
1 LD4 : Préparation de médicaments radiopharmaceutiques

2 Cette ligne directrice précise des règles supplémentaires pour la préparation des médicaments
3 radiopharmaceutiques.
4 L'ensemble des dispositions générales relatives à la réalisation d'une préparation, au contrôle de la qualité,
5 au management du système de la qualité pharmaceutique, à la documentation et aux activités de sous-
6 traitance est applicable à la préparation des médicaments radiopharmaceutiques, ainsi que les dispositions
7 spécifiques prévues par le présent chapitre.
8 Les dispositions énoncées dans les lignes directrices "Préparation des médicaments stériles", "Préparation
9 de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement",
10 "Préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris préparations de
11 médicaments expérimentaux" s'appliquent également à la préparation des médicaments
12 radiopharmaceutiques, sous réserve des dispositions spécifiques prévues par le présent chapitre.

13 Principes

14 Les médicaments radiopharmaceutiques, trousse, précurseurs et générateurs sont utilisés conformément
15 aux dispositions relatives aux médicaments à usage humain définies dans le Code de la santé publique¹.
16 Toute préparation de médicament radiopharmaceutique doit être réalisée en conformité avec ces bonnes
17 pratiques².

18 Les propriétés particulières de ces médicaments liées à leur caractère radioactif et les textes législatifs et
19 réglementaires qui les régissent impliquent des précautions particulières et des dispositions spécifiques
20 pour leur mise en œuvre. Ces dispositions sont précisées dans le présent chapitre.

21 On entend par préparation radiopharmaceutique toutes les opérations de préparation et de conditionnement, y
22 compris le conditionnement en dose unitaire permettant l'administration du médicament au patient.

23 La préparation des médicaments radiopharmaceutiques est conforme aux exigences des textes en vigueur
24 relatifs à la protection sanitaire de la population et des travailleurs et à la protection de l'environnement,
25 d'une part, et des personnes exposées à des fins médicales, d'autre part, contre les dangers résultant
26 des rayonnements ionisants, ainsi qu'aux dispositions nationales qui s'y rapportent.

27 L'organisation du système qualité relatif aux préparations radiopharmaceutiques est cohérente et
28 complémentaire avec celui des autres activités de la pharmacie et de l'activité de médecine nucléaire dans
29 l'établissement. Ce système qualité est conforme à la réglementation spécifique des médicaments
30 radiopharmaceutiques en vigueur.

31 Compte tenu du risque inhérent aux rayonnements ionisants lors de la préparation de médicaments
32 radiopharmaceutiques, ces préparations sont à réaliser dans les locaux de préparation dédiés à la
33 radiopharmacie, en tenant compte des obligations existantes en matière de radioprotection.

34 Compte tenu que ces médicaments radiopharmaceutiques sont destinés à être administrés par voie
35 injectable, leur préparation impose des exigences particulières en termes d'hygiène, en vue de réduire les
36 risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène (se reporter aux dispositions énoncées dans
37 la LD1 "Préparation des médicaments stériles").

38

¹ Article R. 1333-78 du CSP, articles L. 5121-1 et suivants du CSP

² Article L. 5121-5 du CSP

40 **Principes**

- 41 1. Les locaux de la radiopharmacie sont des locaux pharmaceutiques exclusivement dédiés aux activités
42 radiopharmaceutiques et répondent aux exigences des textes en vigueur, notamment en ce qui
43 concerne les contrôles d'accès et la sécurité des personnels concernés.
- 44 2. Ces locaux, implantés dans ou à proximité immédiate d'un service de médecine nucléaire, répondent
45 également aux exigences des textes en vigueur relatifs aux installations utilisant des
46 radionucléides en sources non scellées. Ils sont soumis, comme l'ensemble de l'installation de
47 médecine nucléaire *in vivo*, à l'autorisation préalable de l'Autorité de Sûreté Nucléaire délivrée au
48 responsable de l'activité nucléaire³.
- 49 3. Les locaux et les équipements de la radiopharmacie sont conçus et adaptés en fonction de la nature et
50 du nombre des opérations à effectuer ainsi que des exigences de qualité.
- 51 4. Le radiopharmacien prend la décision finale de qualification des locaux et équipements. Pour cela, il
52 tient compte des références normatives et peut recourir à une évaluation du risque. Il définit les
53 conditions de requalification et leur périodicité.

54 **Organisation générale**

- 55 5. L'unité de radiopharmacie dispose de locaux techniques permettant la livraison des trousseaux,
56 précurseurs et générateurs, leur réception, leur stockage, la préparation et le contrôle des
57 médicaments radiopharmaceutiques, leur stockage en attente d'expédition et reprise et la gestion des
58 déchets radioactifs. Elle comprend également les utilités (local de stockage des consommables, local
59 d'entretien...) et un local destiné à la documentation se rapportant à son activité, notamment les
60 registres réglementaires, procédures, modes opératoires, etc.
- 61 6. Ces locaux respectent, pour des raisons d'hygiène et de radioprotection, des règles d'aménagement,
62 d'équipement et d'organisation spécifiques. Leur disposition tient compte de l'objectif de maîtrise des
63 contaminations (particulaires, microbiologiques, radioactives) liées aux flux de personnel, de matériel et
64 de produits et permet de minimiser les risques de contamination croisée et de substitution. Ils sont
65 identifiés par une signalisation appropriée d'hygiène et de radioprotection. Leur accès est sécurisé
66 et limité aux personnes autorisées par le radiopharmacien.
- 67 7. Les mouvements d'entrée et de sortie des produits, des matériels et des personnels font l'objet de
68 procédures écrites, en conformité avec les règles d'hygiène et de radioprotection.
- 69 8. Des contrôles d'hygiène et de radioprotection doivent être effectués régulièrement dans les locaux de
70 la radiopharmacie. Les modalités et la périodicité de ces contrôles sont définies par les textes en
71 vigueur.
- 72 9. Les matériels, les équipements et les zones critiques (ex : enceintes blindées, hottes à flux d'air
73 unidirectionnel, activimètres, automates de radiosynthèse...) sont accompagnés d'un "cahier de suivi"
74 pouvant être dématérialisé et mentionnant, selon les cas, toutes les validations, les étalonnages, les
75 opérations d'entretien, de nettoyage, de qualification ou de maintenance avec les dates et le nom des
76 personnes ayant effectué ces opérations et le nom de la société en cas d'intervention extérieure. Il
77 mentionne les actions correctives réalisées.

³ Article L1333-8 du CSP

79 **Locaux**

80 ***Locaux de livraison / réception / reprise / expédition***

- 81 10. Le local où s'effectuent les livraisons permet d'assurer la mise en sécurité jusqu'à prise en charge des
82 trousseaux, précurseurs, générateurs et autres produits, y compris lorsque leur livraison a lieu en dehors
83 des heures d'ouverture.
- 84 11. Un local permet les contrôles des colis à réception, le dé-cartonnage et la réception des trousseaux,
85 précurseurs, générateurs et autres produits.
- 86 12. Le local où s'effectue le stockage temporaire des sources radioactives après utilisation (générateurs,
87 sources scellées...) et des emballages vides recyclés, avant reprise par le fournisseur, permet d'assurer
88 la mise en sécurité jusqu'à prise en charge/expédition des produits, y compris lorsque leur reprise a
89 lieu en dehors de ses heures d'ouverture.
- 90 13. Les locaux sont de taille et en nombre suffisants pour permettre un déroulement logique et cohérent
91 des opérations et une séparation appropriée des activités. Le principe de « marche en avant » est à
92 privilégier. En cas d'une mutualisation de ces locaux, la destination des locaux et de leurs différentes
93 zones distinctes sont clairement identifiées. Les zones sont suffisamment spacieuses pour permettre
94 d'éviter les confusions, les contaminations croisées et permettre la réalisation des contrôles
95 radiologiques des colis dans de bonnes conditions.

96 ***Locaux de préparation de médicaments radiopharmaceutiques***

- 97 14. Les locaux de préparation des médicaments radiopharmaceutiques sont des Zones à Atmosphère
98 Contrôlée (ZAC) et leurs caractéristiques sont conformes à celles des ZAC décrites dans la LD1. Les
99 qualités microbiologique et particulière de ces locaux de préparation sont maîtrisées et ces locaux sont
100 initialement et régulièrement qualifiés.

101 **Note :**

102 Tous les éléments décrivant les locaux dans la LD1 s'appliquent ici, notamment le paragraphe discutant des
103 « caractéristiques essentielles des ZAC ».

- 104 15. Ces locaux sont munis d'un sas d'accès permettant au personnel de revêtir la tenue de travail adéquate
105 et de respecter les mesures d'hygiène en vigueur pour ce type de préparations. Les sas participent au
106 maintien du gradient de pression et de la classification des locaux de préparation dans lesquels ils
107 donnent accès. Les sas font partie de la ZAC. Les différentes portes d'un sas ne peuvent pas être
108 ouvertes en même temps. Elles sont asservies (asservissement mécanique ou électronique des portes).
- 109 16. Ils sont placés en surpression par rapport aux locaux adjacents.
- 110 17. Des écarts de pression entre les locaux et les sas d'accès (idéalement entre 10 et 15 pascals) doivent
111 exister afin de garantir une qualité microbiologique et particulière correspondant aux classes exigées et
112 aux textes en vigueur. Les zones entre lesquelles il est important de maintenir une différence de
113 pression sont équipées d'un indicateur de différentiel de pression, si possible relié à un système
114 d'alarme, dont les valeurs sont régulièrement relevées et consignées, au minimum avant le début des
115 opérations de préparation.
- 116 18. Les préparations radiopharmaceutiques d'éléments figurés du sang à visée diagnostique sont réalisées
117 dans un local de préparation uniquement dédié à cette activité.
- 118 19. Du fait de la nature des radionucléides et des contraintes de radioprotection, le stockage des
119 générateurs et précurseurs est effectué dans les conditions prévues par les textes en vigueur en
120 matière de radioprotection.

-
- 121 **Local de contrôle**
- 122 20. Les contrôles des préparations radiopharmaceutiques sont réalisés dans un local dédié, situé à
123 proximité immédiate du local de préparation. Si la conception des locaux le permet, un sas transmural fait
124 communiquer ce local de contrôle avec le local de préparation.
- 125 **Local de manipulation des automates mobiles de préparation ou préparation/administration des**
126 **doses unitaires de médicaments radiopharmaceutiques**
- 127 21. Un local, ou à défaut une zone dédiée, permet les manipulations des automates mobiles en amont de
128 l'administration (chargement des flacons de médicaments radiopharmaceutiques, mise en place des
129 systèmes de transfert ...), pour éviter toute contamination radioactive ou microbiologique.
- 130 **Local de stockage des déchets radioactifs**
- 131 22. Les déchets radioactifs de la radiopharmacie sont stockés en décroissance dans le local prévu à
132 cet effet dans le plan de gestion des déchets radioactifs de l'établissement.
- 133
- 134 **Equipements**
- 135 23. Le choix des équipements prend en compte la nature des produits manipulés, les procédés de
136 radiosynthèse utilisés, la protection du produit, des personnes et de l'environnement.
- 137 24. Ils sont utilisés en respectant les règles d'hygiène et de radioprotection.
- 138 **Enceintes blindées de préparation**
- 139 25. Les enceintes blindées sont adaptées à la nature et à l'énergie des rayonnements émis par les
140 radionucléides utilisés et à l'activité détenue. Elles assurent un débit d'équivalent de dose conforme à la
141 réglementation en vigueur en matière de radioprotection.
- 142 26. Elles sont ventilées en dépression pour assurer le confinement et empêcher la dispersion de la
143 contamination radioactive à l'extérieur des enceintes. Elles sont pourvues de dispositifs de filtration de
144 l'air extrait adaptés à la nature des gaz ou aérosols présents ou susceptibles d'être présents dans
145 l'enceinte.
- 146 27. Le recyclage de l'air extrait des enceintes blindées est interdit. Le réseau de ventilation des enceintes
147 est indépendant de celui des locaux mais la mutualisation des réseaux d'extraction entre plusieurs
148 enceintes est possible. Dans ce cas, des dispositions sont mises en œuvre pour éviter un reflux
149 d'effluents contaminés au sein du réseau de gaines d'extraction (clapets anti-retour par exemple).
- 150 28. La qualité microbiologique et particulaire des enceintes blindées de préparation est maîtrisée.
- 151 29. Des gants sont fixés sur les supports prévus sur l'enceinte blindée. Ils font l'objet d'un entretien régulier
152 et défini pour garantir leur fonctionnalité. Leur étanchéité est régulièrement vérifiée et leur changement
153 est assuré selon une fréquence à déterminer en fonction de l'activité, des résultats des contrôles
154 microbiologiques et en cas de nécessité. Ils sont régulièrement contrôlés d'un point de vue radiologique
155 pendant la journée d'activité.
- 156

157 **Automates de radiosynthèse**

- 158 30. Il est possible de recourir à un automate de radiosynthèse placé dans une enceinte blindée pour la
159 préparation de médicaments radiopharmaceutiques. Dans ce cas, une qualification de son installation
160 et de son utilisation est réalisée, notamment afin de s'assurer que le dispositif utilisé ne contamine pas
161 la préparation d'un point de vue microbiologique.
- 162 31. Les composants électroniques des automates de radiosynthèse sont résistants à des niveaux élevés de
163 radiation.
- 164 32. Les composants des automates de radiosynthèse qui entrent en contact avec les matières premières et
165 le produit radiopharmaceutique final sont chimiquement inertes et conçus de manière à ne pas se
166 dégrader et ne pas libérer d'impuretés avec le temps.
- 167 33. Tout au long du processus de préparation, les automates de radiosynthèse assurent le contrôle des
168 principaux paramètres des étapes critiques de préparation, à l'aide d'appareils de mesure (volumes,
169 température de réaction, détecteurs de radioactivité étalonnés...) avec production d'un rapport de
170 synthèse.
- 171 34. L'utilisation de cassettes concourt à améliorer la fiabilité et la répétabilité des procédés de
172 radiosynthèse automatisée tout en limitant le risque de contamination (microbiologique, radioactive) et
173 l'exposition du personnel aux rayonnements ionisants. Les matières premières peuvent être contenues
174 dans la cassette (cassettes pré-remplies) ou fournies séparément. Les cassettes peuvent être produites
175 par des fabricants ou assemblées sur site. Leur utilisation se fait selon les recommandations du
176 fournisseur et/ou après validation pharmaceutique sur site par le radiopharmacien responsable des
177 préparations radiopharmaceutiques.

178

179 **Automates de préparation ou préparation/administration des doses unitaires de médicaments**
180 **radiopharmaceutiques**

- 181 35. Les automates, qu'ils soient fixes ou mobiles, doivent garantir la qualité pharmaceutique des doses
182 préparées, y compris leur qualité microbiologique, tout en assurant la protection de l'opérateur vis-à-vis
183 de l'exposition aux rayonnements ionisants. La présence de filtre HEPA est recommandée.
- 184 36. Ils assurent le contrôle des principales étapes à l'aide d'appareils de mesure du volume, de détecteur
185 de bulles d'air, d'activimètres correctement étalonnés.
- 186 37. Les consommables utilisés permettent la préparation de doses unitaires de médicaments
187 radiopharmaceutiques répondant aux spécifications attendues, notamment en termes de qualité
188 microbiologique.
- 189 38. Les automates et leurs consommables sont conçus de manière à garantir la sécurité du patient,
190 notamment par la présence de valves anti-retour, de filtrations stérilisantes aux étapes critiques et
191 terminale. Les filtres utilisés sont adaptés à une utilisation directe chez l'homme.
- 192 39. Les manipulations des automates mobiles en amont de l'administration (chargement des flacons de
193 médicaments radiopharmaceutiques, mise en place des systèmes de transfert, retrait, gestion des
194 incidents...) sont interdites dans les circulations. Elles doivent se faire dans un local ou à défaut une
195 zone dédiée, pour éviter toute contamination radioactive ou microbiologique.
- 196 40. Afin de maintenir la classification de la ZAC, les automates mobiles ne doivent pas pénétrer au sein du
197 local de préparation des médicaments radiopharmaceutiques.
- 198

199 **Note** : Pour les autres équipements utilisés, spécifiques à la préparation de médicaments stériles (type poste
200 à flux d'air laminaire), se reporter à la LD1.
201

202 **Qualification et maintenance**

203 41. L'ensemble des équipements, pièces et zones composant la ZAC sont qualifiés, requalifiés et
204 bénéficient d'une maintenance, selon les dispositions énoncées dans la LD1 et selon les textes, normes
205 et référentiels en vigueur. Des requalifications supplémentaires intermédiaires peuvent se justifier en
206 fonction de l'utilisation de la ZAC (comme la mise en place d'un nouvel équipement ou après travaux
207 dans ou à proximité immédiate de la ZAC).

208 42. Le tableau 1 présente un exemple de tests à effectuer lors des qualifications/requalifications des ZAC et
209 équipements

210 Tableau 1 : Exemple de Tests de qualification et fréquences minimales de requalification

Vérification de la conformité à la classe de propreté des différentes zones / pièces et équipements de la ZAC au repos	
Particulaire (cf. tableau 1 de la LD1)	1 fois / an
Microbiologique (cf. tableau 9 de la LD1)	1 fois / an
Vérification des paramètres de la Centrale de Traitement d'Air	
Intégrité des filtres	1 fois / an
Taux de brassage horaire	1 fois / an
Taux renouvellement air neuf	1 fois / an
Vitesse de l'air, débit, cascade des pressions (différentiel de pression entre toutes les salles de la ZAC concernée)	1 fois / an
Vérification de l'état fonctionnel	
Portes de SAS	1 fois / an
Déclenchement des alarmes	1 fois / an
Vérification du procédé de préparation (aseptique)	
Test de répartition aseptique	1 fois / an et à renouveler si modification de l'équipement et/ou du procédé
Pour les enceintes blindées de préparation	
Intégrité des filtres HEPA	1 fois / an
Test d'étanchéité	1 fois / an
Particulaire	1 fois / an

Microbiologique	1 fois / an
Pour les postes à flux d'air laminaire	
Intégrité des filtres HEPA	1 fois / an
Laminarité du flux	1 fois / an
Absence de fuites hors du poste de travail	1 fois / an
Particulaire	1 fois / an
Microbiologique	1 fois / an
Pour les automates de radiosynthèse et les automates de préparation ou préparation/administration des doses unitaires de médicaments radiopharmaceutiques	
Qualification de performance	Selon la fréquence préconisée par le fournisseur, au minimum 1 fois / an et à renouveler si modification de l'équipement et/ou du procédé

211

212

Matériels

- 213 43. Le bon fonctionnement du matériel utilisé pour la préparation (bain-marie, agitateur...) est régulièrement
214 vérifié.
- 215 44. L'activimètre fait l'objet de contrôles de qualité effectués, conformément aux textes en vigueur, sous la
216 responsabilité du physicien médical, en liaison avec le radiopharmacien. Tout écart aux spécificités
217 attendues, par exemple des modifications de la constance ou des changements inattendus dans les
218 mesures du bruit de fond, est consigné et étudié. Avant toute mesure d'activité, le choix du
219 radionucléide au niveau de l'activimètre et la forme pharmaceutique sélectionnée (flacon, seringue,
220 gélule) sont vérifiés.
- 221 45. Les consommables utilisés pour la préparation aseptique de médicaments radiopharmaceutiques
222 (seringues, aiguilles) sont stériles et à usage unique.
- 223 46. Le matériel permettant d'assurer la radioprotection lors des différentes opérations de préparation
224 des médicaments radiopharmaceutiques (protège flacon blindé, protège seringue blindé, pince pour
225 la manipulation à distance, etc.) est en nombre suffisant et adapté à la nature et à l'énergie des
226 rayonnements des radionucléides manipulés. Leur intégrité et leur performance en termes de
227 radioprotection sont régulièrement contrôlées. Ce matériel fait l'objet d'une vérification de l'absence de
228 contamination radioactive en tant que de besoin.
- 229 47. Des appareils de mesure de rayonnement ambiant et de recherche de contamination radioactive sont
230 mis à disposition et sont régulièrement contrôlés selon la réglementation en vigueur.
- 231 48. Le matériel utilisé pour les marquages cellulaires radioisotopiques est uniquement dédié à cette activité.
232 La centrifugeuse requise pour la séparation des composants cellulaires du sang est conçue de
233 manière à garantir le confinement en cas de déversement et/ou de rupture (couvercle de confinement)
234 et fait l'objet d'une maintenance préventive au minimum annuelle.

-
- 235 49. Le matériel nécessaire pour réaliser les contrôles de qualité est disponible et permet de garantir des
236 conditions de sécurité liées à la manipulation de solvants (dispositif d'extraction de vapeur, armoire à
237 solvant) et liées à la radioprotection (bouclier blindé). Il fait l'objet d'une maintenance régulière et de
238 contrôles de qualité.
- 239 50. La traçabilité des opérations de maintenance et de contrôle de qualité de tous ces appareils est
240 assurée.
- 241 51. Les câbles nécessaires au fonctionnement des appareils sont couverts de façon à faciliter le nettoyage.
- 242 52. Pour faciliter la communication verbale entre les différentes zones, un système de communication est
243 opérationnel.
- 244

245 Personnel

- 246 53. Seuls les radiopharmaciens peuvent avoir la responsabilité technique de la préparation et du contrôle
247 des médicaments radiopharmaceutiques. Lorsque le radiopharmacien exerce au sein d'une pharmacie
248 à usage intérieur (PUI), il reçoit une délégation écrite du pharmacien gérant la PUI.
- 249 54. Lorsqu'ils effectuent les tâches relatives à la préparation et au contrôle des médicaments
250 radiopharmaceutiques, les préparateurs en pharmacie et les autres catégories de personnels
251 spécialisés⁴ sont placés sous l'autorité technique du radiopharmacien.
- 252 55. L'organigramme fonctionnel de la radiopharmacie présente tout personnel intervenant dans ces
253 opérations de préparation et de contrôle. Leurs missions font l'objet d'une fiche de poste.
- 254 56. Les interruptions de tâche des opérateurs lors de la préparation des médicaments
255 radiopharmaceutiques et des doses à administrer sont limitées au maximum.
- 256 57. Pour toutes les activités de préparation de médicaments radiopharmaceutiques, les mesures de
257 radioprotection du personnel mises en place répondent aux textes en vigueur, en particulier concernant
258 le suivi individuel renforcé de leur état de santé⁵ (cf. Code du Travail). Un suivi des accidents du travail
259 et des pathologies professionnelles est réalisé en lien avec la médecine du travail.
- 260 58. Les instructions d'hygiène, de sécurité et de radioprotection sont mises à la disposition du personnel.
- 261 59. La tenue vestimentaire et les équipements de protection individuelle des personnels sont adaptés aux
262 opérations effectuées, au risque potentiel encouru, au classement de la ZAC et au zonage radiologique.
- 263 60. L'ensemble du personnel (y compris celui affecté au nettoyage et à la maintenance) employé dans
264 des zones où sont effectuées les préparations des médicaments radiopharmaceutiques et leurs
265 contrôles reçoit une formation initiale et continue adaptée, en particulier en hygiène et en
266 radioprotection.
- 267 61. Le personnel affecté à la préparation des médicaments radiopharmaceutiques reçoit une formation
268 initiale et continue en radiopharmacie et en radioprotection des personnels, des patients, du public et
269 de l'environnement.

⁴ Article L. 5126-3 du CSP

⁵ Art. R. 4451-82 du CT

270 62. Le personnel ne pourra réaliser une préparation radiopharmaceutique à destination d'un patient que s'il
271 a réussi avec succès l'évaluation de sa formation, qui comprend un test de remplissage aseptique, et a
272 été habilité par le radiopharmacien à préparer des médicaments radiopharmaceutiques.

273 63. Le tableau 2 propose une fréquence de formation et d'évaluation du personnel pour la préparation de
274 médicaments radiopharmaceutiques.

275 *Tableau 2: Exemple de fréquence de formation et d'évaluation du personnel pour la préparation de*
276 *médicaments radiopharmaceutiques*

Objet	Fréquence
Formation théorique « préparation de médicaments radiopharmaceutiques (MRP) » et son évaluation	Avant toute réalisation de sa première préparation de MRP A renouveler si le personnel n'a pas réalisé de préparation de MRP pendant plus de 6 mois
Formation pratique (incluant la formation à l'habillage) et son évaluation (incluant un test de remplissage aseptique)	Avant toute réalisation de sa première préparation de MRP A renouveler en cas de changement de mode opératoire, d'équipement, de locaux A renouveler en cas de dérive observée sur les pratiques A renouveler au moins une fois par an
Programme de formation continue permettant de s'assurer que les connaissances et les pratiques sont à jour	En continu pour permettre de suivre l'évolution des compétences du personnel et d'adapter pour chacun la fréquence de renouvellement des formations

277

278 64. La protection des femmes enceintes ou allaitantes est assurée dans les conditions prévues par le droit
279 du travail.

280 65. Un kit de décontamination et une trousse d'urgence établis après avis du médecin du travail et du
281 conseiller en radioprotection sont disponibles à proximité de la zone de préparation. Une douche
282 oculaire ou un dispositif de rince-œil est installé.

283

284 Préparation

285 **Commande, approvisionnement et réception**

286 66. Les commandes et les approvisionnements des trousse, médicaments radiopharmaceutiques,
287 précurseurs et générateurs sont effectués par le radiopharmacien.

288 67. Les activités commandées des médicaments radiopharmaceutiques, précurseurs et générateurs sont
289 strictement en rapport avec leur utilisation afin de ne stocker que le minimum de sources radioactives et
290 sont en rapport avec les activités maximales autorisées.

291 68. Les sources radioactives détenues font l'objet d'un inventaire permettant de justifier en permanence de
292 leur origine et de leur localisation⁶.

293

⁶ Art. R1333-158 du CSP

294 **Préparation**

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

297 70. Des dispositions sont prises et suivies pour éviter toute contamination (particulière, microbiologique,
298 radioactive) croisée et toute confusion.

299 71. Toute préparation est effectuée conformément aux recommandations existantes du fabricant et/ou de la
300 Pharmacopée européenne et selon les procédures validées par le radiopharmacien.

301 72. Toute indication d'activité indique la date et l'heure exacte de la mesure.

302 73. En raison du risque d'exposition, il est admis que l'étiquetage des contenants primaires soit effectué
303 avant les opérations de préparation. Les mentions portées sur l'étiquetage de la préparation et de la
304 dose à administrer permettent d'assurer la complète traçabilité du médicament.

305 74. Le procédé et l'environnement de préparation sont choisis afin de maîtriser les risques de contamination
306 particulière et microbiologique. Plusieurs procédés peuvent être utilisés :

307 *Préparation aseptique selon un procédé de transfert en système clos*

308 75. Les étapes de préparation aseptique, selon un procédé de transfert en système clos, de médicaments
309 radiopharmaceutiques et/ou de doses unitaires de médicaments radiopharmaceutiques sont conduites
310 dans une enceinte blindée de classe A, ventilée en dépression, et placée dans un environnement
311 contrôlé au minimum de classe C. Cette enceinte est équipée de sas, de préférence asservis. Le
312 principe de « marche en avant » est à privilégier.

313 *Préparation aseptique selon un procédé en système ouvert*

314 76. Les étapes de préparation aseptique, selon un procédé en système ouvert, de médicaments
315 radiopharmaceutiques et/ou de doses unitaires de médicaments radiopharmaceutiques sont conduites dans
316 une enceinte blindée, ventilée en dépression, équipée de sas ou une hotte à flux d'air laminaire vertical
317 munie de dispositifs de radioprotection adaptés. Ces équipements sont de classe A et sont placés dans un
318 environnement contrôlé au minimum de classe C. La préparation aseptique selon un procédé en système
319 ouvert est de préférence associée à une filtration stérilisante.

320 *Filtration stérilisante terminale*

321 77. L'étape de filtration stérilisante est conduite dans une enceinte blindée, ventilée en dépression, équipée
322 de sas ou une hotte à flux d'air laminaire vertical munie de dispositifs de radioprotection adaptés. Ces
323 équipements sont de classe A et sont placés dans un environnement contrôlé au minimum de classe C.

324 78. Les opérations qui suivent la filtration stérilisante sont réalisées dans des conditions aseptiques.

325 79. Le procédé de préparation utilisé préalablement à la filtration stérilisante et son environnement sont
326 choisis de façon à limiter les risques de contamination microbienne et d'exposition aux rayonnements
327 ionisants.

328 80. L'intégrité des filtres est à vérifier après usage, en prenant des mesures de radioprotection adaptées.

329

330 Préparation à partir d'un automate de radiosynthèse

331 81. Les radiosynthèses automatisées faisant intervenir par la suite un procédé de filtration stérilisante
332 terminale sont conduites par un automate placé dans une enceinte blindée au minimum de classe C,
333 ventilée en dépression, et placée dans un environnement contrôlé au minimum de classe C. L'étape
334 de filtration stérilisante qui s'en suit est conduite dans une enceinte blindée équipée de sas ou une hotte
335 à flux d'air laminaire vertical de classe A, placé dans un environnement contrôlé au minimum de classe
336 C.

337 82. Les radiosynthèses automatisées réalisées selon un procédé aseptique sont conduites par un automate
338 placé dans une enceinte blindée de classe A, ventilée en dépression, et placée dans un
339 environnement contrôlé au minimum de classe C.

340 83. Des médicaments radiopharmaceutiques différents peuvent être préparés sur un même automate de
341 radiosynthèse. Des mesures appropriées sont prises pour éviter une contamination croisée. L'efficacité
342 du nettoyage et le « vide de chaîne » entre deux préparations sont évalués. L'utilisation de cassettes à
343 usage unique est recommandée.

344 Préparation radiopharmaceutique d'éléments figurés du sang à visée diagnostique selon un procédé
345 aseptique

346 84. La préparation radiopharmaceutique d'éléments figurés du sang à visée diagnostique est réalisée selon
347 un procédé aseptique du fait de l'impossibilité de procéder à une stérilisation terminale.

348 85. Les étapes de radiomarquage d'éléments figurés du sang sont conduites dans une enceinte blindée
349 ou une hotte à flux d'air laminaire vertical, munie de dispositifs de radioprotection adaptés, de classe
350 A, placée dans un environnement contrôlé au minimum de classe C. L'absence de contamination
351 microbienne, les risques d'erreurs d'identité avec substitution de sang ou de composants sanguins et le
352 maintien de l'intégrité et de la viabilité des cellules après radiomarquage font l'objet d'une attention
353 particulière. Des dispositions sont prises afin de protéger les opérateurs des risques liés à la
354 manipulation de produits sanguins.

355 86. Les contenants utilisés lors des étapes de radiomarquage d'éléments figurés du sang sont étiquetés de
356 manière appropriée afin d'éviter toute confusion.

357 87. Toutes les mesures techniques et organisationnelles nécessaires sont prises pour éviter les
358 contaminations croisées. Il est nécessaire de ne réaliser qu'un seul radiomarquage d'éléments figurés
359 du sang à la fois, sur une même zone de travail, afin d'éviter les risques d'erreurs et de
360 contaminations.

361

362 **Conditionnement**

363 88. L'étiquette des préparations radiopharmaceutiques comporte au minimum :

- 364 - la dénomination de la préparation radiopharmaceutique ;
- 365 - le numéro d'enregistrement ;
- 366 - l'activité de la préparation ;
- 367 - le volume ;
- 368 - la date et l'heure exacte de mesure à la fin de la préparation ;
- 369 - la date et l'heure limite exacte d'utilisation ;
- 370 - le symbole signalant la présence de substances radioactives (« trisecteur normalisé »)

-
- 371 89. L'étiquette de la dose de médicament radiopharmaceutique à administrer au patient comporte au
372 minimum :
- 373 - l'identité du patient ;
 - 374 - la dénomination de la préparation radiopharmaceutique et son numéro d'enregistrement ;
 - 375 - la date et l'heure limite exacte d'utilisation de la préparation radiopharmaceutique ;
 - 376 - l'activité de la dose ;
 - 377 - la date et l'heure limite à un moment défini (fin de la préparation de la dose ; heure
378 théorique d'administration...) ;
 - 379 - le symbole signalant la présence de substances radioactives (« trisecteur normalisé »).

380
381

Date et heure limite d'utilisation

- 382 90. La préparation d'une dose à administrer est à réaliser le plus près possible de son heure
383 d'administration au patient. L'heure limite d'utilisation d'une dose à administrer ne doit pas excéder 30
384 min, sauf justification appropriée.

385

386 **Contrôle de qualité**

387 **Contrôle de la préparation terminée et stratégie libératoire**

- 388 91. Les contrôles de qualité sont réalisés, autant que possible, par une personne différente de celle qui a
389 préparé le médicament radiopharmaceutique. Ils permettent de vérifier la conformité aux conditions
390 de préparation dans le dossier de préparation.
- 391 92. Les contrôles sont effectués conformément aux recommandations existantes du fabricant et/ou selon
392 les procédures validées par le radiopharmacien, en tenant compte des monographies de la
393 Pharmacopée européenne quand elles existent.
- 394 93. Les modalités de réalisation et les critères d'acceptation de ces contrôles sont définis par le
395 radiopharmacien responsable des préparations radiopharmaceutiques. La stratégie libératoire est la
396 même que celle présentée dans le chapitre 6. Chaque lot de préparation fait l'objet d'une libération
397 pharmaceutique sur la base des informations disponibles dans le dossier de lot.
- 398 94. La libération de la préparation radiopharmaceutique est effectuée par le radiopharmacien, au vu des
399 données enregistrées dans le dossier de lot de la préparation.
- 400 95. Pour l'essai de stérilité, la taille des lots ne permettant pas de suivre les prescriptions de la
401 Pharmacopée européenne, le radiopharmacien en charge de la libération évalue le risque associé à la
402 stérilité en prenant en compte, notamment, les différents paramètres critiques lui permettant d'avoir une
403 garantie suffisante en vue de la libération de la préparation. Il convient de porter une attention
404 particulière aux résultats de la surveillance particulière et microbiologique des zones à atmosphère
405 contrôlée.
- 406 96. Aucune préparation n'est libérée et délivrée avant que le radiopharmacien en charge de cette
407 libération ait certifié qu'elle répond aux spécifications établies dans le dossier de préparation.
- 408 97. Le fait que certains produits soient expédiés avant l'achèvement de tous les contrôles ne supprime pas
409 l'obligation pour le radiopharmacien de prendre une décision, formellement enregistrée, concernant
410 la conformité du lot. Dans ce cas une procédure écrite précise notamment, toutes les données
411 relatives à la préparation et au contrôle de la qualité qui sont à examiner avant l'expédition du lot. Une
412 autre procédure décrit également les mesures à prendre si des résultats non satisfaisants sont
413 obtenus après l'expédition et/ou après la dispensation.

414 98. Toute préparation non conforme est considérée, après recherche des causes de l'anomalie, comme un
415 déchet radioactif et traitée comme tel.

416

417 **Échantillothèque**

418 99. Sauf indication contraire, l'échantillothèque n'est pas requise.

419

420 **Surveillance de l'environnement**

421 100. Des seuils d'alerte et d'action appropriés sont définis dans une procédure pour les résultats de la
422 surveillance particulaire et microbiologique. En cas de dépassement de ces limites, des procédures
423 imposent des mesures correctives.

424 101. Ces seuils tiennent compte notamment de la nature du germe, de sa pathogénicité et de son
425 potentiel de dissémination (par exemple, présence d'un champignon filamenteux).

426 **Surveillance microbiologique**

427 102. Le tableau 3 propose des fréquences minimales de surveillance microbiologique.

428

429 Tableau 3. Surveillance microbiologique

Prélèvements	Environnement de classe A	Environnement immédiat à la classe A (classe B, C ou D)
Air par gélose de sédimentation au niveau du plan de travail	Quotidien	A surveiller en fonction de la classe d'empoussièrement et du procédé utilisé
Empreinte gant manipulateur au contact du produit	Quotidien en fin de session de travail	A surveiller en fonction de la classe d'empoussièrement et du procédé utilisé
Programme de prélèvement par contact à l'intérieur des zones classées	Hebdomadaire	Mensuel
Programme de prélèvements d'air "actif" Pour toutes les zones classées (aérobiocollecteur)	Mensuel	Semestriel

430 Remarque : les fréquences et le nombre de prélèvements sont à adapter en fonction de l'analyse de
431 tendances.

432 **Surveillance « fonctionnelle »**

433 103. Le bon fonctionnement des sas ou d'autres dispositifs permettant les transferts de produits est vérifié
434 lors des qualifications et après toute intervention sur ce système.

435 104. La surveillance des différences de pression est assurée à chaque début de session de production et
436 aussi souvent que nécessaire. Cette surveillance fait l'objet d'un relevé au minimum quotidien.

437 105. Des essais de laminarité, de vitesse, de débit et d'intégrité des filtres sont planifiés au minimum 1 fois
438 par an et davantage si nécessaire.

439 106. Au repos, les zones sont soumises à une surveillance régulière afin de contrôler la qualité
440 particulière correspondant aux différentes classes.

441 107. Le tableau 4 propose une liste non exhaustive d'éléments à surveiller et dont le relevé doit faire l'objet
442 de traçabilité.

443 Tableau 4. Surveillance « fonctionnelle »
444

Surveillance des locaux et des équipements « en routine »	
Cascade de pressions entre la zone de préparation et autre(s) zone(s).	Vérifier la conformité à chaque début de session de production et aussi souvent que nécessaire
Pour les enceintes blindées de préparation	
Pression de l'enceinte	Par lecture directe à chaque début de session de production et aussi souvent que nécessaire
Intégrité des gants	Par un examen visuel à chaque début de session de production et aussi souvent que nécessaire
Pour les postes à flux d'air laminaire	
Vitesse du flux	Par lecture directe à chaque début de session de production et aussi souvent que nécessaire
Pour les automates fixes de préparation des doses unitaires de médicaments radiopharmaceutiques	
Pression	Par lecture directe à chaque début de session de production et aussi souvent que nécessaire
Intégrité des gants, le cas échéant	Par un examen visuel à chaque début de session de production et aussi souvent que nécessaire

445

446 Dossier de lot de la préparation

447 108. Le dossier de lot permet d'assurer la traçabilité des précurseurs, des trousseaux, des générateurs
448 et des matières premières utilisés.

449 109. Les informations suivantes sont enregistrées, pour chaque lot préparé, sur une fiche de
450 préparation, une fiche d'étiquetage et une fiche de contrôle qui sont regroupées dans le dossier
451 de lot de la préparation comportant les éléments décrits dans le dossier de préparation.

- 452 - la dénomination de la préparation radiopharmaceutique ;
- 453 - la date et l'heure de la préparation ;
- 454 - les matières premières utilisées (dénomination, numéro de lot, quantité ou activité) ;
- 455 - les résultats des contrôles (avant et après libération) ;
- 456 - la date et l'heure de libération de la préparation et le nom et la signature du
457 radiopharmacien qui la libère.

458 Des éléments complémentaires peuvent y être ajoutés.
459

460 Stockage et transfert des préparations radiopharmaceutiques

461 **Stockage**

462 110. Les préparations radiopharmaceutiques sont stockées dans les conditions prévues par les
463 textes en vigueur, notamment en termes d'hygiène et de radioprotection, et compatibles avec leurs
464 spécifications.

465 111. La durée et les conditions de conservation après radiomarquage sont conformes aux
466 recommandations existantes du fabricant et/ou selon les procédures validées par le radiopharmacien.

467 **Transfert des préparations radiopharmaceutiques**

468 112. Si la conception des locaux le permet, un sas transmural blindé entre le local de préparation et
469 la salle d'administration du service de médecine nucléaire est fortement recommandé.

470 113. Tout transfert au lieu d'administration est effectué dans une protection adéquate répondant aux
471 normes d'asepsie et de radioprotection.
472

473 Rejets et déchets (gestion des déchets radioactifs)

474 114. Tous les déchets radioactifs ou potentiellement radioactifs produits lors de la préparation des
475 médicaments radiopharmaceutiques sont triés puis entreposés dans le local réservé à cet effet, en
476 attendant leur élimination selon les textes en vigueur. Tous les effluents radioactifs produits sont gérés
477 selon les textes en vigueur.

478 115. Un enregistrement des sorties permet de tracer leur devenir.
479

480 Gestion des anomalies et des réclamations

481 116. Les réclamations concernant les préparations délivrées sont examinées conformément au chapitre
482 8 du présent guide.

483 117. Toute préparation non conforme est identifiée, gardée et isolée dans une protection blindée
484 jusqu'à la détermination de la cause de la non-conformité. Toute anomalie est enregistrée et
485 examinée. Une action corrective est planifiée.

486 118. Si la non-conformité n'est pas due à une erreur de manipulation ou à un non-respect du mode
487 opératoire, une déclaration est faite au centre régional de pharmacovigilance.

488 119. Toute anomalie, incident ou accident lors de la préparation entraînant une contamination radioactive
489 ou une irradiation potentielle ou effective du personnel est notifiée et signalée au conseiller en
490 radioprotection de l'établissement, au médecin du travail et au radiopharmacien responsable des
491 préparations radiopharmaceutiques.

492 120. Tout évènement significatif de radioprotection (ESR) ou tout évènement indésirable grave doit être
493 déclaré à l'autorité compétente.
494

495

Système d'information

496 **Logiciel de gestion de la radiopharmacie**

497 121. L'informatisation de la gestion des médicaments radiopharmaceutiques est opérationnelle et permet
498 une traçabilité de l'ensemble du circuit du médicament radiopharmaceutique, de la validation
499 pharmaceutique des prescriptions médicales et des commandes des médicaments radiopharmaceutiques
500 jusqu'à leur administration au patient et la gestion des déchets radioactifs.

501 122. Le logiciel de gestion de la radiopharmacie est interfacé avec le logiciel de l'activimètre.

502 123. Le logiciel de gestion de la radiopharmacie est interfacé avec le logiciel de médecine nucléaire, sauf
503 justification appropriée.

504

505 **Automate de radiosynthèse**

506 124. Les automates de radiosynthèse sont pilotés à l'aide d'un logiciel dédié, non nécessairement
507 interfacé avec le logiciel de gestion de la radiopharmacie. Le logiciel de pilotage permet d'accéder et de
508 modifier la liste des étapes séquencées utilisées lors de la radiosynthèse d'un médicament
509 radiopharmaceutique.

510 125. L'historique des modifications, des interventions manuelles et des ajustements manuels des
511 paramètres est conservé et documenté.

512 126. Lorsque des modifications sont apportées au logiciel, l'ancienne version du logiciel est archivée aussi
513 longtemps que la documentation des lots avec cette version.

514

515 **Automates de préparation ou préparation/administration des doses unitaires de médicaments** 516 **radiopharmaceutiques**

517 127. Les automates de préparation ou préparation/administration des doses unitaires de médicaments
518 radiopharmaceutiques sont pilotés à l'aide d'un logiciel dédié. Afin de garantir la sécurisation de la prise
519 en charge médicamenteuse des patients, il est recommandé que ces logiciels soient interfacés de façon
520 bidirectionnelle avec le logiciel de gestion de la radiopharmacie.

521

522

Sous-traitance des préparations radiopharmaceutiques

523 128. Le stockage en attente de distribution, la distribution et le transport des préparations
524 radiopharmaceutiques sous-traitées respectent la réglementation afférente aux rayonnements ionisants.