGNETTI Thomas**

Référent 1 **FAVIER Bertrand**

Référent 2

Contexte de prélèvement **Autres**

Analysé le **Lun 03/12/2012**

Destinataires **CASSIER Pierre**

N° 2012/3303

CONTRÔLES DE SURFACES

4 échantillon(s)

Prélèvements faits à 7h55 par ?

Bionettoyage préalable le 30/11/12.

GELOSES CONTACT

1- Enceinte blindée 1 plancher

Prélevé: 03/12/2012

Lieu: Labo chaud

Analyse	Résultat	Valeurs remarquables*
Bactéries	= 1 UFC bactéries	-;-
Moisissures	= 0 UFC moisissures	-;-

Interprétation :

2- Enceinte blindée 1 passe seringues

Prélevé: 03/12/2012

Lieu: Labo chaud

Analyse	Résultat	Valeurs remarquables*
Bactéries	= 0 UFC bactéries	-;-
Moisissures	= 0 UFC moisissures	-;-

3- Enceinte blindée 2 plancher

Prélevé: 03/12/2012

Lieu: Labo chaud

Analyse	Résultat	Valeurs remarquables*
Bactéries	= 3 UFC bactéries	-;-
Moisissures	= 1 UFC moisissures	-;-

4- Enceinte blindée 2 passe flacons

Prélevé: 03/12/2012

Lieu: Labo chaud

Analyse	Résultat	Valeurs remarquables*
Bactéries	= 1 UFC bactéries	-;-
Moisissures	= 0 UFC moisissures	-;-

Validé le Lundi 10 Décembre 2012 à 16:46 par CASSIER Pierre

ANNEXE 8

Mode opératoire pour la conduite à suivre en cas de contamination radioactive de surfaces ou de matériels

MO-   <i>Hôpitaux de Lyon</i>	CONDUITE A SUIVRE EN CAS DE CONTAMINATION RADIOACTIVE DE SURFACES OU DE MATERIELS
Version 1	Date d'approbation : EN COURS

1 - Description

Avertir les radiopharmaciens et la surveillante de médecine nucléaire qui décideront, en fonction de l'importance de la contamination, de contacter la personne radiocompétente de l'établissement, le médecin du travail et la Direction.

L'opérateur, le manipulateur d'électroradiologie ou le pharmacien, réalisant cette décontamination doit au préalable être vêtu :

- de gants avec manchette type chirurgical
- d'un sarrau type sarrau de chirurgical
- d'un masque à visière (protection des projections éventuelles)
- de sabots

L'opérateur signale si possible la zone contaminée en la délimitant à l'aide d'un ruban adhésif portant le pictogramme trèfle rouge ou noir sur fond jaune.

L'opérateur procède alors au nettoyage décontaminant :

- Matériel nécessaire :
 - Compresses
 - TFD mousse ou seau contenant une solution de TFD 4 à 10%
 - Seau contenant de l'eau pour rinçage

Annexes

			Où trouver ces documents?
Annexe 1	Plan de la radiopharmacie		
Annexe 2	TFD4 Indication		
Annexe 2	TFD Mousse Indication		
Annexe 2	TFD Mousse Protocole		
Annexe 2	TFD Peau Indication		
Annexe 2	TDF Peau Protocole		
Annexe 2	Solutions utilisées pour la décontamination radioactive		

Rédacteur(s)	Vérificateur(s)	Approbateur	Destinataires
Nom : Bertrand FAVIER Fonction : Radiopharmacien Visa :	Nom : Fonction : Visa :	Nom : Fonction : Visa :	- Manipulateurs d'électroradiologie - Surveillant(e) de médecine nucléaire - Radiopharmaciens

MO-	CONDUITE A SUIVRE EN CAS DE CONTAMINATION RADIOACTIVE DE SURFACES OU DE MATERIELS	
 	Version 1	Date d'approbation : EN COURS

- Mode opératoire
 - En cas de surfaces contaminées :
 - Effectuer une mesure d'activité afin de vérifier l'efficacité de la décontamination et noter cette valeur (moniteur RAMDA 3 muni de la sonde PM11).
 - Absorber le maximum de liquide avec les compresses. Ces compresses seront traitées comme les déchets radioactifs.
 - Imbibber des compresses au TFD à 10% ou projeter du TFD mousse puis décontaminer la zone contaminée en faisant des cercles concentriques en allant de l'extérieur vers le centre de la zone contaminée afin de ne pas étendre la contamination.
 - Mettre de côté dans un sac poubelle jaune les compresses et les traiter en tant que déchets radioactifs.
 - Exécuter ce mode opératoire au moins 5 fois.
 - Effectuer une mesure d'activité afin de vérifier l'efficacité de la décontamination (moniteur RAMDA 3 muni de la sonde PM11). Noter cette valeur et la comparer avec la valeur obtenue avant la décontamination.
 - Si nécessaire continuer la décontamination jusqu'à ce que l'activité soit réduite au bruit de fond.
 - En cas de matériel contaminé
 - Effectuer une mesure d'activité afin de vérifier l'efficacité de la décontamination et noter cette valeur (moniteur RAMDA 3 muni de la sonde PM11).
 - Mettre tremper le matériel dans du TFD4 dilué à 10 % dans de l'eau chaude (50°C) pendant 15 min.
 - Rincer et sécher.
 - Vérifier la contamination résiduelle (moniteur RAMDA 3 muni de la sonde PM11). Noter cette valeur et la comparer avec la valeur obtenue avant la décontamination.
 - Recommencer le trempage si nécessaire.
 - La solution de trempage et le bac sont considérés comme des déchets radioactifs.

ANNEXE 9
Enregistrement - Contrôle bactériologique de surfaces

HOPITAL EDOUARD HERRIOT

5, Place d'Arsonval
69437 Lyon Cedex 03



Hôpitaux de Lyon

LABORATOIRE D'HYGIENE HOSPITALIERE
ET SANTE PUBLIQUE

Pr J. FABRY

Bâtiment 1

LABORATOIRE DE BIOLOGIE
SECURITE ET ENVIRONNEMENT

Téléphone 04-72-11-07-11

04-72-11-07-12

Télécopie : 04-72-11-07-26

M. PERRAUD

Pharmacien Biologiste

Téléphone 04-72-11-07-13

michel.perraud@chu-lyon.fr

CONTROLE BACTERIOLOGIQUE DE SURFACES

Groupement hospitalier : Centre Léon Bérard

Etablissement : Centre Léon Bérard

Service : Médecine nucléaire

Spécialité : Radiopharmacie

Chef de Service : Thomas Mognetti

Surveillant(e) : Sylviane Rey

Destinataires des résultats : Bertrand Favier, Sophie Lancelot,
David Kryza

Date des prélèvements :

Heure :

Nom du préleveur :

Contrôle systématique OUI NON (préciser ci-dessous)

Bionettoyage préalable OUI (.....heure.....) NON

Produit utilisé : Alcool Isopropylique

Contexte ou recherche particulière s'il ne s'agit pas de contrôles systématiques :

.....
.....
.....

N°	Ec. *	CT **	Local	Site
1		Oui	Laboratoire Chaud	Enceinte Blindée 1 - plancher
2		Oui	Laboratoire Chaud	Enceinte Blindée 1 - passe-seringues
3		Oui	Laboratoire Chaud	Enceinte Blindée 2 - plancher
4		Oui	Laboratoire Chaud	Enceinte Blindée 2 - passe-flacons
5		Oui	Laboratoire Chaud	Enceinte Blindée 3 - plancher
6		Oui	Laboratoire Chaud	Sol

*La 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.*

<p>Bich Giao NGUYEN Mise en place d'une unité de radiopharmacie dans le cadre d'un Groupement de Coopération Sanitaire (GCS) : de la réglementation à la dispensation de radiopharmaceutiques.</p> <p>Th. D. Pharm., Lyon 1, 2013, 134 p.</p>	
<p>RESUME</p> <p>Dans le cadre de la loi Hôpital Patient Santé Territoire, il existe une volonté de modernisation du système de santé avec une organisation pluraliste de l'offre de soins. L'organisation de l'offre de soins a été restructurée en fonction des besoins de la population notamment via la répartition territoriale des professionnels de santé. Afin de réduire les coûts, d'améliorer l'accès à des soins de qualité, les groupements d'établissements de santé sont de plus en plus mis en place.</p> <p>Dans ce contexte, le GCS « Lyon Cancérologie Universitaire » a été mis en place à Lyon pour rendre partenaires le Centre Léon Bérard et les Hospices Civils de Lyon autour d'une spécialité : l'oncologie. Deux missions principales sont au cœur de cette coopération entre les deux établissements de santé. La première correspond à l'Institut d'Hémo-Oncologie Pédiatrique et la seconde s'illustre par la mise en place d'une nouvelle unité de radiopharmacie, dépendante de la pharmacie à usage intérieur du groupement. C'est au travers de cette dernière mission que s'établit la ligne directrice de cette thèse, en décrivant le contexte de la mise en place de l'unité de radiopharmacie jusqu'au résultat concret de son ouverture : la dispensation de médicaments radiopharmaceutiques.</p> <p>La réglementation pour l'activité de radiopharmacie repose sur les réglementations pharmaceutiques et celles du domaine nucléaire. Cette thèse a pour objectif de présenter comment l'activité de radiopharmacie répond à cette double exigence réglementaire. La radiopharmacie a été qualifiée pour son ouverture au sein du service de médecine nucléaire. Ces qualifications ont été faites sous le contrôle des pharmaciens et radiopharmaciens responsables. Elles permettent de respecter les exigences réglementaires des médicaments radiopharmaceutiques. Après inspections, la radiopharmacie a prouvé sa fiabilité, son respect de la réglementation, pour une réelle sécurité dans la dispensation des médicaments radiopharmaceutiques.</p>	
<p>MOTS CLES</p> <p>Groupement de Coopération Sanitaire Réglementation Qualification Radiopharmacie</p>	
<p>JURY</p> <p>Pr COHEN Richard, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier Dr KRYZA David, Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier Dr PIVOT Christine, Praticien Hospitalier Dr CHARBONNEL Jean-François, Praticien des Centres Mme BONNEFOY Sophie, Directeur transversal de la Fonction Pharmaceutique</p>	
<p>DATE DE SOUTENANCE</p> <p>25 octobre 2013</p>	
<p>ADRESSE DE L'AUTEUR</p> <p>21, rue Feuillat - 69003 LYON</p>	