

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université Saleh Boubnider Constantine 3

Faculté de médecine

Département de pharmacie



Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en  
Pharmacie

## Thème

### Contrôle de qualité des préparations radiopharmaceutiques : Technétium 99 Métastable- Hydroxyméthylène Diphosphonate ( $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP)

**Présenté par :**

**BEKKOUCHE Basma**  
**BELABED Roumaissa**  
**SELMANE Saoussen**

**Encadré par :**

**Dr. ZEHNATI Toufik**  
Maître-assistant. Chef de laboratoire  
IN VITRO. Service de Médecine Nucléaire  
HMRUC. Faculté de Médecine  
Université de Constantine 3

**Membres du jury :**

**Dr. MANSOURI Farouk**

Laboratoire de recherche medpreac. Faculté de médecine  
Université de Constantine 3. Service de médecine nucléaire.  
CHU Dr BENBADIS- Constantine

**Dr. BOUZIDI Abdelhafidh**

Maître-assistant. Service de Médecine Nucléaire.  
HMRUC. Faculté de Médecine.  
Université de Constantine 3

Année universitaire : 2020/2021

**Table des matières**

**Liste des figures .....I**  
**Listes des tableaux.....IV**  
**Liste des abréviations ..... V**

**Revue de littérature**

**Introduction ..... 2**

**Chapitre I: Présentation du laboratoire de radiopharmacie du service de  
médecine nucléaire**

**I.1.Service de médecine nucléaire(MN) ..... 6**  
**I.2.Environment de travail..... 6**  
    I.2.1.Les locaux..... 6  
    I.2.2.Zonage ..... 7  
    I.2.3.Équipement du laboratoire chaud ..... 7  
**I.3.Catégories des travailleurs du service de MN ..... 12**  
**I.4.Réglementation..... 12**

**Chapitre II : Rappel sur la radioactivité et les rayonnements ionisants**

**II.1.La radioactivité..... 14**  
    II.1.1.Définition ..... 14  
    II.1.2.l'origine de la radioactivité ..... 14  
    II.1.3.les principales désintégrations radioactives ..... 15  
    II.1.4.les loi de la radioactivité ..... 17  
    II.1.5.les unités de la radioactivité.....17  
**II.2.Interactions entre les rayonnements ionisants et la matière vivante : la  
radiobiologie..... 19**  
    II.2.1.Les effets radiochimiques des radiations ionisants ..... 19  
    II.2.2. les effets des rayonnements ionisants sur l'ADN ..... 20  
    II.2.3. les effets cellulaires des rayonnements ionisants ..... 20

## Table des matières

---

II.2.4. Conséquence des rayonnements ionisants sur l'organisme .....	21
<b>II.3. Notions de radioprotection .....</b>	<b>22</b>
II.3.1. Définition .....	22
II.3.2. Les principes de radioprotection .....	22
II.3.3. Types de sources utilisées en laboratoires .....	22
II.3.4. Les Expositions et les contaminations radioactives .....	23
II.3.5. Grandeurs et unités.....	23
<b>II.4. Conduite à tenir en cas d'une contamination accidentelle .....</b>	<b>25</b>
II.4.1. contamination du personnel .....	25
II.4.2. Pour les autres membres du personnel .....	25
<b>Chapitre III : Modalités de préparation des médicaments radio pharmaceutiques selon les BPF et leur contexte réglementaire</b>	
<b>III.1. Définition .....</b>	<b>27</b>
<b>III.2. Modes d'obtention de radionucléides .....</b>	<b>27</b>
<b>III.3. Critères de choix d'un radionucléide .....</b>	<b>31</b>
<b>III.4. Le Technétium-99m .....</b>	<b>31</b>
III.4.1. Générateur de $^{99m}\text{Mo}$ - $^{99m}\text{Tc}$ .....	31
III.4.2. Caractéristiques chimiques du $^{99m}\text{Tc}$ .....	34
III.4.3. Les kits froids.....	34
III.4.4. Marquage des trousse par le $^{99m}\text{Tc}$ .....	35
<b>III.5. Les Bonnes pratiques de fabrication et les préparations radiopharmaceutiques .....</b>	<b>35</b>
<b>III.6. Législation et réglementation des produits radiopharmaceutiques .....</b>	<b>37</b>
III .6.1. Radiopharmaceutiques et réglementation des médicaments .....	37
III.6.2. Radiopharmaceutiques et réglementation des radioéléments .....	39

## Table des matières

---

III.6.3. Statut juridique d'une trousse, d'un générateur, et d'un précurseur de radionucléides .....	39
<b>Chapitre IV: Contrôle de qualité des préparations radiopharmaceutiques</b>	
<b>IV.1 .Définition.....</b>	<b>41</b>
<b>IV.2. les paramètres du contrôle de qualité.....</b>	<b>41</b>
IV.2.1. Caractère .....	41
IV.2.2. Test d'identification.....	41
IV.2.3. Activité de la source .....	41
IV.2.4 .pH .....	42
IV.2.5. Stérilité.....	42
IV.2.6. Endotoxine bactérienne .....	42
IV.2.7. Pureté radionucléidique .....	42
IV.2.8. Pureté chimique .....	43
IV.2.9. Pureté radiochimique.....	43
<b>Chapitre V : Domaines d'utilisation des produits radiopharmaceutiques</b>	
<b>V.1. Critères de choix d'un médicament radiopharmaceutique .....</b>	<b>47</b>
V.1.1 Critères de choix liés aux radionucléides.....	47
V.1.2. Critères de choix liés à la molécule vectrice.....	48
<b>V.2. Principe des examens scintigraphiques .....</b>	<b>49</b>
V.2.1. Définitions.....	49
V.2.2. Les images scintigraphiques .....	49
<b>V.3. Les radiopharmaceutiques à visée diagnostique.....</b>	<b>51</b>
V.3.1. Scintigraphie osseuse .....	51
V.3.2. Scintigraphie myocardique .....	52
V.3.3. Scintigraphie pulmonaire .....	52
V.3.4. La scintigraphie parathyroïdienne.....	53
V.3.5. Scintigraphie thyroïdienne .....	53

## Table des matières

---

V.3.6. Scintigraphie cérébrale.....	53
V.3.7. Scintigraphie rénale .....	53
V.3.8. Scintigraphie et oncologie.....	54
<b>V.4. Les radiopharmaceutiques à visée thérapeutique .....</b>	<b>55</b>
<b>Partie pratique</b>	
<b>I. Problématique .....</b>	<b>58</b>
<b>II. Objectifs .....</b>	<b>59</b>
<b>III. Protocole de l'étude .....</b>	<b>59</b>
<b>IV. Les étapes de préparation et du contrôle de qualité de <sup>99m</sup>Tc-HMDP .....</b>	<b>76</b>
<b>Résultats .....</b>	<b>89</b>
<b>Discussion .....</b>	<b>105</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>109</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>112</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>121</b>
<b>Résumé.....</b>	<b>131</b>

## Résumé

---

### Résumé

Les médicaments radiopharmaceutiques sont des médicaments dont le principe actif est basé sur les propriétés de l'émission radioactive d'un radioélément (isotope radioactif) afin d'instaurer un traitement ou d'établir un diagnostic in vivo (imagerie ou exploration fonctionnelle). Ce sont soit des spécialités pharmaceutiques livrées prêtes à l'emploi, soit des préparations réalisées à partir des trousseaux et de générateurs ; et doivent satisfaire aux exigences de qualité pharmaceutique.

L'objectif de cette étude est de proposer une démarche qualité dans le service de Médecine Nucléaire de l'HMRUC, visant à améliorer la qualité d'imageries scintigraphiques notamment la scintigraphie osseuse, et à assurer un protocole de contrôle de qualité radiochimique des préparations  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP.

Pour atteindre nos objectifs nous avons adopté un protocole de contrôle de qualité pour la préparation radiopharmaceutique  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP, notamment le contrôle de qualité de la PRC avant administration aux patients.

En effet, cette démarche qualité a permis de détecter les non conformités des préparations radiopharmaceutiques.

## Abstract

---

### Abstract

Pharmaceuticals are drugs whose active ingredient is based on the properties of the radioactive emission of a radioelement (radioactive isotope) in order to initiate a treatment or to establish an in vivo diagnosis ( imaging or functional exploration).

They are either ready-made pharmaceutical specialties, or kits and generator made preparations, and they must meet pharmaceutical quality requirements.

The objective of this study is to suggest a quality approach in the HMRUC nuclear medicine department, aiming to improve the quality of scintigraphic imaging, in particular bone scintigraphy, and to ensure a radiochemical quality control protocol for the  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP radiopharmaceutical preparation, including quality control of the CRP before administration to patients. Indeed, this quality approach allowed us to detect non conformities of radiopharmaceutical preparations.

## ملخص

الأدوية الإشعاعية هي عقاقير تعتمد مكوناتها النشطة على خصائص الانبعاث الإشعاعي لعنصر مشع (نظير مشع) من أجل بدء العلاج أو إنشاء تشخيص في الجسم الحي (التصوير أو الاستكشاف الوظيفي). وهي إما تخصصات صيدلانية يتم تسليمها جاهزة للاستخدام أو مستحضرات مصنوعة من الحزم الباردة والمولد، ويجب أن تلبى متطلبات الجودة الصيدلانية. الهدف من هذه الدراسة هو اقتراح نهج الجودة في قسم الطب النووي في المستشفى العسكري الجهوي الجامعي بقسنطينة، بهدف تحسين جودة التصوير الومضاني ولا سيما التصوير الومضاني للعظام، وضمان بروتوكول مراقبة الجودة الكيميائية الإشعاعية لتحضيرات  $^{99m}\text{Tc-HMDP}$ .

لتحقيق أهدافنا، اعتمدنا بروتوكول مراقبة الجودة لتحضير المستحضرات الصيدلانية الإشعاعية  $^{99m}\text{Tc-HMDP}$ ، بما في ذلك مراقبة جودة النقاء الكيميائي الإشعاعي قبل إعطائه للمرضى. في الواقع، سمح لنا نهج الجودة هذا باكتشاف

عدم	مطابقة	المستحضرات	الصيدلانية	المشعة.
-----	--------	------------	------------	---------