



Année : 2021

ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE  
PHARMACIE  
RABAT



Mémoire N° :

# ETUDE DU CIRCUIT DU MÉDICAMENT RADIOPHARMACEUTIQUE A L'HOPITAL IBN SINA DE RABAT

## MÉMOIRE

*Présenté et soutenu publiquement le :30/06/ 2021*

PAR :

**Monsieur Kiswendsida Victor GANSONRE**

*Né le 21 juillet 1978 à Ouagadougou (BURKINA FASO)*

Pour l'Obtention du Diplôme de  
**MASTER Spécialisé en Sciences Radiopharmaceutiques**

**Mots Clés** : circuit du médicament, médicament radiopharmaceutique, radioactivité, médecine nucléaire.

### MEMBRES DE JURY

**Mme N. BEN RAIS**

Professeur de Biophysique et Médecine Nucléaire

**PRESIDENT**

**Mme N. BEN RAIS**

Professeur de Biophysique et Médecine Nucléaire

**RAPPORTEUR**

**Mr. I. GHFIR**

Professeur de Biophysique et Médecine Nucléaire

**JUGE**

**Mme. M. AIT EL CADI**

Professeur de Toxicologie

**JUGE**

## DEDICACE

Je dédie ce mémoire à mon épouse **Isabelle** et à mes enfants **Eddy, Edwin** et **Enzo** pour leur amour et leurs sacrifices qui m'ont permis de suivre et terminer cette formation.

## REMERCIEMENTS

J'adresse mes sincères remerciements à tous ceux qui, d'une manière ou d'une autre ont apporté leur contribution à la réalisation de ce travail plus particulièrement:

- ✓ A l'**Agence Internationale de l'Energie Atomique (AIEA)** pour m'avoir donné l'opportunité de poursuivre ce master.
- ✓ A **Monsieur le doyen** de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat pour son assistance tout le long du déroulement de cette formation.
- ✓ A **Madame le professeur Nouzha Ben Raïs**, chef de service de médecine nucléaire de l'HIS, notre grand maître qui nous a rempli de savoir par ses enseignements de qualité et qui a accepté diriger ce travail. Merci pour votre disponibilité, votre patience et votre support.
- ✓ A **l'équipe du service de médecine nucléaire** de l'HIS pour leur accueil
- ✓ Aux membres de ce jury : **Mme le Professeur Mina Aït El Cadi** chef de service de la pharmacie de l'HIS et **Monsieur le Professeur Imad GHFIR**, Professeur de Biophysique et de médecine nucléaire. Merci d'avoir accepté juger ce travail
- ✓ A **Monsieur le Docteur Brahim ZOUBIR**, pharmacien responsable à CYCLOPHARMA pour sa contribution à cette formation et à son équipe de CYCLOPHARMA pour leur accueil.
- ✓ A **l'équipe du CNESTEN** pour leur contribution à cette formation
- ✓ A mes amis de promotion, **Ashven** et **Jean Éric**. Nous avons fini par devenir des frères. Restons-le *for life*.

## **RESUME**

**Titre :** Etude du circuit du médicament radiopharmaceutique à l'hôpital Ibn Sina de Rabat.

Le circuit du médicament est un processus complexe, hétérogène qui implique de nombreux professionnels de santé. Ce circuit se compose de deux parties interconnectées à savoir le circuit clinique qui va de l'expression de besoin à la mise en stock du médicament en passant par la commande et la livraison. Et le circuit clinique qui va de la prescription du médicament à son administration en passant par la dispensation. Du fait de son caractère particulier (radioactif) le circuit du MRP se doit d'être bien maîtrisé afin de permettre son utilisation efficiente, appropriée et sécurisée.

A l'hôpital Ibn Sina (HIS) de Rabat, le circuit du MRP se fait entre la pharmacie centrale et le service de médecine nucléaire ainsi que les autres structures partenaires du service de médecine nucléaire comme l'Institut National d'Oncologie (INO) et le centre de PETSCAN de Rabat. Cette étude révèle que ce circuit est géré en grand partie manuellement avec cependant des performances remarquables. De l'expression de besoin à l'administration du MRP chez le patient et la gestion des déchets radioactifs, les acteurs concernés (médecins, pharmaciens, techniciens, physiciens médicaux, infirmiers etc.) travaillent avec des procédures et des outils de gestion et de traçabilité permettant de rendre ce circuit assez sécurisé. Cependant la correction et l'amélioration de quelques insuffisances rendraient ce circuit plus maîtrisé et plus sécurisé. Ces insuffisances concernent entre autres les infrastructures, les équipements (matériel et consommables pour les préparations et les contrôles qualité) et le personnel (manque de radiopharmacien).

Ces insuffisances ont fait l'objet de propositions de solutions d'amélioration au niveau de l'administration de l'hôpital et qui tardent à se concrétiser.

L'accent a été surtout mis sur l'intégration d'un radiopharmacien dans l'équipe de médecine nucléaire et l'informatisation totale de ce circuit avec l'implication effective des différents acteurs.

**Mots clés** : circuit du médicament, médicament radiopharmaceutique, radioactivité, médecine nucléaire

## LISTE DES ABREVIATIONS

**Ac-223**: Actinium 223

**AIEA** : Agence Internationale de l'Energie Atomique

**Bi-213** : Bismuth 213

**BL** : Bon de Livraison

**Bq** ; Becquerel

**BR** : Bon de réception

**CHUIS** : Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina

**Ci** : Curie

**CNESTEN** : Centre National de l'Energie, des Sciences et des Techniques Nucléaire

**CNRP** : Centre National de Radioprotection

**DASRI** Déchets d'Activité de Soins à Risques Infectieux

**Ev** : Electron-Volt

**DMSA** : Dimercapto succinique acid

**DTPA** : Diéthylène Triamine Penta Acetate

**FDG** : Fluorodésoxyglucose

**GBq** : Giga Becquerel

**GS** ; ganglion sentinelle

**HAS** Haute Autorité de Santé

**HIS** : Hopital Ibn Sina

**HMPAO** : hexaméthyl propylène amine oxime : Examétazime

<sup>131</sup>I : Iode 131

**KeV** : Kilo-électron-Volt

<sup>177</sup>Lu : Lutétium 177

**MAA** : Macroagrégat d'albumine

**MBq** : Méga Becquerel

**mCi** : millicurie

**MERM** Manipulateur en Electroradiologie Médicale

**MIBG** : *mé*ta-iodobenzylguanidine

<sup>99</sup>Mo : Molybdène 99

**MRP** Médicament Radiopharmaceutique

**RIM** : Radiolsotope Méditerranée

**RIV** ; radiothérapie interne vectorisée

$^{157}\text{Sm}$  : Samarium 157

$^{89}\text{Sr}$  : Strontium 89

$^{201}\text{Tl}$  : Thallium-201

$^{99\text{m}}\text{Tc}$  Technétium 99 métastable

**Tg** : Thyroglobuline

**TEP**: Tomographie par Emission de Positons

**TEMP**: Tomographie par Emission Monophotonique

$^{90}\text{Y}$  : Yttrium 90

## **LISTE DES FIGURES**

**Figure 1:** le circuit clinique du médicament

**Figure 2:** le circuit logistique du médicament

**Figure 3:** les deux circuits du médicament interconnectés

**Figure 4:** plan architectural du service de médecine nucléaire de l'HIS

**Figure 5:** organigramme du service de médecine nucléaire de l'HIS

**Figure 6:** principe de la gamma-caméra

**Figure 7:** Gamma-caméra du service de médecine nucléaire de l'HIS

**Figure 8:** principe de la TEP

**Figure 9:** image scintigraphique de recherché de GS du service de médecine nucléaire de l'HIS

**Figure 10:** principale voie de production du  $^{99}\text{Mo}$

**Figure 11:** voie de filiation radioactive du générateur du  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

**Figure 12:** principe d'un générateur de  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

**Figure 13:** différents kits froids

**Figure 14:** principe de marquage d'un médicament radiopharmaceutique

**Figure 15:** enceinte blindé du laboratoire chaud du service de médecine nucléaire

**Figure 16:** poubelle plombée pour recueil des déchets solides de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$

## **LISTE DES ANNEXES**

**ANNEXE I:** la liste des MRP pour le marché en cours en 2021

**ANNEXE II:** Fiche de commande

**ANNEXE III:** fax accusé-réception

**ANNEXE IV:** Bon de livraison

**ANNEXE V:** Bon de réception

**ANNEXE VI:** Fiche de prescription de scintigraphie osseuse

**ANNEXE VII:** Fiche de demande d'exploration TEP-TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG

**ANNEXE VIII:** Fiche de préparation

**ANNEXE IX:** fiche de contrôle qualité

**ANNEXE X:** Fiche de préparation de doses individuelles

**ANNEXE XI:** Fiche d'injection

**ANNEXE XII:** fiche de modalités de gestion des déchets radioactifs

**ANNEXE XIII:** Fiche de production de déchets



## Table des matières

INTRODUCTION .....	3
<b>I. GENERALITES.....</b>	<b>5</b>
<b>I.1. Généralités sur le circuit du médicament .....</b>	<b>5</b>
<b>I.2. Radioactivité, médecine nucléaire et radiopharmacie : définitions et historiques 7</b>	<b>7</b>
I.2.1. La radioactivité.....	7
I.2.2. Médecine nucléaire et radiopharmacie.....	7
<b>I.3. Les médicaments radiopharmaceutiques selon leur utilisation .....</b>	<b>9</b>
I.3.1. Utilisation diagnostique.....	9
I.3.2. Utilisation thérapeutique .....	10
<b>II. PRESENTATION DU SERVICE DE MEDECINE NUCLEAIRE DE L'HIS .....</b>	<b>11</b>
<b>II.1. Organisation.....</b>	<b>11</b>
II.1.1. Historique du service .....	11
II.1.2. Conception architecturale et aménagement du service .....	12
II.1.3. Le personnel .....	14
<b>II.2. Les activités du service de médecine nucléaire de l'HIS.....</b>	<b>15</b>
II.2.1. Les actes diagnostiques avec en exemple des nanocolloïdes-99mTc.....	15
II.2.2. Les actes thérapeutiques : la radiothérapie interne vectorisée.....	25
II.2.3. Les activités de recherche .....	27
<b>II.3. La qualité des soins .....</b>	<b>27</b>
<b>III. LES MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES UTILISES A L'HIS .....</b>	<b>29</b>
<b>III.1. Le générateur de <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc .....</b>	<b>29</b>
<b>III.2. L'iode 131 (<sup>131</sup>I) .....</b>	<b>30</b>
<b>III.3. Le MIBG.....</b>	<b>31</b>
<b>III.4. Le <sup>18</sup>F-FDG (<sup>18</sup>F- Fluorodésoxyglucose).....</b>	<b>32</b>
<b>III.5. Les troussees froides .....</b>	<b>32</b>
<b>IV. LE CIRCUIT DU MEDICAMENT RADIOPHARMACEUTIQUE A L'HIS .....</b>	<b>35</b>
<b>IV.1. Le circuit logistique du médicament radiopharmaceutique.....</b>	<b>35</b>
IV.1.1. L'expression des besoins en médicaments radiopharmaceutiques .....	35
IV.1.2. La commande des MRP.....	36
IV.1.3. La livraison et la réception .....	37
IV.1.4. Le stockage .....	38
<b>IV.2. Le circuit clinique des médicaments radiopharmaceutiques .....</b>	<b>39</b>
IV.2.1. La prescription médicale et la prise de rendez-vous (RDV).....	39

IV.2.2. La dispensation .....	41
IV.2.3. L'administration .....	47
IV.3. La gestion des déchets radioactifs .....	48
IV.3.1. Cadre réglementaire.....	48
IV.3.2. Cas du service de médecine nucléaire de l'HIS.....	49
V. DISCUSSION .....	52
V.1. Au niveau du circuit logistique.....	52
V.2. Au niveau du circuit clinique .....	52
V.3. Propositions d'éléments d'amélioration du circuit du médicament radiopharmaceutique .....	53
V.3.1. Amélioration des ressources humaines .....	53
V.3.2. Amélioration des équipements et des pratiques.....	54
V.3.3. Amélioration des infrastructures.....	54
V.3.4. Informatisation du circuit du MRP.....	55
CONCLUSION .....	56
BIBLIOGRAPHIE .....	58
ANNEXES.....	61

## INTRODUCTION

Le circuit du médicament est un processus complexe, hétérogène qui implique de nombreux professionnels de santé. Il repose sur une chaîne de savoir-faire dans laquelle la transmission de l'information et la coordination des interventions sont des facteurs essentiels. [1]

Parmi les acteurs il y a le médecin traitant qui va prescrire le médicament à travers la prescription médicale, le pharmacien qui va dispenser l'ordonnance et l'infirmier qui va administrer ce médicament. Ceci sans oublier toutes les étapes intermédiaires de transmission d'informations entre ces professionnels de santé et qui permettent à un patient de recevoir un traitement nécessaire, dans les meilleurs délais et avec la garantie que dans la mesure des connaissances scientifiques actuelles la plus grande sécurité lui a été apportée.

Le but d'un bon circuit du médicament est l'utilisation efficace, appropriée et sécurisée du médicament chez les patients pris en charge dans les établissements de santé [2]. Sa sécurisation représente un objectif primordial qui vise à assurer la règle des « cinq (5) B » : l'apport au Bon patient, du Bon médicament, à la Bonne dose, au Bon moment selon la Bonne voie [3].

Ce circuit dans le cas des médicaments radiopharmaceutiques (MRP) est d'autant très important à maîtriser et à sécuriser dans le sens que ces médicaments constituent un groupe particulier du fait de leur caractère radioactif. D'où leur double réglementation : celle des médicaments et celle des radioéléments. Ce caractère radioactif pouvant aussi être préjudiciable aussi bien au patient, au professionnel de santé qui le manipule qu'à l'environnement.

A l'hôpital Ibn Sina (HIS) de Rabat le circuit du médicament radiopharmaceutique se fait depuis 2020 entre la pharmacie centrale et le service de médecine nucléaire ainsi que les autres structures partenaires du service de médecine nucléaire comme l'Institut National d'Oncologie (INO) et le centre de PETSCAN, un partenaire du secteur privé, dans le cadre du partenariat privé public (PPP) depuis 2015.

Notre objectif principal est d'étudier ce circuit afin de voir s'il permet une utilisation efficace, appropriée et sécurisée du MRP chez les patients pris en charge dans le service de médecine nucléaire de l'hôpital Ibn Sina de Rabat. Il s'agira aussi

de faire des propositions pour améliorer ce circuit afin de permettre une bonne prise en charge médicamenteuse du patient dans le service de médecine nucléaire.

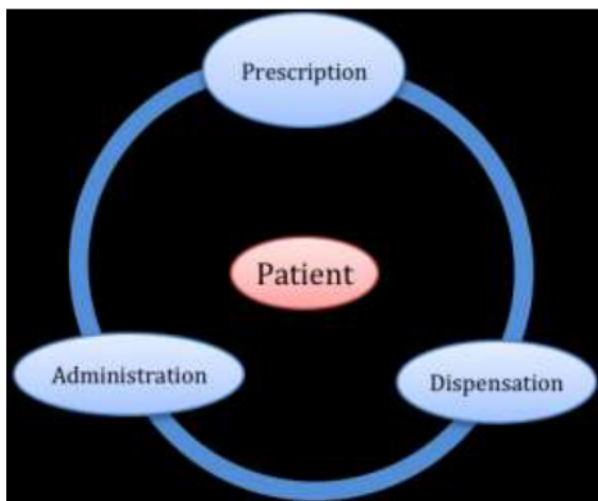
Dans une première partie nous parlerons circuit général d'un médicament, de la radioactivité, de la médecine nucléaire et de la radiopharmacie ainsi que des différents types de MRP. Dans une deuxième partie nous décrirons le service de médecine nucléaire de l'hôpital Ibn Sina (HIS) ainsi que les différentes activités qui y sont menées. La troisième partie sera consacrée aux différents MRP utilisés à l'HIS et enfin dans la dernière partie nous aborderons le circuit du médicament radiopharmaceutique avec les acteurs impliqués et les outils de gestion et de traçabilité qui sont utilisés.

# I. GENERALITES

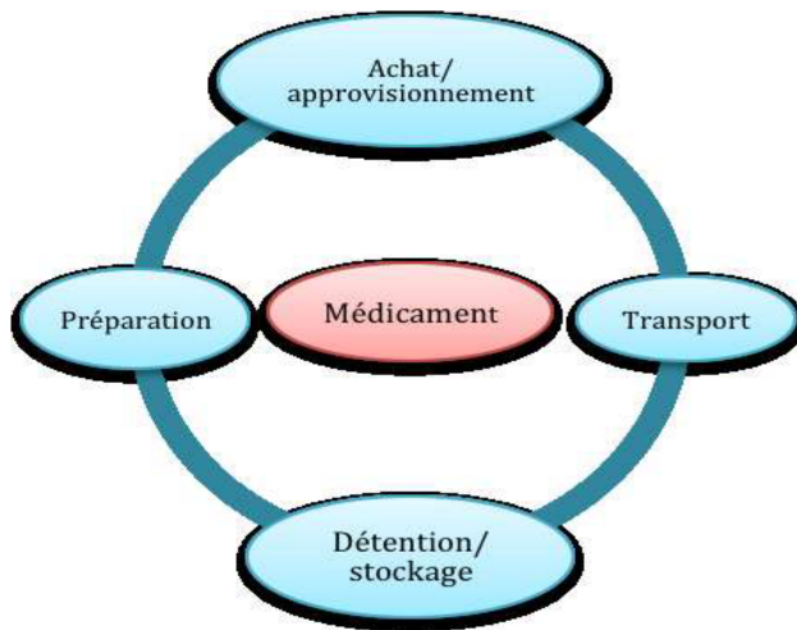
## I.1. Généralités sur le circuit du médicament

Le circuit du médicament en établissement de santé est décrit par la Haute Autorité de Santé (HAS) en France comme étant composé d'une série d'étapes successives, relatives au médicament, réalisées par des professionnels de santé différents [4].

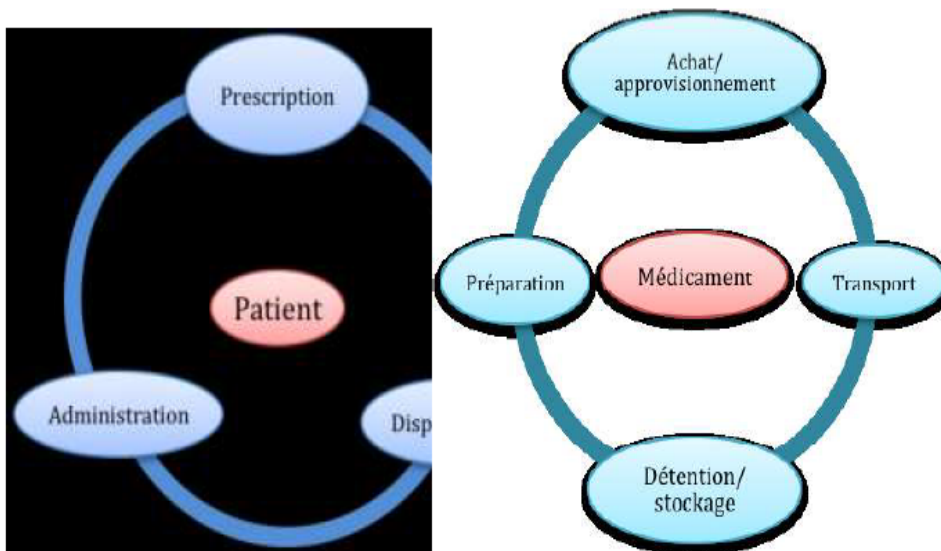
Le circuit du médicament recouvre deux circuits distincts et interconnectés. Le premier circuit est clinique. Il concerne la prise en charge médicamenteuse du patient hospitalisé et il inclut les phases de prescription, de dispensation et d'administration. Le second est logistique et traite du médicament en tant que produit. Il s'étend de l'achat à la délivrance, en passant par la gestion des stocks, la préparation et le transport [1]



**Figure 1** : circuit clinique du médicament



**Figure 2** : circuit logistique du médicament



**Figure 3** : Les deux circuits du médicament interconnectés

Le circuit du médicament radiopharmaceutique est un cheminement complexe constitué d'étapes sensibles et s'il n'est pas bien décrit et maîtrisé constitue une source d'erreurs médicamenteuses et d'irradiation inutile du patient, du professionnel de santé et de l'environnement.

## **I.2. Radioactivité, médecine nucléaire et radiopharmacie : définitions et historiques**

### **I.2.1. La radioactivité**

La radioactivité est la propriété qu'ont certains noyaux atomiques instables (appelés radionucléides ou radioisotopes) de se transformer spontanément en d'autres atomes (désintégration) en émettant simultanément des rayonnements particuliers (électrons, noyaux d'hélium, neutrons, etc.) et/ou électromagnétiques (photons). Cette désintégration a pour but de ramener le noyau instable à un état stable ou proche de la stabilité.

La radioactivité est caractérisée par la nature des rayonnements émis, l'énergie transportée par ces rayonnements et la période de la transformation radioactive. Elle a été découverte en 1896 par Henri Becquerel dans avec l'uranium, et très vite confirmée par Marie Curie avec le radium. Les rayonnements émis en fonction de leur énergie, peuvent entraîner l'ionisation de la matière traversée, d'où le nom de rayonnements ionisants. On distingue classiquement :

- les rayons alpha( $\alpha$ ) constitués de noyaux d'hélium (également appelés particules  $\alpha$ ),
- les rayons bêta ( $\beta$ ) constitués d'électrons (particules  $\beta$ )
- les rayons gamma ( $\gamma$ ) constitués de photons, auxquels il faut ajouter les neutrons qui dérivent des fissions spontanées.

Ces rayons sont utilisés dans plusieurs domaines dont la médecine nucléaire.

L'unité de mesure de la radioactivité est le Becquerel (Bq) qui correspond à la désintégration d'un noyau par seconde.

### **I.2.2. Médecine nucléaire et radiopharmacie**

La médecine nucléaire est une spécialité médicale qui utilise des rayonnements produits par des atomes radioactifs à des fins diagnostiques, mais également thérapeutiques Son principe repose sur l'administration au patient d'un médicament radiopharmaceutique (MRP) [5].

L'histoire de la médecine nucléaire a commencé avec la découverte de la radioactivité naturelle par Henri Becquerel. Mais c'est à partir de 1934 avec la

découverte de la radioactivité artificielle par Irène et Frédéric Joliot-Curie et en 1938 avec la découverte du technétium 99 métastable ( $^{99m}\text{Tc}$ ) par Emilio Segre que la médecine nucléaire va prendre son envol. Autres étapes importantes de cette histoire on peut citer le premier diagnostic et traitement de l'hyperthyroïdie à l'iode 131 par Seaborg et Livingood en 1940.

La naissance de la radiopharmacie en France remonte à la directive européenne du 3 mai 1989 qui définit les produits et médicaments radiopharmaceutiques [8]. La loi du 8 décembre 1992 attribue pour la première fois aux produits radioactifs utilisés en médecine nucléaire le statut de MRP [6].

Au Maroc c'est le Dahir n°1-06-151 du 30 chaoual 1427 (22 novembre 2006) portant promulgation de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie qui confère aux produits radioactifs leur statut de MRP.

D'après cette loi 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie en son article 9 on nomme par « médicament radiopharmaceutique, tout médicament contenant un ou plusieurs isotopes radioactifs dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales sous forme de générateur, trousse ou précurseur » [7]

Au terme de la loi 17-04 on entend par :

- Générateur tout système contenant un radionucléide parent déterminé, servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par tout autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique
- Précurseur, tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration
- Trousse, toute préparation qui doit être reconstitué ou combinée avec des radionucléides dans le médicament produit radiopharmaceutique final

La trousse contient un vecteur qui ira se fixer de manière sélective en fonction des processus physiopathologiques ou de la présence de récepteurs spécifiques.

Le radionucléide émet quant à lui un rayonnement. La nature de ce rayonnement détermine son usage. Les rayons gamma ( $\gamma$ ) ont une utilisation diagnostique : ils permettent de visualiser la localisation du vecteur. Les rayonnements bêta moins ( $\beta^-$ ) et alpha ( $\alpha$ ) ont un usage thérapeutique car ils irradient les organes ou tissus cibles avec leur pouvoir de pénétration très importante.

La médecine nucléaire et la radiopharmacie sont étroitement liés et se sont beaucoup développées au cours du temps avec une multitude d'applications.



Cependant la majorité des MRP sont utilisés à des fins diagnostiques avec des indications thérapeutiques pour quelques-uns.

Et la tendance ces dernières années est l'évolution vers le théranostic nucléaire dans le domaine de l'oncologie qui consiste à confirmer la présence de la cible thérapeutique par le diagnostic avec le témoignage de la captation tumorale puis faire ensuite le traitement. Il s'agit de faire une imagerie fonctionnelle avec un vecteur couplé à un émetteur de photon ou de positon et d'utiliser le même vecteur pour une thérapie ciblée mais cette fois couplé à un émetteur bêta moins ou alpha [8].

### **I.3. Les médicaments radiopharmaceutiques selon leur utilisation**

#### **I.3.1. Utilisation diagnostique**

Les MRP utilisés en diagnostic sont essentiellement des MRP contenant des radionucléides émetteurs de rayonnement gamma (comme le Tc 99m) ou bêta plus (comme le FDG). Ils sont utilisés pour réaliser des scintigraphies TEMP (Tomographie par Emission Monophotonique) ou des images TEP (Tomographie par Emission de Positons).

Le radioélément le plus utilisé en diagnostic est le  $^{99m}\text{Tc}$ . Il peut être marqué avec plusieurs vecteurs. Par exemple les traceurs rénaux pour les explorations rénales, les traceurs osseux pour les explorations osseuses etc. Le  $^{99m}\text{Tc}$  peut également être employé seul, pour l'exploration thyroïdienne ou la scintigraphie des glandes salivaires.

Il y a aussi l'iode 123 ( $^{123}\text{I}$ ) qui est indiqué dans les explorations thyroïdiennes et parathyroïdiennes. Couplé à l'iobenguane l'iode 123 est utilisé pour le diagnostic des phéochromocytomes et neuroblastomes.

A côté de ces traceurs gamma il y a les traceurs TEP, émetteurs de rayonnements  $\beta^+$  qui vont interagir avec des électrons du milieu puis s'annihiler et engendrer deux photons gamma en coïncidence détectés par une caméra TEP capable de générer des images tridimensionnelles.

Le principal représentant de ce groupe de traceurs est le [ $^{18}\text{F}$ ] fluorodesoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG). Il permet de réaliser des examens TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG.

D'autres molécules sont couplées au  $^{18}\text{F}$  comme la fluorocholine ( $^{18}\text{F}$  fluorocholine) pour la détection des métastases osseuses du cancer de la prostate ou la fluorodopa ( $^{18}\text{F}$  fluorodopa) pour le diagnostic de tumeurs endocrines.

Il y a également le Ga 68 qui, combiné à des molécules particulières comme le PSMA dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration permet un diagnostic plus précis.

### **I.3.2. Utilisation thérapeutique**

Les radionucléides utilisés en thérapeutique ont des rayonnements bêta moins ( $\beta^-$ ) ou alpha ( $\alpha$ ). Ces rayonnements, interagissent fortement avec la matière et déposent localement leur énergie. Il s'agit de la radiothérapie interne vectorisée (RIV).

L'iode 131 ( $^{131}\text{I}$ ) est l'un des premiers radionucléides utilisés en médecine nucléaire. Il est indiqué dans le traitement des pathologies thyroïdiennes telles que les hyperthyroïdies ou les cancers thyroïdiens.

Le Phosphore 32 ( $^{32}\text{P}$ ) fait partie aussi des premiers radionucléides utilisés en médecine nucléaire. Il était utilisé dans le traitement des polyglobulies mais il est abandonné présentement à cause de sa haute énergie dommageable pour la moelle osseuse.

L'Erbium 169 ( $^{169}\text{Er}$ ), le Rhénium 186 ( $^{186}\text{Re}$ ) et l'Yttrium 90 ( $^{90}\text{Y}$ ) sont utilisés dans les synoviorthèses (atteintes articulaire).

On peut aussi citer le Samarium 153 ( $^{153}\text{Sm}$ ) ou le Strontium 89 ( $^{89}\text{Sr}$ ) couplés ou non à des phosphonates utilisés pour le traitement antalgique des métastases osseuses ostéoblastiques.

Toujours dans les émetteurs bêta moins il y a le lutétium 177 ( $^{177}\text{Lu}$ ) qui a été développé ces dernières années et qui a permis de marquer des protéines ou des antigènes spécifiques de certains cancers dans le cadre du théranostic nucléaire. Il a été utilisé avec succès dans le cancer de la prostate résistant à la castration avec métastases osseuses sous forme de Lu-PSAMA [8] ou dans les tumeurs neuroendocrines ou sous forme Lu-DOTATOC.

Enfin parmi les émetteurs alpha utilisés en thérapie on peut citer le Radium 223, le Bi-213, ou Ac-223 qui sont au stade expérimental.

## **II. PRESENTATION DU SERVICE DE MEDECINE NUCLEAIRE DE L'HIS**

### **II.1. Organisation**

#### **II.1.1. Historique du service**

L'unité de médecine nucléaire de l'HIS a vu le jour en 1965 au niveau du service de radiologie de l'HIS de Rabat. En 1970 un premier contrôle a été réalisé par l'AIEA sur les plans de fonctionnement et de la radioprotection de cette unité, et les premières scintigraphies thyroïdiennes couleurs avec scintigraphie à balayage furent réalisées en 1973. En 1977, il y a eu l'implantation de la première gamma caméra, ce qui a incité à la création d'un service de médecine nucléaire à part entière en 1978 date du transfert du service dans l'ancien local des urgences, son emplacement actuel. C'est à cette date aussi que les premières études in vivo sont réalisées. Ce service a été longtemps dirigé par des Européens et ce n'est qu'à partir de 1979 qu'il est dirigé par des nationaux, le premier chef de service est Mr le Pr A. Chbicheb, pharmacien et Professeur de biophysique.

Le premier médecin nucléaire du service est le Pr Alaoui, professeur de biophysique, installé dans le secteur privé depuis 1997.

En 1997, Mme Nouzha Ben Raïs, professeur de Biophysique de l'Enseignement supérieur et spécialiste en médecine nucléaire diplômée de Paris est nommée chef de service.

C'est la première fois au Maroc qu'un médecin nucléaire est nommé à la tête d'un service dénommé en ce moment service des radioisotopes.

En 2001, le service est renommé service de médecine nucléaire, seul centre national depuis 1965 et jusqu'en 2003.

### **II.1.2. Conception architecturale et aménagement du service** (voir figure 4)

Le service de médecine nucléaire installé depuis 1978 dans son emplacement actuel est situé côté Est de l'hôpital Ibn Sina en dehors du bâtiment principal de l'hôpital au niveau du rez-de-chaussée sans contact avec aucune construction ni au-dessus ni en-dessous. Ce local présente deux (2) accès, l'un principal reliant le service aux autres compartiments de l'hôpital par un long couloir d'environ 40m, l'autre accès est secondaire et propre au personnel.

Pour des questions de radioprotection l'aménagement du service fait ressortir deux grandes parties (zones) :

➤ La zone froide ou zone surveillée

Elle comprend :

- Le hall d'entrée du personnel
- Des bureaux et salles pour le personnel
- Des toilettes
- Le secrétariat pour les rendez-vous
- Une salle de cours
- Une salle d'archive
- Une salle de repos...

➤ La zone chaude ou zone contrôlée

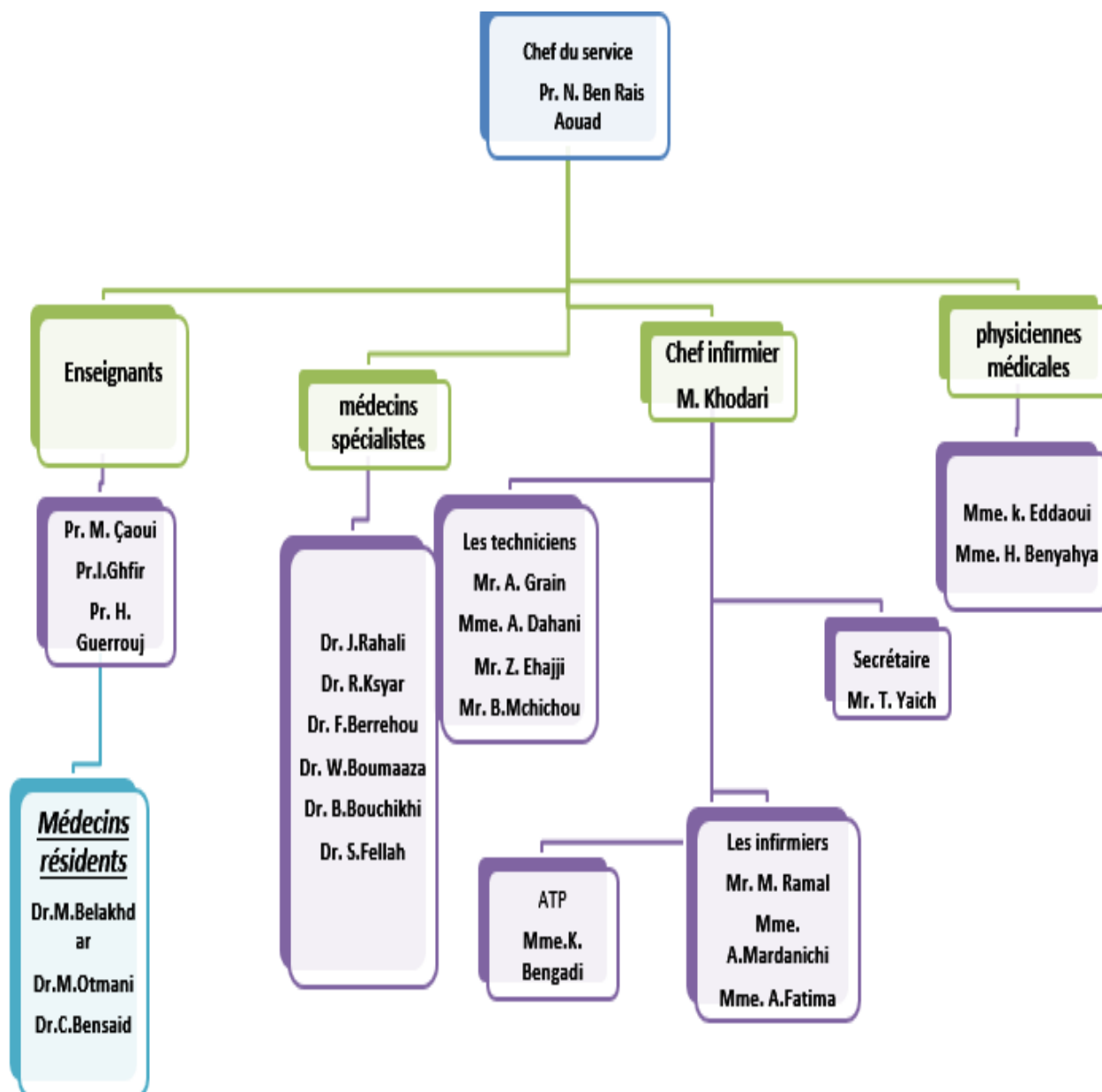
Elle comprend :

- Deux (2) salles de gamma caméra prolongées par des salles de console
- Le laboratoire chaud qui est la salle de préparation et de contrôle qualité des MRP
- Une salle d'injection
- Une salle d'attente des patients injectés
- Une salle de stockage des déchets radioactifs
- Une salle d'épreuves d'effort pour les scintigraphies myocardique
- Des toilettes pour les patients injectés



### II.1.3. Le personnel

Le personnel du service de médecine nucléaire de l'HIS est composé principalement de médecins (enseignants et spécialistes), de techniciens en électroradiologie, de physiciens nucléaires, d'infirmiers et de secrétaires médicaux (voir organigramme, figure 5)



Autres médecins résidents : Dr El Asraoui , Dr Boujida , Dr Hamza

**Figure 5** : Organigramme du service de médecine nucléaire de l'HIS

## **II.2. Les activités du service de médecine nucléaire de l'HIS**

Deux principaux types d'activités sont menés au niveau du service de médecine nucléaire de l'HIS. Il s'agit des activités pour le diagnostic (examens scintigraphiques) et des activités pour la thérapie (radiothérapie interne vectorisée). A ces activités il faut ajouter quelques activités de recherche et de formation. Comme dans la plupart des services de médecine nucléaire es examens diagnostiques représentent plus de 95% de l'activité du service.

Il est lieu de rappeler que le service avait une troisième activité majeure : la RIA (Radio-Immuno Essay) de 1978 à 2008, et assurait près de 40 000 dosages par année (35 types de dosages regroupant des Bilans hormonaux diversifiés et marqueurs tumoraux)

### **II.2.1. Les actes diagnostiques avec en exemple des nanocolloïdes-99mTc**

#### ***a) Principe des examens scintigraphiques***

Scintigraphie vient du mot latin *scintillare* qui signifie « scintiller, briller » et du grec *graphein* « écrire », [9].

La scintigraphie transforme les photons gamma en une image avec des techniques de captation et de photomultiplication. Contrairement à la radiographie qui est une imagerie d'atténuation, la scintigraphie est une imagerie d'émission car la source de rayonnement provient du patient lui-même à qui on a injecté le MRP.

L'appareil utilisé pour les scintigraphies est une gamma-caméra.

#### ***b) Les images scintigraphiques***

On dit distingue deux types d'imagerie en médecine nucléaire :

- **l'imagerie monophotonique**, qui peut être planaire, en deux dimensions, ou tomographique dénommée Tomographie d'Émission Monophotonique (TEMP ou SPECT)
- **la Tomographie par Émission de Positons** (TEP ou PET).

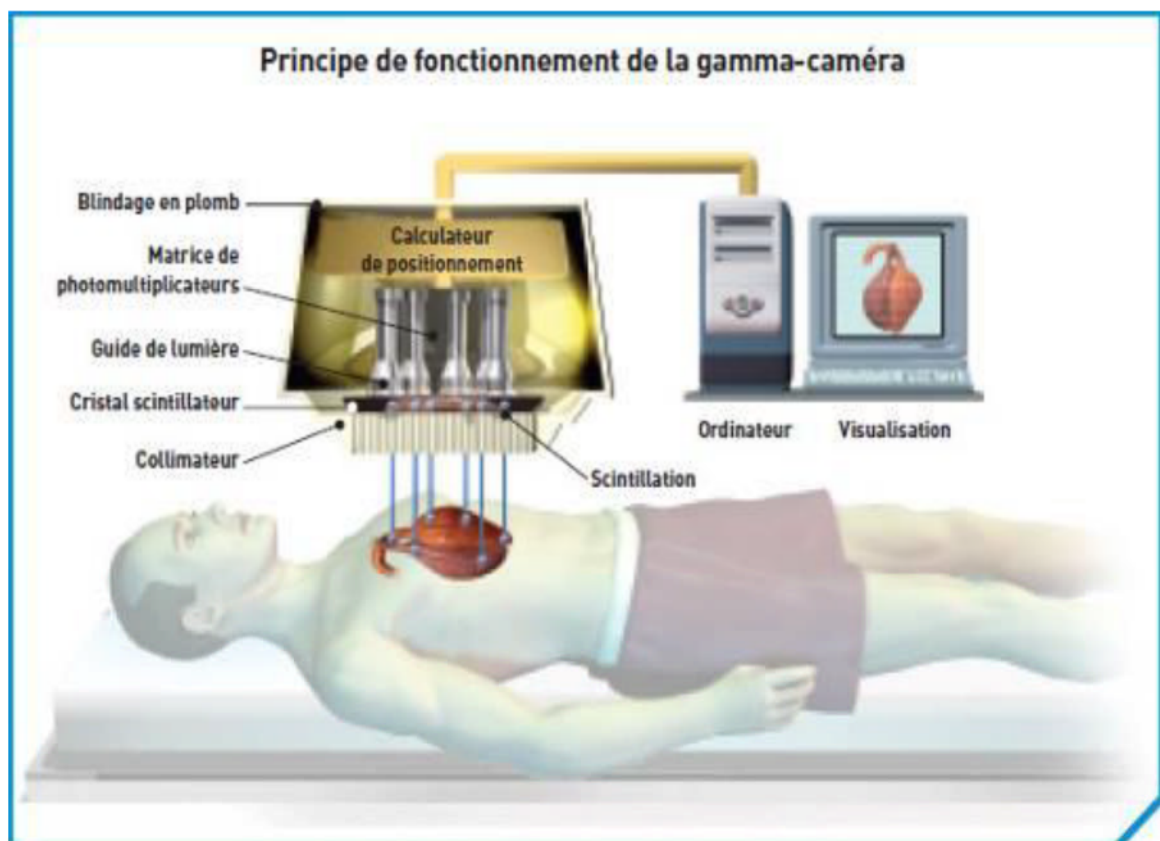
Ces techniques peuvent être couplées à la tomодensitométrie (scanner).

➤ *Scintigraphie monophotonique et tomographie par émission monophotonique (TEMP)*

Le principe de détection en TEMP repose sur la détection de l'émission d'un seul rayonnement, d'où le nom monophotonique.

La TEMP permet d'obtenir des images planaires à l'aide d'une gamma-caméra. Celle-ci dispose de collimateurs qui sélectionnent spécifiquement les rayons émis perpendiculairement par le patient. Ces rayonnements sont multipliés par des photomultiplicateurs qui transforment le signal optique en signal électrique. Il y a alors génération d'image planaires qui sont ensuite reconstruite par l'informatique associée.

Les gamma-caméra sont en générale constitués d'une, deux ou trois têtes qui font une rotation autour du patient.



**Figure 6** : principe de la gamma-caméra

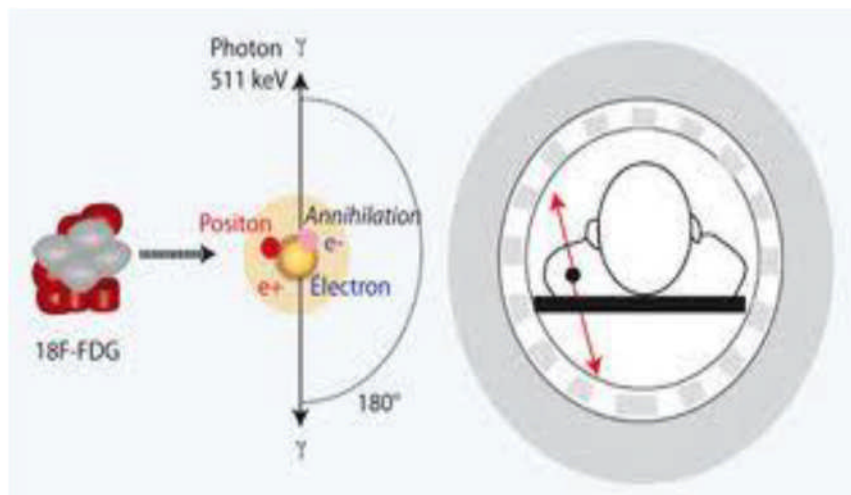




**Figure 7:** Gamma-caméra SPECT CT du service de médecine nucléaire de l'HIS

➤ *Tomographie par émission de positons (TEP)*

Le principe de la TEP repose sur la détection de l'émission de deux photons gamma émis simultanément et provenant de l'interaction d'un électron bêta plus avec les électrons du milieu provoquant une annihilation. L'annihilation des deux particules libère deux photons gamma de 511 keV de même direction mais de sens opposés. Ces couples de photons sont captés par la caméra TEP et une image est reconstruite informatiquement.



**Figure 8** : Principe de la TEP

### c) Les différents examens scintigraphiques réalisés à l'HIS

#### ➤ La scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse est indiquée en oncologie dans les bilans d'extension pour la recherche et le suivi de métastases osseuses dans les cancers ostéophiles et le diagnostic des tumeurs osseuses primitives. Dans les pathologies bénignes, la scintigraphie osseuse est indiquée dans les fractures de stress, les douleurs ostéo-articulaires d'origine inconnue, les complications sur prothèses etc.

En scintigraphie osseuse c'est le Technétium 99 métastable ( $^{99m}\text{Tc}$ ) couplé à une molécule de biphosphonate, tel que l'oxidronate qui est beaucoup utilisé. Ces biphosphonates possèdent une affinité particulière pour l'os surtout pour les zones à activité ostéoblastique accrue. La scintigraphie osseuse est indiquée dans la recherche de métastases osseuses et dans d'autres maladies des os et la recherche d'inflammation d'origine inconnue.

#### ➤ La scintigraphie parathyroïdienne

La scintigraphie parathyroïdienne permet de déterminer la localisation d'un ou plusieurs adénomes parathyroïdiens responsables d'hyperparathyroïdie. C'est une technique de choix « mini invasive » qui met à la disposition du chirurgien

d'informations importante pour l'exérèse d'un adénome parathyroïdien avec un séjour court à l'hôpital et moins de morbidité.

Le traceur de choix est  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI, utilisé seul dans la technique de double phase (cliché à 20 minutes et 2 heures après injection)

La scintigraphie des parathyroïdes est l'examen de la localisation de tissu parathyroïdien fonctionnel en cas d'hyperparathyroïdie biologique confirmée

➤ *La scintigraphie thyroïdienne*

La scintigraphie de la glande thyroïdienne est utilisée pour diagnostiquer des anomalies de fonctionnement de la thyroïde. Elle représente la majorité des explorations endocriniennes de médecine nucléaire.

Les MRP utilisés sont le pertechnétate de sodium ( $^{99m}\text{TcO}_4$ ) ou l'iode 123. Ils sont captés par la glande thyroïde. L'utilisation de l'un ou l'autre dépend de l'anomalie recherchée. L'iode 123 étant en général réservé dans les anomalies spécifiques de l'organification à cause de son coût. Pour les autres indications, c'est le pertechnétate de sodium qui est utilisé.

➤ *La scintigraphie pulmonaire*

La scintigraphie pulmonaire a pour indication principale la recherche d'embolie pulmonaire. La recherche d'embolie se fait par la scintigraphie de perfusion pulmonaire aux macroagrégats d'albumine humaine (MAA) marqués au  $\text{Tc-99m}$  associé souvent à la scintigraphie de ventilation pulmonaire au  $\text{Kr-89}$  ou au  $\text{Xe-133}$ .

La scintigraphie de perfusion pulmonaire est très souvent complétée par la ventilation pulmonaire. L'interprétation intervient après la superposition des deux images. Au service de médecine nucléaire de l'HIS c'est l'examen de la perfusion pulmonaire seulement qui est fait.

➤ *La scintigraphie rénale*

On distingue deux types de scintigraphies rénales. Ces scintigraphies se font après marquage de molécules spécifiques au  $^{99m}\text{Tc}$ .

Le DMSA (acide dimercapto succinique) marqué au  $^{99m}\text{Tc}$  est utilisé pour l'exploration du cortex rénal. C'est la scintigraphie rénale statique à la recherche de pyélonéphrite aigue ou pour le diagnostic d'infarctus du cortex rénal.

Pour la scintigraphie rénale dynamique on utilise le  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA pour l'évaluation fonctionnelle des reins. Le principe repose sur la captation du MRP par le rein suivie de son excrétion urinaire qui est représentée par une courbe qu'on appelle le rénogramme.

En 2021, le MAG 3 a été introduit dans le service de médecine nucléaire de l'HIS pour les scintigraphies rénales pédiatriques

#### ➤ *La scintigraphie cérébrale*

La scintigraphie cérébrale a pour indication principale la détection des maladies neuro-dégénératives comme la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer. Une autre indication est l'épilepsie.

Les traceurs utilisés sont principalement l'HMPAO ou le Bicisate (Neurolite®). Il s'agit d'une scintigraphie de perfusion à la recherche des anomalies de perfusion régionale cérébrale. Au service de médecine nucléaire de l'HIS c'est  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO qui est utilisé.

#### ➤ *La scintigraphie myocardique*

La scintigraphie myocardique permet le diagnostic et la localisation d'un infarctus du myocarde ou d'autres pathologies coronaires. Les MRP utilisés sont principalement le MIBI- $^{99m}\text{Tc}$  et Tétrofosmine-  $^{99m}\text{Tc}$ -tétrofosmine. Le  $^{201}\text{Tl}$  est également utilisé.

Ces MRP se fixent au niveau de la cellule myocardique et permettent l'évaluation de l'état et de l'irrigation du muscle cardiaque. Au service de médecine nucléaire de l'HIS c'est le  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI qui est utilisé.

➤ *Scintigraphies et Oncologie*

Pour l'oncologie en TEMP la détection de tumeurs endocrines à l'HIS se fait avec l'Octréoscan un analogue de la somatostatine marqué à l'Indium 111. Le MIBG (méta iobenguane) marqué à l'<sup>123</sup>I est utilisé pour le diagnostic de phéochromocytome et des neuroblastome.

Il y a aussi les nanoparticules d'albumine humaine technétiées qui sont utilisées dans la détection du ganglion sentinelle dans le cancer du sein. Nous reviendrons plus en détail sur le ganglion sentinelle par la suite.

➤ *La TEP au <sup>18</sup>F-FDG*

En TEP le traceur principal utilisé à l'HIS est un analogue du glucose marqué au Fluor 18 : le <sup>18</sup>F-FDG. Le <sup>18</sup>F-FDG s'accumule dans les tissus à forte activité glycosidique mais de façon spécifique pour un type de cancer donné.

La médecine nucléaire de l'HIS réalise cette TEP au FDG en partenariat avec une clinique privée dans le cadre d'un partenariat public-privé car le service ne dispose pas encore d'un appareil TEP. Elle se fait deux (2) fois par semaine (mardi et jeudi) en raison de 8 malades par séance soit seize (16) malades par semaine. Ce sont les médecins du service qui assurent cette activité, la clinique louant ses locaux et son matériel à l'hôpital ces deux jours de la semaine.

**d) Exemple de conduite d'un examen scintigraphique : Nanocolloïdes marqués au <sup>99m</sup>Tc Application à la recherche du ganglion sentinelle [14] [15]**

Le « ganglion sentinelle » est un ganglion situé dans l'aisselle. Il est anatomiquement le plus proche de la tumeur du sein, et en conséquence, le premier ganglion susceptible d'être atteint en cas de propagation tumorale.

La recherche du ganglion sentinelle se fait par scintigraphie avec des nanocolloïdes (sulfure de rhénium colloïdal : NANOCIS® ou nanocolloïdes d'albumine humaine : NANOCOLL®) marqué au <sup>99m</sup>Tc. Elle peut se faire aussi par

des méthodes colorimétriques. La scintigraphie à la recherche du ganglion sentinelle est important pour la chirurgie

➤ *Indications*

La recherche du ganglion sentinelle est indiquée principalement dans les tumeurs du sein. Elle se fait dans les situations cliniques dans lesquelles le curage axillaire peut être évité en cas de ganglion sentinelle négatif, c'est à dire les tumeurs où la prévalence de l'atteinte ganglionnaire est faible.

D'autres indications comme les cancers ORL, de la verge, de la vulve, de la prostate ou du col de l'utérus à certains stades sont également documentés.

➤ *Réalisation de l'examen*

Avant la réalisation de l'examen il est nécessaire de connaître la localisation et la taille de la tumeur et de disposer des examens d'imagerie (mammographie et échographie par exemple) et d'une confirmation cytologique ou biopsique de malignité.

Deux techniques sont généralement utilisées pour la recherche du ganglion sentinelle :

- La méthode froide avec l'utilisation d'un produit colorant appelé le bleu patenté
- La méthode radioactive avec l'utilisation des nanocolloïdes marqués au  $^{99m}\text{Tc}$ .

Ces deux techniques sont souvent associées pour un meilleur résultat.

Pour la méthode radioactive, l'examen commence par le marquage des nanocolloïdes (Nanocis®) au  $^{99m}\text{Tc}$ . L'activité, de 370 MBq à 740 MBq (10 – 20 mCi) de  $^{99m}\text{Tc}$  sous un volume de 1 à 2 mL, est fonction du volume à injecter et de l'heure de l'intervention chirurgicale. Les conditions du chauffage doivent être respectées (bain-marie à 100°C pendant 30 min) pour limiter le risque d'obtention d'un composé à granulométrie inégale. On complète le volume après marquage.

Des contrôles de qualité sont faits sur le marquage suivant les recommandations des RCP notamment la détermination du rendement de marquage

(pourcentage de <sup>99m</sup>Tc fixé aux colloïdes dans la préparation) par chromatographie sur papier ou ITLC-SG dans la méthyléthylcétone.

L'activité administrée est variable et est généralement comprise entre 10 et 100 MBq par seringue dans 0,1 à 0,5 mL. L'activité totale injectée est adaptée au site tumoral, autour de 40 MBq pour les organes superficiels, pouvant aller jusqu'à 200 MBq pour les organes profonds, et au protocole utilisé (en un ou deux jours) afin d'obtenir une détection du ganglion sentinelle et de limiter les niveaux d'irradiation selon la directive Euratom 97/43.

Pour les tumeurs mammaires une (1) à 4 injections de 0,1 à 0,2 mL chacune sont pratiquées selon les habitudes de chaque équipe. Le site d'injection influence peu la visualisation du drainage axillaire, mais intervient dans celle des drainages profonds mammaires internes et transpectoraux. L'activité injectée varie entre 10 et 100 MBq par seringue. Une activité totale de 20 à 40 MBq (1mCi) paraît suffisante pour un protocole sur 2 jours. L'injection se fait autour de l'aréole mammaire.

A l'HIS c'est le protocole de deux jours qui est utilisé et on fait quatre (4) de 1 mCi chacune sous un volume de 0,2ml en quatre point d'injection autour de l'aréole mammaire.

L'acquisition des images suit un protocole bien précis. Pour les tumeurs mammaires les séquences d'imagerie concernent :

- Des images dynamiques : elles sont réalisées pour visualiser les voies de drainages
- Des images statiques précoces à moins de 30 min pour visualiser les voies de drainage et tardives à 1h, 2h et jusqu'à 18 h le lendemain en préopératoire, si nécessaire, si le GS n'est pas visualisé dans les 2h. Dans ce cas, certaines équipes préconisent de refaire une injection de traceur.

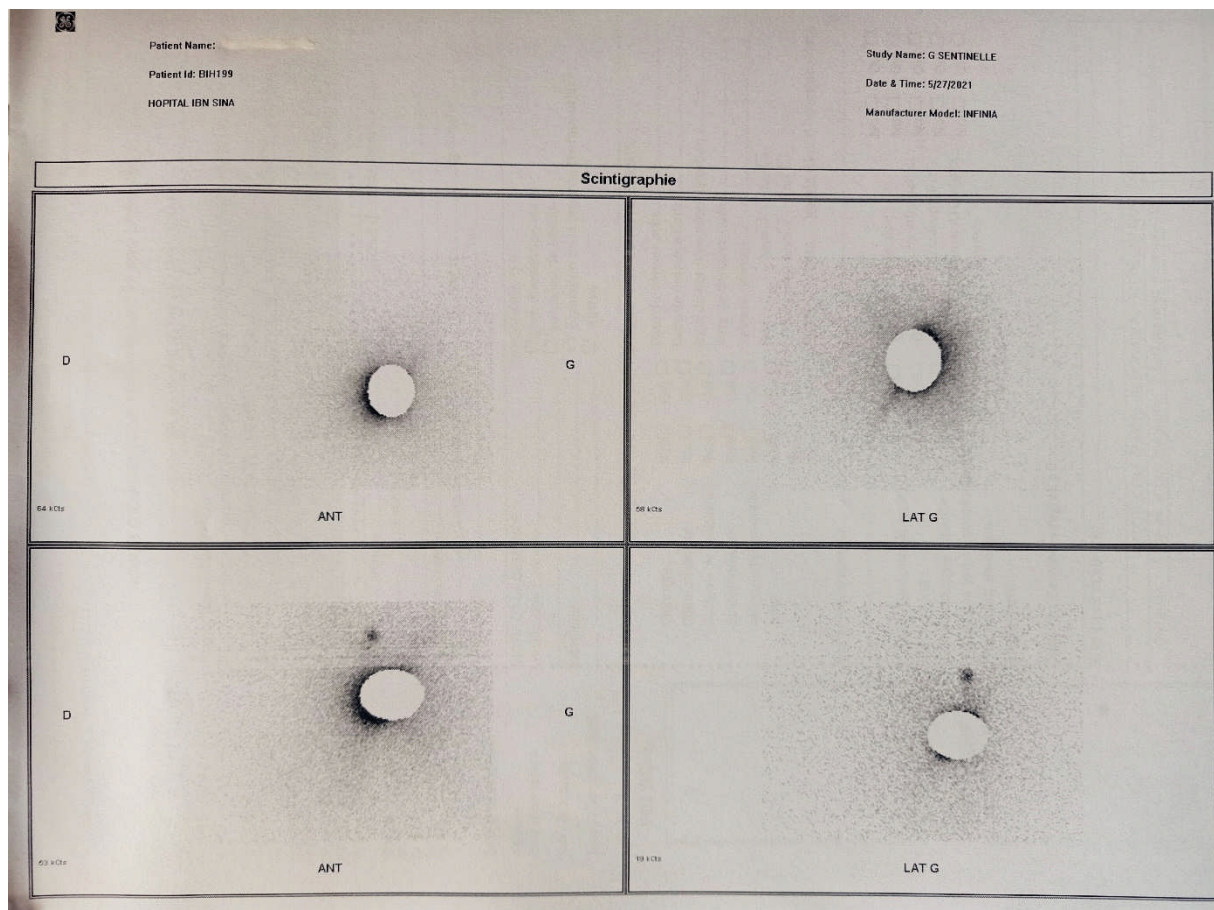
➤ *L'interprétation des images*

L'interprétation des images consiste à :

- Décrire clairement le ou les ganglions retenus comme sentinelle avec leur topographie.
- Signaler s'il existe une seule ou plusieurs voies de drainage amenant vers les GS.

- Différencier les ganglions positifs en aval du GS dits "non sentinelles ou secondaires", des GS multiples (groupe de ganglions de même activité dans un même site ou ganglions visualisés dans deux sites de drainage différents).

Les résultats sont ensuite transmis au chirurgien. Si le résultat est positif, le chirurgien va procéder à l'exérèse du ganglion sentinelle. C'est une intervention qui consiste à enlever le ou les premiers ganglion(s) lymphatique(s) de l'aisselle le(s) plus proche(s) de la tumeur pour vérifier, par analyse anatomopathologique, s'ils contiennent ou non des cellules cancéreuses. Cette technique permet de réserver le curage axillaire aux seules tumeurs qui le nécessitent, en cas d'envahissement ganglionnaire.



*Image 1 et 2 : images de perfusion*

*Image 2 et 4 : images à 20 minutes*

**Figure 9** : Images scintigraphique de recherche GS du service de médecine nucléaire de l'His



## **II.2.2. Les actes thérapeutiques : la radiothérapie interne vectorisée**

### **a) Principe de la radiothérapie interne vectorisée (RIV)**

La radiothérapie interne vectorisée vise à « administrer un radiopharmaceutique dont les rayonnements ionisants délivrent une dose importante à un organe cible dans un but curatif ou palliatif [16] »

Une molécule qui sert de vecteur variable selon l'organe cible est marquée avec un radioélément émetteur de rayons  $\beta^-$  ou  $\alpha$ . Celle-ci va se fixer sur l'organe cible spécifiquement et irradier pour détruire les cellules avec une protection maximale des cellules saines environnantes.

### **b) Application de la RIV au service de médecine nucléaire de l'HIS**

La radiothérapie interne vectorisée mise en place dans le service de médecine nucléaire de l'HIS est principalement le traitement à l'iode 131. Il consiste en l'ingestion d'une gélule ou d'une solution d'iode 131 pour le traitement de pathologies thyroïdiennes.

On distingue deux types d'irathérapie (traitement à l'iode radioactif) :

- Le traitement des pathologies bénignes de la thyroïde comme les hyperthyroïdies
- Le traitement des pathologies malignes de la thyroïde comme les cancers de la thyroïde

#### **➤ Traitement des hyperthyroïdies**

Parmi les hyperthyroïdies on distingue :

- La maladie de Basedow : une dose de 10 – 12 mCi d'iode en solution est donnée au patient
- Le nodule toxique : dans ce cas une dose de 12-15 mCi d'iode en solution est donnée au patient
- Le goitre multinodulaire toxique : une dose 10 – 20 mCi d'iode (une moyenne de 15 mCi) est donnée au patient

### ➤ *Traitement des cancers thyroïdiens*

Pour le traitement des cancers de la thyroïde une dose de 100 mCi d'iode en gélule est donnée au patient. Le traitement se fait chaque lundi et le patient reçoit sa dose de 100 à 150 mCi selon les cas. Le patient est traité par le médecin nucléaire du service de l'HIS, avec une visite à 48H.

La sortie se fait en général le vendredi par le médecin nucléaire et après vérification du débit de dose, instructions de radioprotection et signature d'un bon pour la réalisation du balayage post irathérapie au service de médecine nucléaire d'Ibn Sina. Cette activité se fait en coordination avec l'INO car le service de médecine nucléaire ne dispose pas de chambres radioprotégées qui sont une exigence de radioprotection.

Le patient va revenir ensuite dans le service de médecine nucléaire (vendredi de la même semaine pour les patients qui habitent Rabat ou le lundi suivant pour les patients qui sont hors de Rabat) pour faire un balayage d'efficacité.

Le balayage d'efficacité est une technique de scintigraphie osseuse corps entier avec une acquisition à faible vitesse. Ceci a pour but de révéler tout sur le statut du patient. Six (6) mois après le traitement on convoque le patient pour un second balayage d'efficacité. On lui donne entre 2 – 5 mCi d'iode et le balayage est fait 48 - 72 heures après. S'il n'y a pas de fixation cela signifie que l'irathérapie a été efficace : c'est la carte blanche isotopique, réconfortée par un taux de Tg ou d'anti Tg indétectables.

Un taux de Tg (ou anti Tg) élevé témoignerait de l'existence de foyers à priori métastatiques qui peuvent être iodo-fixants nécessitant une chirurgie ou rarement non fixants (radiatorésistants)

Autre RIV à l'HIS Il y a le traitement au Samarium 153 ( $^{153}\text{Sm}$ ) qui se fait moins souvent et concerne seulement 1 à 2 malades par an (coût élevé). Le  $^{153}\text{Sm}$  est utilisé dans le traitement palliatif des douleurs métastatiques osseuses dans le cas des cancers ostéophiles. Une dose de 1 mCi/Kg (37 MBq/Kg) est injecté eau patient

### **II.2.3. Les activités de recherche**

Les activités de recherches sont menées à travers des études et l'encadrement de thèses dont les résultats font parfois objet de publication dans des revus internationaux de médecine nucléaire. Les résultats de ces recherches sont aussi parfois exposés lors de conférences internationales sous forme communications ou de posters.

A l'HIS il y a une équipe de recherche dénommée ERONIS (Equipe de Recherche en Oncologie Nucléaire Ibn Sina) accréditée par l'Université Mohammed V de Rabat.

Plus de 1100 manifestations scientifiques dont 147 publications internationales (médaille d'or de publication en 2012 et prix AIEA lors de la conférence internationale IPET 2015 : Applications cliniques du PET-CT en oncologie).

Les travaux d'encadrement de thèse dépassent actuellement cent cinquante (150).

### **II.3. La qualité des soins**

Le service de médecine nucléaire de l'HIS mène également des activités permettant d'assurer la qualité des soins. Outre le management du personnel pour assurer des soins de qualité, il y a des contrôles qualité qui sont effectués. Ces contrôles qualités concernent :

- Les médicaments radiopharmaceutiques : nous verrons ce volet plus tard dans la partie réservée au contrôle qualité des MRP
- Le matériel et les appareils qui entrent dans la réalisation des activités. Il s'agit entre autre du contrôle qualité des activimètres (appareils de mesure de la radioactivité), de la boîte à gant (enceinte blindée) et des gamma-caméras.

Pour le contrôle qualité des appareils, il s'agit de vérifier que ces appareils fonctionnent toujours parfaitement selon les calibrations d'origine. Sur l'activimètre on réalise par exemple :

- Le contrôle du mouvement propre ou bruit de fond : c'est le signal mesuré en l'absence de toute source radioactive
- Le zéro électronique : signal mesuré à la sortie de l'appareil lorsque la chambre de mesure est isolée

- La constance : caractérise l'aptitude à conserver des caractéristiques métrologiques constantes au cours du temps. Elle se fait avec une source de  $^{137}\text{Cs}$
- La Linéarité : c'est la capacité équivalente à mesurer les petites ou fortes activités
- La reproductibilité : consiste à évaluer la différence de signal obtenu lorsque l'on fait varier certaines conditions de mesure

Sur les gamma-caméra, les contrôles de qualités effectués sont entre autre :

- Le pic : se fait chaque jour avec à l'aide d'une source radioactive et on fait un ajustement auto-pic du système
- Le fruit de fond : c'est l'enregistrement du détecteur en l'absence de toute source radioactive
- L'uniformité : se fait à l'aide d'un fantôme d'uniformité. A l'absence du fantôme d'uniformité on utilise une source ponctuelle à une distance de 3m pour avoir un flux de rayon gamma qui se diffuse sur tout le détecteur.

Sur les enceintes on fait surtout des tests de stérilité et de vérification des filtres.

Tous ces contrôles de qualité sont réalisés par les physiciens nucléaires du service et concourent à ce que le patient ait des examens et des soins de qualité. Ils font partie intégrante du management qualité.

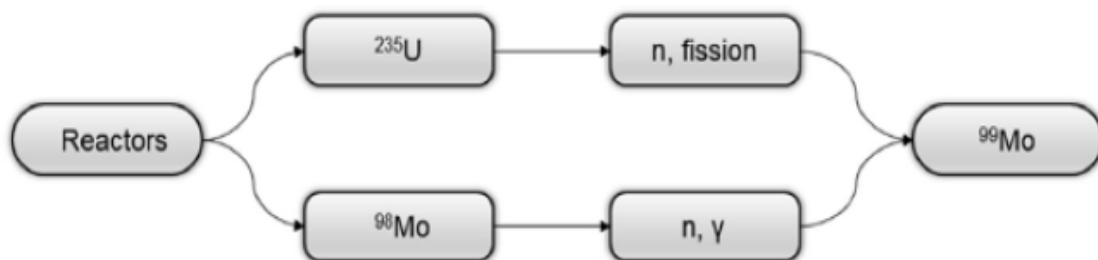
### III. LES MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES UTILISES A L'HIS

#### III.1. Le générateur de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

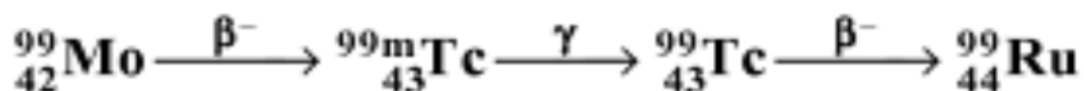
Le générateur de  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  est un dispositif qui permet d'obtenir le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , utilisé pour la préparation de nombreux MRP.

L'intérêt du générateur de  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  est de produire in situ le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  de courte période qui résulte de la désintégration du  $^{99}\text{Mo}$ , radionucléide de période plus grande mais qui n'a pas d'intérêt médical.

Le  $^{99}\text{Mo}$  est obtenu principalement par fission nucléaire de l'Uranium 235 ( $^{235}\text{U}$ ) dans un réacteur ou par capture neutronique de  $^{98}\text{Mo}$  dans un réacteur nucléaire.



**Figure 10** ; principales voies de production du  $^{99}\text{Mo}$



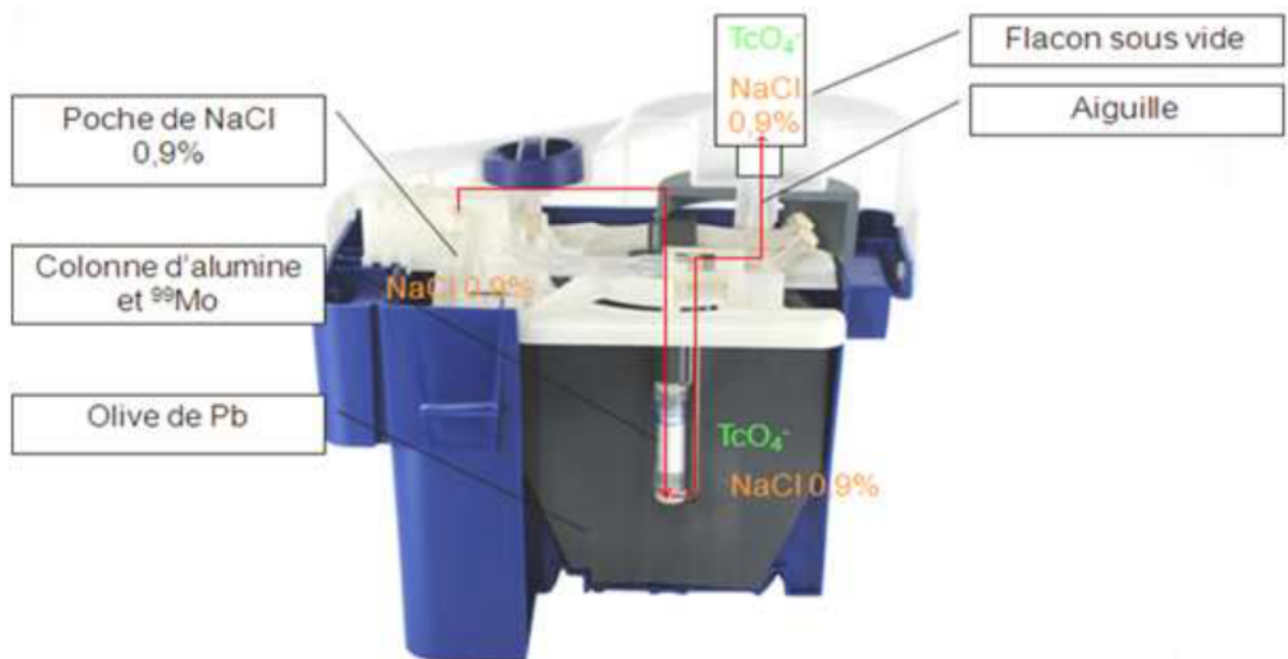
**Figure 11** : voie de filiation radioactive du générateur de  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

Le  $^{99m}\text{Tc}$  s'obtient par élution du générateur. Cet éluât est du pertechnétate de sodium ( $\text{TcO}_4^-$ ) et est indiqué :

- Dans les scintigraphies de la thyroïde, des glandes salivaires, de l'estomac, du cerveau et des canaux lacrymaux.
- Dans le radiomarquage de diverses troussees froides comme le MDP (Ostéocis®), le DTPA (Pentacis®) ou le DMSA (Renocis®) pour la réalisation de scintigraphies également.

Le  $^{99m}\text{Tc}$  est le principal radio-isotope utilisé en médecine nucléaire de diagnostic (70% de toutes les procédures de diagnostic par radio-isotope).

Au service de médecine nucléaire de l'HIS un générateur de  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  est reçu chaque lundi pour servir pour toute la semaine



**Figure 13:** Principe d'un générateur  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  (J.Verdier, 2013)

### III.2. L'iode 131 ( $^{131}\text{I}$ )

L'iode 131 ( $^{131}\text{I}$ ) est un radioisotope d'intérêt majeur en médecine nucléaire. Il a été découvert en 1938 par Glenn Seaborg et John Livingood à l'Université de

Californie à Berkeley. C'est le radioisotope le plus connu et le plus utilisé en radiothérapie. Il a une période de 8,02 jours. Il émet des rayonnements bêta moins ( $\beta^-$ ) avec une énergie maximale de 606 keV ainsi que des rayonnements X et gamma avec une raie principale à 364 keV. Il est produit en réacteur nucléaire par la fission de l'Uranium 235 ( $^{235}\text{U}$ ) ou par capture neutronique du tellure 131 ( $^{131}\text{Te}$ ).

L' $^{131}\text{I}$  est utilisé dans le traitement du cancer de la thyroïde et dans les cas d'hyperthyroïdie. Le service de médecine nucléaire de l'HIS ne disposant pas de chambre radioprotégées, le traitement à l'iode 131 se fait à l'Institut National d'oncologie (INO) par les médecins du service. L'iode y est livré chaque lundi. La gélule d'iode toujours dans son container en plomb est donnée au patient qui l'avale avec un grand verre d'eau. Le patient est gardé dans des chambres radioprotégées pendant trois (03) jours pour des questions de radioprotection.

### III.3. Le MIBG

L'iodobenguane, connu aussi sous le nom de *méta*-iodobenzylguanidine, MIBG ou encore MIBG (nom commercial *Adreview*<sup>®</sup>) est un composé radiopharmaceutique. C'est une molécule analogue à la noradrénaline qui est radiomarkée..

Le radioisotope de l'iode utilisé pour le marquage de la molécule peut être soit de l'iode 123 (pour un usage en imagerie uniquement), soit de l'iode 131 (utilisé pour détruire des cellules tumorales, mais aussi en imagerie à cause de la double émission bêta moins et gamma de l'iode 131).

Il s'accumule dans les tissus adrénergiques et peut ainsi servir à localiser les tumeurs, telles que les phéochromocytomes et les neuroblastomes. Les molécules à l'iode 131 peuvent aussi servir à détruire les cellules tumorales qui absorbent et métabolisent la noradrénaline.

Au service médecine nucléaire de l'HIS c'est le  $^{131}\text{I}$ -MIBG qui est utilisé pour le diagnostic des phéochromocytomes, des neuroblastomes et des paragangliomes. Il est livré en dose unitaire de 1,25mCi (46,25MBq)

### **III.4. Le $^{18}\text{F}$ -FDG ( $^{18}\text{F}$ - Fluorodésoxyglucose)**

Le fluorodésoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ ), abrégé en  $^{18}\text{F}$ -FDG, est le 2-désoxy-2- ( $^{18}\text{F}$ )fluoro-D-glucose, un analogue radiopharmaceutique du glucose dans lequel l'hydroxyle du carbone 2 du glucose est remplacé par du fluor 18, un radioisotope du fluor qui se désintègre en oxygène-18 par radioactivité  $\beta^+$  avec une période radioactive de 109,8 min.

Le  $^{18}\text{F}$  est un produit de cyclotron obtenu à partir d'une cible d'Oxygène-18 ( $^{18}\text{O}$ ) bombardée par des protons d'une énergie de 1-100MeV. Le  $^{18}\text{F}$  peut ensuite être utilisé pour marquer plusieurs molécules comme le triflate mannose dont la synthèse va donner le  $^{18}\text{F}$ -FDG.

En oncologie, le  $^{18}\text{F}$ -FDG est utilisé pour le diagnostic dans la caractérisation des nodules pulmonaire et la détection du cancer primaire d'origine inconnue. Toujours en oncologie il est utilisé pour la stadification de plusieurs cancers (cancer œsophagien, cancer de la tête, cancer primaire du poumon...) et pour le surveillance de la réponse thérapeutique (lymphome malin).

En cardiologie, le  $^{18}\text{F}$ -FDG est utilisé pour l'évaluation de la viabilité du myocarde et en neurologie dans la localisation des foyers épileptogènes.

L'utilisation du  $^{18}\text{F}$ -FDG au service de médecine nucléaire de l'HIS se fait en partenariat avec un privé dans le cadre d'un partenariat public-privé et l'indication principale est la cancérologie.

Ce produit est géré par la clinique Rabat Pet Scan (Clinique Al Azhor) dans le cadre du PPP. Les commandes sont envoyées par le service à la clinique à raison de 16 doses en moyenne par semaine. Une dose de 4 Mbq/kg est commandée pour chaque patient et l'injection est faite par un injecteur automatique.

### **III.5. Les troussees froides**

Une trousse est un produit pharmaceutique non radioactif se présentant sous la forme de lyophilisat, stérile et apyrogène. Elle est constituée du vecteur qui est le



principe actif et éventuellement d'un réducteur (un sel d'étain comme le  $\text{SnCl}_2$ ) pour les marquages par le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Il peut également contenir d'autres adjuvants comme des antioxydants ou des agents gonflants. Le vecteur peut être une hormone, un anticorps, un peptide ou autre particule.

La trousse est marquée par un radionucléide pour devenir un MRP. Le rôle du vecteur étant de transporter et de conduire le radionucléide au niveau du site à explorer ou à traiter. C'est pour cela que chaque vecteur est spécifique d'un organe donné. On dit que le vecteur doit avoir un tropisme pour l'organe à explorer.

Il y a environ une soixantaine de molécules commercialisées actuellement et leur développement continue chaque jour afin de pouvoir explorer l'ensemble des organes du corps humains et leur métabolisme.



**Figure 13** : différents troussees froides

A l'HIS les différents kits froids utilisés dans le cadre du marché 2021 sont (voir annexe I) :

- Oxydronate HMDP (type OSTEOCIS®) pour la scintigraphie osseuse
- Acide Dimercapto Succinique (DMSA) pour les scintigraphies rénales

- DiethyleneTriamine Penta Acetate (DTPA) pour les scintigraphies rénales dynamiques
- Métoxyisobutylisonitril (MIBI) pour les scintigraphies de perfusion myocardiques et les scintigraphies de parathyroïdes
- Nanocolloïdes (type NANOTOP®) pour la lymphographie isotopique
- Macroagrégats d'albumine humaine (MAA) pour les scintigraphies pulmonaires de perfusion
- L'hexaméthyl propylène amine oxime (HMPAO) pour les scintigraphies cérébrales de perfusion
- Le Pyrophosphate d'Étain pour la scintigraphie cavitaire cardiaque (ventriculographie isotopique)
- L'éthylène dicystéine (type NEPHROMAG®) pour la scintigraphie rénale pédiatrique
- EDDA/HYNIC-TOC (type TEKTROTYD®) pour des scintigraphies aux récepteurs de la somatostatine dans le cadre des tumeurs neuroendocriniennes

## **IV. LE CIRCUIT DU MEDICAMENT RADIOPHARMACEUTIQUE A L'HIS**

### **IV.1. Le circuit logistique du médicament radiopharmaceutique**

#### **IV.1.1. L'expression des besoins en médicaments radiopharmaceutiques**

L'expression des besoins est le processus permettant de définir les besoins, attentes et exigences des parties prenantes d'un projet. Elle permet à chacun d'apporter des suggestions qui seront conservées ou non dans le cahier des charges fonctionnel. Dans le cas des MRP à l'HIS l'expression des besoins est d'abord entreprise par le service de médecine nucléaire. Le service de médecine nucléaire de l'HIS ne disposant pas d'un radiopharmacien, le chef de service et le major du service s'occupent d'élaborer cette expression de besoin qui tient compte des activités actuelles du service ainsi que des projets à court ou moyen terme du service. L'expression des besoins est généralement faite pour une année mais pour certains produits comme le générateur de Mo/Tc ou l'iode 131 l'expression est faite pour un marché cadre de trois (03) ans.

Cette expression des besoins est ensuite envoyée au niveau du service de pharmacie, et de là est transférée au service des approvisionnements qui étudie les besoins en fonction du budget alloué au service. Parfois il peut proposer un réajustement en fonction du budget et en concertation avec le chef du service de médecine nucléaire. La dernière étape au niveau hospitalier consiste à la constitution par le directeur de l'hôpital d'une commission d'approvisionnement. Cette commission est au moins constituée des chefs de service de médecine nucléaire, de la pharmacie et de l'approvisionnement. Elle se réunit pour valider l'expression des besoins.

Une fois validée l'expression est envoyée au niveau de la direction générale du CHUIS qui effectuera l'économie d'échelle avant tout lancement d'appel d'offre. Le dossier d'appel d'offre national, est soumis à la publication (journaux ....) par le CHUIS après une dernière validation par le service de médecine nucléaire.. Les trois fournisseurs nationaux autorisés participent généralement à l'appel d'offre. Il s'agit de CYCLOPHARMA, le CNESTEN et RIM.

Une fois l'appel d'offre lancé les fournisseurs ont un certain nombre de jours pour soumettre leurs offres qui sont évaluées par une commission similaire à la commission d'approvisionnement qui va ensuite attribuer le marché à l'un des soumissionnaires en tenant compte de la qualité et du prix de l'offre (le moins disant est pris en compte). Le type de marché est généralement un marché cadre. Le marché cadre est un marché d'une (01) année très souvent renouvelable par tacite reconduction pour une durée totale de trois (03) ans. L'option du marché est fait lorsque les besoins sont répétitifs chaque année Le marché cadre étant un marché non négociable et non révisable. Voir en **annexe I** la liste des MRP pour le marché en cours

#### **IV.1.2. La commande des MRP**

La commande des MRP est assurée depuis cette année par le service de la pharmacie hospitalière. Les clauses du contrat du marché étant entre autre par ordre de commande, les commandes sont faites en cas de besoin à l'aide du logiciel LAGIDE qui permet de générer la fiche de commande. Il existe deux types de fiche de commande :

- La fiche de commande des quantités minimales
- La fiche de commande des quantités maximales qui n'est utilisé que si les quantités minimales définies dans le cadre du marché sont totalement consommés.

Trois fiches de commandes sont générées. Une fiche de commande est envoyée au fournisseur via un fax avec accusé-réception (voir **annexe III**), une copie est gardée comme fond de dossier et enfin la troisième copie est envoyée au service de l'approvisionnement.

Cependant il faut noter qu'il y a des produits comme le générateur Mo/Tc et l'iode 131 dont les commandes ne nécessitent pas l'élaboration d'une fiche de commande car des clauses de livraison hebdomadaire sont déjà définies dans le marché. Ainsi ces produits dans le cadre du marché sont systématiquement livrés chaque lundi, sauf exception (pannes des appareils ou de jours fériés suivis).

Pour les autres produits radioactifs comme le MIBG la pharmacie est contactée à la demande par le service de médecine nucléaire.

Pour les kits froids gérés au niveau de la pharmacie, la commande est faite en fonction des stocks disponibles en exigeant un délai optimal d'utilisation. Voir en **annexe II** une fiche de commande.

Pour la commande exceptionnelle (travail scientifique, thèse .....) d'autres produits qui ne figurent pas dans le cadre du marché, ou qui figurent et qui ont été consommés on peut faire un bon de commande (BC) et contacter les fournisseurs.

#### **IV.1.3. La livraison et la réception**

Pour le générateur de  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  la livraison est faite chaque lundi matin au service de médecine nucléaire.  $\text{L}^{131}\text{I}$  est livré aussi chaque lundi matin au niveau de l'INO puisque c'est là que la médecine nucléaire réalise l'irathérapie. Pour les autres produits radioactifs la livraison est faite également au niveau du service de médecine nucléaire. Pour les troussees froides, la livraison est effectuée au niveau du service de pharmacie aux heures de travail.

A la réception, la conformité des produits par rapport à la spécification sur le contrat de marché est vérifiée. La conformité comprend entre autre l'adéquation entre la description de la désignation du produit sur la fiche de commande et le produit livré. Il y a aussi la date de péremption surtout pour les troussees froides. Le contrat du marché stipule généralement que les troussees froides doivent être livrées avec une date de péremption supérieure à six (6) mois. Et ce n'est que quand le produit est conforme que les bons de livraisons (voir **annexe IV**) émises par le fournisseur sont signés. Le nombre de BL à signer varie selon les fournisseurs mais doit comporter obligatoirement :

- L'entête et l'adresse du fournisseur
- Le lieu de livraison en l'occurrence l'HIS
- Les références du marché
- La date de livraison
- La désignation complète du produit comme stipulé sur la fiche de commande

- Les quantités livrées
- Le numéro de lot ainsi que la date de péremption

Si la livraison est acceptée les BL sont signés par le livreur représentant le fournisseur ainsi que le réceptionnaire qui est un représentant de la pharmacie. Voir en annexe 4 un exemple de bon de livraison.

La pharmacie garde va ensuite garder un (01) BL comme fond de dossier puis envoyer un (01) au service comptabilité. La comptabilité va ensuite établir un bon de réception sur base de la fiche de commande et du bon de livraison. Ce bon de réception qui est un document interne de l'hôpital doit être signé par différents responsables :

- Le réceptionnaire
- Le responsable de la conformité
- Le responsable de la gestion des stocks
- L'ordonnateur du marché en l'occurrence le directeur de l'HIS

Le bon de réception est ensuite envoyé au service qui va procéder au paiement du fournisseur. Voir en **annexe V** un exemple de bon de réception.

#### **IV.1.4. Le stockage**

Le stockage se fait différemment selon qu'il s'agit de radionucléides ou de troussees froides.

Les radionucléides comme le générateur de  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  ou  $^{131}\text{I}$  livrés et réceptionnés directement dans le service de médecine doivent être stockés suivant les règles et les exigences de la radioprotection. Ainsi les générateurs doivent être stockés dans le compartiment dédié au niveau de la boîte à gant blindé et son utilisation doit se faire là-bas. L'iode 131 qui est livré dans un container blindé doit aussi être stocké dans la boîte à gant blindé avant son utilisation.

Les troussees froides livrées et réceptionnées dans le service de pharmacie sont stockées dans une chambre froide entre 2° et 8°C. Ces chambres froides comportent un thermostat qui enregistre les variations de températures. Les règles de bonne

gestion des médicaments sont applicables pour constituer les quantités à stockés afin d'éviter les péremptions et les avaries.

Ces troussees froides sont mises à disposition du service de médecine nucléaire lorsqu'une demande est faite. Par exemple pour l'Ostéocis® la pharmacie constitue un stock de trois (03) mois et chaque semaine un lot de cinq (05) flacons est livré au service de médecine nucléaire pour la consommation hebdomadaire en raison d'un (01) flacon par jour.

## **IV.2. Le circuit clinique des médicaments radiopharmaceutiques**

### **IV.2.1. La prescription médicale et la prise de rendez-vous (RDV)**

Les demandes d'examen ou d'intervention en médecine nucléaire sont formulées par divers cliniciens. C'est à partir de ces demandes que le médecin nucléaire va faire sa consultation. La prescription consiste à renseigner sur l'identité du patient : le nom et prénom du patient ainsi que sa date de naissance et son poids. Il en est de même du nom du clinicien demandeur de l'examen de médecine nucléaire, sa spécialité ainsi que sa signature tout en renseignant le bon de demande sur la nature de la maladie, les examens déjà réalisés ainsi que le motif de la présente demande.

Le patient ou son accompagnant amène ensuite la prescription au niveau du service de médecine nucléaire pour une prise de rendez-vous (RDV). Le médecin nucléaire étudie le dossier, juge de l'opportunité de faisabilité de l'examen et atteste de sa justification, en donnant toutes les explications au patient sur le moment opportun de la réalisation de l'examen, du déroulement pratique de celui-ci ainsi que les règles de radioprotection pendant et après la réalisation de l'examen.

Il est à rappeler que le médecin nucléaire en consultation est en droit de refuser les examens de scintigraphie ou de traitements non justifiés, les examens qui doivent être différés (prise médicamenteuse), et aussi le cas particulier de la femme enceinte (sauf urgence de suspicion d'embolie pulmonaire) et pour certains MRP chez la femme qui allaite ( Iode 131).

Le RDV n'est donné qu'après vérification stricte de ces contre-indications.

Le RDV est la dernière étape avant la réalisation pratique de l'examen. Le RDV est inscrit au secrétariat, qui donne au patient la date et l'heure de l'examen. Les secrétaires tiennent à leur niveau un registre pour les RDV. Le RDV est précisé sur l'ordonnance du patient.

Le jour de l'examen et après avoir réglé les procédures administratives, le patient est reçu au service, il reçoit une fiche avec laquelle il va voir un médecin nucléaire pour une deuxième consultation avant l'examen ou la thérapie. Chaque examen ou traitement a sa fiche spécifique et des renseignements obligatoires à porter sur la fiche par le médecin nucléaire (voir en annexe 6 un exemple de fiche de scintigraphie). Au cours de la consultation le médecin nucléaire vérifie à nouveau les indications et contre-indication de l'intervention et questionne le patient sur ses antécédents qu'il transpose éventuellement sur la fiche. A l'issue de cette consultation le médecin nucléaire peut annuler l'examen s'il trouve une contre-indication quelconque (grossesse, retard de règle, médicament non interrompu, interactions médicamenteuses...).

Si l'examen est autorisé ce qui est le plus souvent le cas, le MRP approprié ainsi que l'activité à administrer sont mentionnés sur le bon et sur un registre de traçabilité. L'activité à injecter est calculée à base d'une formule de l'EANM (European Association of Nuclear medicine) qui tient compte du poids du patient. Il y a des tables pour cela. A noter que sur le site de l'EANM il y a un calculateur automatique. [22].

L'activité injectée est reportée dans un registre et l'infirmier marque aussi l'heure de l'injection sur le bon de l'examen..

Le déroulement de l'examen est précisé par le médecin : acquisition statique (avec parfois réalisation d'examens précoces et tardifs,) ou série dynamique.

Le médecin nucléaire donne ensuite des conseils de radioprotection au patient comme boire beaucoup d'eau entre l'injection et l'acquisition ou pour les femmes qui allaitent de suspendre l'allaitement pour une durée en fonction du MRP et de la dose reçu. Ensuite le médecin signe la fiche qui devient maintenant une ordonnance de médecine nucléaire. (Voir **annexe VI** une fiche de prescription de scintigraphie osseuse et **annexe VII**)

Du point de vue réglementaire, la prescription médicale de radiopharmaceutique devrait être destinée au radiopharmacien et devrait renseigner en plus des informations concernant le prescripteur :



- Le nom, prénom et date de naissance du patient
- Le nom du médicament radiopharmaceutique
- La voie d'administration
- L'activité à administrer
- L'heure d'administration

En pratique et par manque de radiopharmacien, ce rôle est partagé entre l'infirmier et le technicien.

Le plus important c'est de reporter toutes ces informations sur le bon et sur le registre pour une meilleure traçabilité (avec numéros de lots des RP)

## **IV.2.2. La dispensation**

### ***III.2.2.1. La préparation des MRP***

#### *a) le cadre réglementaire*

Les médicaments radiopharmaceutiques peuvent être livrés prêts à l'emploi comme le MIBG ou sous forme de trousse à reconstituer avec un produit de générateur ou un précurseur au cours d'un acte de préparation magistrale appelé radiomarquage ou préparation radiopharmaceutique.

Sur le plan réglementaire, la préparation des MRP est une des tâches de la pharmacie hospitalière et doit être réalisée par un pharmacien qui a des compétences en radiopharmacie (radiopharmacien) ou dans le cas échéant sous sa supervision. Avant d'entamer toute préparation de MRP le radiopharmacien doit procéder à l'analyse de la prescription médicale pour sa satisfaction sur le plan réglementaire et aussi sa faisabilité (s'il s'agit de préparation) en terme de moyens humains et matériels. Il vérifiera aussi les posologies, les interactions médicamenteuses etc.

Toujours sur le plan réglementaire la préparation des MRP doit être réalisée sous le contrôle d'un radiopharmacien dans une démarche qualité en respectant les règles de radioprotection et des bonnes pratiques de préparation hospitalière (BPP).

Le personnel affecté à la préparation des radiopharmaceutiques doit avoir suivi une formation particulière pour la manipulation des produits radioactifs avec une application rigoureuse des règles d'hygiène pour les préparations stériles et aussi le respect des règles de radioprotection.

Dans le but de protéger et l'environnement, les locaux où sont réalisées les préparations de MRP doivent être ventilés en dépression avec des renouvellements fréquentes de l'air, les murs doivent être renforcés en béton et doivent être revêtus d'une peinture lisse, imperméable et facilement décontaminable. Le revêtement du sol doit être remonté en plinthes avec les angles arrondis.

Les préparations doivent se faire dans des enceintes blindées avec une ventilation en dépression.

Le blindage de ces équipements doit être adapté aux activités, aux types et à l'énergie des rayonnements émis par les radionucléides utilisés.

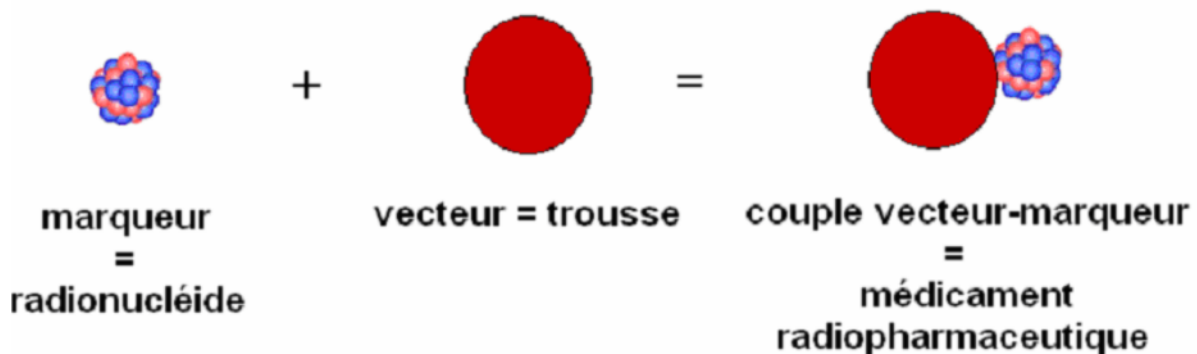
#### *b) le principe du marquage*

Le marquage consiste à la liaison du radionucléide avec une molécule appelée vecteur. Après le marquage on obtient un MRP.

Les molécules vectrices sont spécifiques d'un organe, d'une fonction ou d'un récepteur. Ils sont généralement commercialisés sous forme de trousse.

Les marqueurs sont tout radionucléide utilisé pour le marquage d'une molécule vectrice. On peut citer le  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ .

La liaison lors du marquage se fait soit par fixation soit par complexation



**Figure 14** : principe de marquage d'un médicament radiopharmaceutique

c) Cas des préparations au service médecine nucléaire de l'HIS

Le service de médecine nucléaire de l'HIS ne disposant pas encore de radiopharmacien, les préparations radiopharmaceutiques sont réalisées au laboratoire chaud par des manipulateurs en radiologie sous la supervision des médecins et des physiciennes nucléaires. Elles sont réalisées dans une enceinte blindée selon des protocoles décrits qui reprennent les principes de marquage décrits dans les RCP (Résumé des caractéristiques du Produits) de chaque trousse.



**Figure 15** ; Enceinte blindée du laboratoire chaud

Tout au long du processus de marquage des outils de gestion et de traçabilité sont remplis manuellement. Il s'agit principalement de la fiche de préparation (voir annexe **VIII**)

La fiche de préparation comporte plusieurs colonnes où doivent être mentionnées :

- La date et l'heure de la préparation
- Les informations sur le générateur utilisé
- L'activité éluee
- L'activité et le type de marquage (ostéocis<sup>®</sup>, DTPA...)
- Une colonne d'observations
- Le nom du technicien qui a réalisé la préparation

#### *d) L'étiquetage*

Une fois la préparation terminée on procède à l'étiquetage de la préparation. Cet étiquetage doit comprendre :

- le nom de la préparation et son numéro de lot
- l'activité et le volume de la préparation ;
- la date et l'heure de préparation ;
- les précautions d'emploi et de conservation ;
- le symbole signalant la présence de substances radioactives.

### **III.2.2.2. Le contrôle de qualité**

#### *a) Cadre réglementaire*

Les MRP nécessitent un certain nombre de contrôles avant leur utilisation. Ceci pour remplir pleinement le critère de médicaments. Ces contrôles ont pour but de s'assurer de la qualité du médicament préparé conformément aux recommandations AMM et RCP. Ces contrôles permettent entre autre de rechercher des impuretés radiochimiques ou radionucléidiques qui peuvent être à l'origine d'images de mauvaise qualité, de problème d'interprétation des images, d'inefficacité thérapeutique et d'irradiation supplémentaire inutile du patient.

Les contrôles de qualité des MRP s'effectuent aussi bien sur les éluât de générateurs que sur les préparations radiopharmaceutiques et doivent être réalisés conformément à des procédures validées. Ils sont effectués par le radiopharmacien lui-même ou des personnes sous sa supervision.

*b) Les différents types de contrôles qualité*

Les différents contrôles qualités peuvent être classés en quatre (4) grands groupes :

➤ *Les contrôles galéniques*

Ils concernent :

- La vérification de la couleur et l'aspect de la préparation : incolore, limpide, homogène, opalescent etc. La plupart des MRP sont incolores à l'exception de quelques-uns comme le Nanocis-Tc99m (marron), Ceretab-Tc99m (jaune). Un changement de couleur traduit une radiolyse de la préparation. L'intérêt de ce contrôle est de s'assurer qu'il n'y a pas eu inversion de préparation, qu'il n'y a pas une anormale de particules ou de morceaux de verre
- La vérification de la forme galénique : il s'agit de s'assurer que la forme de MRP livrée (cas des MRP prêts à l'emploi comme l'<sup>131</sup>I) est la forme demandée (solution ou gélule pour l'iode 131)

➤ *Les contrôles physiques*

Ils concernent :

- ***l'identification de l'isotope***, soit par mesure de sa période physique, soit par la détermination de la nature et de l'énergie des rayonnements émis par spectrométrie ;
- ***l'activité***, mesurée à l'aide d'un activimètre calibré
- ***la pureté radionucléidique (PRN)***. Pour un radionucléide donné, la PRN est le rapport exprimé en pourcentage (%) entre la radioactivité attribuable à ce radionucléide et la radioactivité totale de la préparation radiopharmaceutique (PRP). Ce rapport est entre 99 – 99,9% pour la majorité des PRP. Ces impuretés radionucléidiques peuvent altérer la qualité des images et entraîner

une irradiation non désirée du patient. La liste des impuretés radionucléidiques potentielles à considérer est donnée dans chaque monographie, avec les limites correspondantes

➤ *Les contrôles chimiques*

Ils concernent :

- La **mesure du pH** : le pH intervient dans la stabilité du produit. Un pH inadéquat témoigne d'une altération du marquage, d'une anomalie de conservation ou d'une contamination microbienne. La mesure du pH se fait à l'aide de papier pH.
- La **pureté chimique** : concerne généralement la recherche d'aluminium dans l'éluât de  $^{99m}\text{Tc}$ ;
- La **pureté radiochimique (PRC)** : C'est le rapport exprimé en pourcentage, de l'activité du radionucléide considéré, qui se trouve sous la forme indiquée, à l'activité totale de ce même radionucléide. Les différentes méthodes de détermination de la PRC sont : la chromatographie sur couche mince (CCM), chromatographie sur colonne d'extraction en phase solide type Sep pack® et la chromatographie liquide haute performance (HPLC). Les pourcentages normaux sont propres à chaque préparation (90-95% généralement)

➤ *Les contrôles biologiques*

Ils concernent ;

- Le contrôle de **stérilité** : c'est la recherche d'absence de croissance de microorganismes selon la pharmacopée européenne. C'est le test de remplissage aseptique qui est le plus souvent réalisé. Il s'agit de faire une filtration sur membrane et d'ensemencer dans une boîte de pétri. On peut faire également une incubation directe en tube.
- La recherche **d'endotoxines bactériennes** : les endotoxines bactériennes sont des lipopolysaccharides de haut poids moléculaire issus de la lyse des parois cellulaires de bactéries Gram (-). La technique utilisée est le LAL test (Lysat d'améboocytes de Limule). Il s'agit d'un test de gélification.

### *c) Cas des contrôles qualités au service de médecine nucléaire de l'HIS*

Compte tenu d'un certain nombre de contraintes, tous les contrôles de qualité des MRP ne sont pas réalisés au service de médecine nucléaire de l'HIS. Parmi ces contraintes on peut citer :

- Absence d'équipements ou insuffisance de matériel de contrôle qualité
- Absence de radiopharmacien etc.

Cependant jusqu'à une date récente certains contrôles comme le pH, la pureté radionucléidique et la pureté radiochimique étaient réalisées par les physiciennes nucléaires. Voir **annexe IX** fiche de contrôle qualité.

Des expressions de besoins en matériels et consommables ont été faites afin de reprendre ces contrôles qui contribuent à la sécurisation du médicament radiopharmaceutique.

#### **IV.2.2.3. La délivrance**

Une fois la préparation faite et les contrôles de qualité effectuée, on procède à la délivrance du MRP par constitution des doses individuelles. Les doses prescrites à chaque patient par les médecins nucléaires doivent lui être délivrées.

La fiche de délivrance des doses individuelles (voir **annexe X**) comporte :

- La date
- L'heure de préparation de la dose individuelle
- Le type de MRP et l'activité préparée conformément à l'ordonnance médicale
- Le nom du technicien

#### **IV.2.3. L'administration**

Après leur préparation et les contrôles qualité, les MRP sont étiquetés. Au service médecine nucléaire de l'HIS la salle d'injection est concomitante au laboratoire chaud pour des questions d'adaptation. Les MRP passent donc directement du labo à la salle d'injection conditionnés dans des protège-seringues et mis sur des plateaux. Les MRP devant être injectés dans des salles spécifiques ou

directement à la gamma-caméra selon les protocoles d'acquisition sont transportés dans des valisettes de transport plombées.

L'administration est ensuite réalisée par un infirmier qui doit préalablement vérifier l'identité du patient, contrôler les informations portées sur l'étiquette (nom du patient, nom du produit, activité...)

L'infirmier qui a réalisé l'administration doit ensuite remplir la fiche d'injection. La fiche d'injection comporte (voir **annexe XI**) :

- La date et l'heure d'administration
- Le nom et prénoms du patient
- Son poids
- Le nom du MRP
- L'activité administrée
- Le nom et prénom de l'infirmier

Dans le cas du  $^{18}\text{F}$ -FDG, l'administration est faite par un injecteur automatique.

## **IV.3. La gestion des déchets radioactifs**

### **IV.3.1. Cadre réglementaire**

L'utilisation des MRP générant des déchets radioactifs à tous les niveaux (préparation, contrôle qualité, administration...) il est impératif d'avoir un plan de gestion de ces déchets radioactifs afin de protéger aussi bien le personnel de médecine nucléaire, le patient et l'environnement. Ce plan de gestion permet, en fonction de la nature du déchet (solide, liquide, gazeux) et de la demi-vie du radionucléide utilisé, d'établir des conduites à tenir pour la mise en déchets et en cas de contamination radioactive.

Les déchets solides sont recueillis dans des poubelles plombées, identifiées avec le type de radioactivité qu'elles contiennent et stockés dans des locaux de décroissance. Un contrôle de la radioactivité est réalisé à l'aide d'un détecteur de radioactivité avant chaque rejet avec les déchets ordinaires. Les résultats de ces mesures sont reportés sur des fiches de rejets.



Les effluents liquides doivent être dirigés vers un système de cuves de décroissance, dont la vidange ne peut intervenir qu'après vérification de l'activité volumique des effluents qu'elles contiennent (l'activité volumique doit être inférieure à 7 Bq/L)

Les déchets gazeux sont piégés par un système de filtres et le rejet dans l'atmosphère n'est autorisé que si la radioactivité est inférieure à deux (2) fois le bruit de fond

Dans tous les cas quatre (4) principes généraux sont à observer en matière de gestion de déchets radioactifs. Il s'agit par ordre chronologique :

- Le tri et le conditionnement
- Le stockage pour décroissance
- Le contrôle de l'activité résiduelle
- L'élimination : enlever l'étiquette contenant le trèfle de la radioactivité avant l'élimination par la filière des déchets conventionnels

Un enregistrement de tous les résultats au moment du tri, du stockage et de l'évacuation doit être fait. Dans tous les cas les éliminations de déchets radioactifs doivent d'abord faire l'objet d'une demande à l'autorité compétente en radioprotection CNRP (Centre National de Radioprotection) au Maroc. L'enlèvement est ensuite fait après un contrôle certifié. Toutes les étapes de ce processus d'élimination sont consignées dans des registres ou informatiquement et présentées à l'autorité compétente de radioprotection en cas de contrôle.

#### **IV.3.2. Cas du service de médecine nucléaire de l'HIS**

La gestion des déchets au service de médecine nucléaire de l'HIS suit en générale les recommandations du cadre réglementaire. Il existe un plan de gestion des déchets dont la mise en œuvre est dirigée par les physiciens nucléaire du service. Voir en **annexe XII** une présentation schématique des modalités de gestion des déchets radioactifs. Les déchets solides sont d'abord triés en déchets radioactifs et non radioactifs et mis dans des poubelles séparés. Les déchets non radioactifs sont mis dans des poubelles ordinaires et les déchets radioactifs dans des poubelles plombées en fonction de leur période radioactive.

Sur le site où s'effectuent uniquement les activités diagnostiques la plupart des déchets générés sont des déchets solides et donc il n'y a que la gestion des déchets solides qui est pratiquée. Dans ce sens les déchets sont recueillis dans une poubelle plombée. Au remplissage le sac poubelle est enlevé puis entreposé dans la salle de décroissance qui est concomitante au labo chaud pour la décroissance.



**Figure 16** : poubelle plombée pour recueil des déchets solides de  $^{99m}\text{Tc}$

La gestion des déchets se fait manuellement et pour cela on utilise des fiches. Il y a d'abord la fiche de production des déchets radioactifs (voir **annexe XIII**). Elle comprend :

- La date de production
- Le type de radioélément avec les quantités prélevées et les quantités résiduelles

- La forme des déchets
- Le lieu de stockage des déchets
- La date de stockage dans la salle de déchets
- Le nom et la signature de l'opérateur qui a produit ces déchets

Les physiciennes nucléaires du service s'occupent de la gestion de ces déchets. L'élimination avec les déchets conventionnels de l'hôpital se fait après décroissance et après vérification de l'activité résiduelle qui doit être inférieure à 2 fois le bruit de fond et notification au CNRP.

Pour les activités thérapeutiques à l'INO, en plus des déchets solides il y a des effluents liquides générés. Il y a donc un local avec des cuves pour recueillir ces effluents liquides. Après décroissance ils sont éliminés après contrôle (activité volumique  $< 7\text{Bq/L}$ ).

## **V. DISCUSSION**

Pour mener ce travail nous avons choisi d'observer les pratiques et aussi d'interroger les personnes impliquées dans le circuit du médicament radiopharmaceutique à l'hôpital Ibn Sina. Il s'agit des secrétaires médicaux qui fixent les rendez-vous, les médecins nucléaires, le chef infirmier, le pharmacien du service de pharmacie, les physiciennes médicales ainsi que les manipulateurs et les infirmiers. Il ressort donc de cette étude que le circuit général suit les grandes lignes du circuit du médicament [4] avec cependant des insuffisances à certains niveaux.

### **V.1. Au niveau du circuit logistique**

Le service de pharmacie de l'HIS vient d'être impliqué il y a moins d'une année dans la gestion des MRP. C'est depuis lors que ce service gère en collaboration avec le service de médecine nucléaire gère le circuit logistique du MRP. Cela a permis de maîtriser les commandes car une partie de ce circuit est informatisée. Toute chose qui a permis de minimiser et/ou d'éviter les ruptures et les péremptions.

### **V.2. Au niveau du circuit clinique**

Tous les services de médecine nucléaire ne disposent pas de radiopharmacien y compris certains services européens, puisqu'en routine ce sont des MRP type 1 qui peuvent être gérés localement par les techniciens. Le circuit clinique du service de médecine nucléaire quoiqu'il essaie de répondre aux exigences, mériterait un professionnel en radiopharmacie surtout dans sa partie dispensation.

En effet, vu le nombre croissant de MRP utilisés en routine et les MRP en théranostic, les recommandations actuelles tendent à une démarche qualité où le rôle du radiopharmacien est primordial.

A noter cependant que les deux (2) autres parties de ce circuit clinique sont bien gérées par des professionnels du domaine. A savoir la prescription par des médecins nucléaires et l'administrées par des infirmiers formés à l'administration des MRP.

L'absence donc de ce maillon du circuit entraine donc des insuffisances au niveau de la dispensation (préparation, contrôle qualité et délivrance) qu'il est souhaitable de régler afin d'assurer une sécurisation optimale du circuit du médicament radiopharmaceutique.

### **V.3. Propositions d'éléments d'amélioration du circuit du médicament radiopharmaceutique**

#### **V.3.1. Amélioration des ressources humaines**

Les ressources humaines déjà présentes mènent un travail formidable mais elles ont besoin d'être renforcées pour améliorer davantage les résultats de ce travail. Dans ce sens, même si la réglementation nationale au Maroc n'exige pas pour le moment la présence d'un radiopharmacien dans les services de médecine nucléaire contrairement à certains pays comme la France. La présence d'un pharmacien spécialiste en radioéléments serait un atout majeur dans la sécurisation du circuit et la gestion du médicament radiopharmaceutique. Et permettrait d'améliorer considérablement :

- La gestion et les commandes de MRP
- La préparation et les contrôles qualité des MRP surtout pour certains marquages spécifiques
- La délivrance des MRP
- L'élaboration du dossier pharmaceutique en cas d'essais cliniques ainsi que de leur suivi

La création du Master de radiopharmacie à la faculté de médecine et de pharmacie de l'Université Mohammed V de Rabat est une opportunité pour le service de disposer d'un radiopharmacien à plus ou moins court terme.

### **V.3.2. Amélioration des équipements et des pratiques**

L'amélioration des équipements et des pratiques est un point très important dans la recherche de la qualité dans le service. Ainsi la mise à disposition d'équipements (exemple d'un radiochromatographe) et de réactifs et consommables pour le contrôle qualité serait d'un grand apport dans l'amélioration de la qualité des MRP et ainsi dans leur sécurité. Au cours de notre étude, nous avons été informés qu'un radiochromatographe était en cours de commande.

Les radiochromatographes sont des outils parfaitement adaptés à la lecture des plaques de CCM (Chromatographie couche mince). Ils permettent l'obtention de radiochromatogrammes, qui sont des tracés informant sur la pureté radiochimique de la préparation.

A cet effet le service devrait disposer continuellement de cet équipement qui reste le gage de la sécurité du patient.

### **V.3.3. Amélioration des infrastructures**

Comme rappelé au chapitre des infrastructures, les locaux dédiés à la préparation doivent répondre aux exigences des BPP relatifs aux MRP et des médicaments stériles. Ainsi nous préconisons l'amélioration de la zone à atmosphère contrôlée dans le service. Cette zone abritera le laboratoire chaud permettant une préparation sécurisée dans les règles des BPP.

En effet les préparations de MRP doivent répondre aux critères de qualité radiochimique mais aussi, comme tout médicament injectable, aux critères de qualité microbiologique.

Les produits radiopharmaceutiques injectables doivent être stériles (monographies relatives aux médicaments injectables et aux MRP, *Pharmacopée Européenne, IXème édition*). Ils doivent donc être préparés selon les recommandations de réalisation des préparations édictées par les Bonnes Pratiques de Préparations dans des zones à atmosphère contrôlée.

En plus de cela un local équipé doit être dédié aux contrôles qualité des radiopharmaceutiques permettant de mener à bien ces contrôles.

Ces améliorations concernant les infrastructures trouveront sûrement une solution dans le projet du nouvel hôpital Ibn Sina qui nous en sommes sûr intégrera toutes les exigences infrastructurelles d'un service de médecine nucléaire moderne.

#### **V.3.4. Informatisation du circuit du MRP**

L'informatisation est une démarche indispensable à la sécurisation du circuit du médicament en raison des possibilités offertes : automatisation, lisibilité des prescriptions, absence de recopie, amélioration du respect des procédures, lisibilité des prescriptions, amélioration de la traçabilité et diminution des risques (édition d'étiquettes). Cette informatisation n'est cependant pas suffisante à elle-seule pour sécuriser de façon efficiente le circuit du médicament, c'est pourquoi elle doit se faire de manière intégrée et globale, en s'appuyant sur le système qualité existant.

L'informatisation du circuit du médicament radiopharmaceutique permettra :

- Une meilleure efficacité dans le traitement de l'information concernant le médicament radiopharmaceutique entraînant un gain de productivité par la mise à disposition de protocoles opératoires prédéfinis
- Une meilleure gestion des dépenses de médicaments
- Une réduction du risque d'incidents et d'erreurs de la prescription à l'administration du MRP entraînant un gain économique lié à une meilleure qualité des soins
- Une meilleure gestion des déchets radioactifs etc.

Des logiciels déjà prêts existent sur le marché intégrant toutes les activités de la médecine nucléaire (Prescription et Rendez-vous, informations patient radiopharmacie).

## CONCLUSION

Le circuit du médicament radiopharmaceutique est un processus complexe mobilisant de différentes catégories de professionnels de santé.

La maîtrise de la qualité et la sécurisation de ce circuit permet une bonne prise en charge médicamenteuse et minimisent les risques d'erreurs médicamenteuses et d'irradiation inutile aussi bien du patient que des professionnels de santé impliqués dans cette prise en charge médicamenteuse.

L'étude de ce circuit du MRP à l'hôpital Ibn Sina dans ce travail a permis de cibler des points à améliorer et de proposer des actions correctives afin d'augmenter et d'optimiser la qualité de la prise en charge médicamenteuse des patients.

A l'hôpital Ibn Sina la radiopharmacie n'a pas connu une évolution concomitante avec la médecine nucléaire due notamment à l'absence d'un spécialiste du domaine. d'où l'existence de ces quelques imperfections.

De plus l'informatisation qui apporte beaucoup de solutions d'amélioration dans ce domaine n'est pas encore effective mais elle s'inscrit à court ou moyen terme avec le projet du nouvel hôpital Ibn Sina. De plus le début de la formation des radiopharmaciens à la faculté de médecine et de pharmacie de l'Université Mohammed V de Rabat offre une solution pour l'arrivée et l'intégration de radiopharmaciens dans cette équipe de médecine nucléaire qui fait déjà un excellent travail. Ces radiopharmaciens conformément à leur mission pourront mettre en place l'organisation requise pour la préparation des médicaments radiopharmaceutiques selon les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) ainsi que l'organisation requise pour les contrôles et veiller aussi à la formation du personnel placé sous son autorité technique.

Toutes ces solutions, combinées avec ce qui se fait déjà, rendront le circuit du MRP plus sécurisé et de qualité accrue permettant l'amélioration de la prise en charge médicamenteuse des patients au service de médecine nucléaire de l'hôpital Ibn Sina. La nécessité de disposer régulièrement de matériel de contrôle de qualité adapté aux radiopharmaceutiques et d'un radiopharmacien responsable est une priorité continuellement exprimée par le chef de service et qui tarde à se concrétiser. Celle-ci reste le gage de la sécurité du patient.



En conclusion, il est temps et comme devrait l'exiger incessamment la loi, il devient important d'intégrer un radiopharmacien dans tout service de médecine nucléaire.

## BIBLIOGRAPHIE

1. **M.-H. Cubaynes, D. Noury, M. Dahan, et E. Falip**, « Le circuit du médicament à l'hôpital- Inspection générale des affaires sociales », Inspection générale des affaires sociales, tome I, mai 2011.  
Consulté sur <https://www.sofia.medicalistes.fr> page consulté le 18/04/2021
2. **Direction Générale de l'Offre de Soins**, « Qualité de la prise en charge médicamenteuse : outils pour les établissements de santé (DGOS) », février 2012.  
Consulté sur <https://www.solidarites-santé.gouv.fr> page consulté le 18/04/2021
3. **Haute Autorité de Santé (HAS)**, « Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments. » mai 2013.  
<https://www.has-santé.fr> page consulté le 19/04/2021
4. **Haute Autorité de Santé (HAS)- Service de l'accréditation**, « Organisation du circuit du médicament en établissement de santé. » 2005.  
<https://www.has-santé.fr> page consulté le 19/04/2021
5. **Livre Blanc de la médecine nucléaire**. Consulté et téléchargé sur <https://www.sfmn.org> le 21/04/2021
6. **Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992** modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament.  
Consulté sur <https://www.legifrance.gouv.fr> le 20/04/2021
7. **Dahir n°1-06-151 du 30 chaoual 1427** (22 novembre 2006) portant promulgation de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie

8. **Richard P. Baum, Harshad R. Kulkarni, Christiane Schuchardt, Aviral Singh, Martina Wirtz, Stefan Wiessalla, MargretSchottelius, Dirk Mueller, Ingo Klette, Hans-Jürgen Wester.** Lutetium-177 PSMA Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. Journal of Nuclear Medicine, published on January 21, 2016 as doi:10.2967/jnumed.115.168443
  
9. <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/scintigraphie/16012>>  
(Page consultée le 29/04/2021) : Définition de scintigraphie
  
10. **Société Française de Médecine nucléaire (SFMN).** La recherche du ganglion sentinelle. [www.sfmn.org](http://www.sfmn.org) Page consulté le 10/05/2021
  
11. **Institut national du Cancer.** République française. Le cancer du sein : exérèse du ganglion sentinelle. [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr) (page consulté le 10/05/2021)
  
12. **Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN).** *Définition de la radiothérapie interne vectorisée* [en ligne]. In : site de l'ASN - lexique.  
Disponible sur : <<http://www.asn.fr>> (page consultée le 29/04/2021)
  
13. **EANM** - Dosage calculator  
Disponible sur <http://www.eanm.org> (page consulté le 28/04/2021)
  
14. **Dossier du CHNIM.** Médicaments radiopharmaceutiques : utilisation pratique  
2<sup>ème</sup> édition. Novembre-décembre 2005, XXVI, 4-5.
  
15. **Dumont A, Rizzo-padoin N, Jourdain JR, Schermann JM.** Exercice de la radiopharmacie : spécificités et particularités. Journal de pharmacie clinique. Vol.19. P.137-142. 2000.

16. **Desuzingues D.** Les radiopharmaceutiques et la radiopharmacie : aspects réglementaires et techniques. Mémoire de l'école nationale de santé publique – section Pharmacien inspecteur de santé publique. P2-32. 2000.
17. **Pharmacopée Européenne**, Ed 2017. Monographie spécifiques
18. **Peyronneyt D.** Sécurisation du circuit du médicament radiopharmaceutique : application au CHU de Caren. Mémoire de DES de pharmacie hospitalière et des collectivités. 2008
19. **François Letréguilly M.** Évaluation des pratiques professionnelles en radiopharmacie au CRLCC Oscar Lambret de Lille. Mémoire de DES de pharmacie hospitalière et des collectivités. 2015
20. **Jeany Potdevin-Verdier.** Evaluation des pratiques professionnelles en radiopharmacie et amélioration de la sécurité du médicament radiopharmaceutique au CHR de Metz-Thionville. Sciences pharmaceutiques. 2013. hal-01732488

# ANNEXES

## ANNEXE I : la liste des MRP pour le marché en cours

Produit che d: Gen + MIBG + iode  
Trousse froide : \_\_\_\_\_

Annexe 1

### Bordereau des prix

M95/20 ACHAT DES PRODUITS IN VIVO DESTINES A LHOPITAL IBN SINA RELEVANT DU CHUIS

N° Lot	N° Art	Désignation	UNITE	QTE MIN	QTE MAX	P.U. EN DH (HT)	TVA(%)	PRIX TOTAL MIN EN DH (HT)	PRIX TOTAL MAX EN DH (HT)
1	1	GENERATEUR DU TECHNETIUM 99m 16 GBq CALIBRE AU MOINS A 450mCi. PROPOSE POLTECHNET. POLOGNE. PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES A USAGE DIAGNOSTIQUE. POLATOM	mCi	40	52	12 950,00	7	518 000,00	673 400,00
3	1	RADIOPHARMACEUTIQUE POUR LA SCINTIGRAPHIE RENALE TYPE : ACIDE DIMERCAPTO-2,3 SUCCINIQUE DMSA. PROPOSE. POLTECHDMSA. POLOGNE. PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES A USAGE DIAGNOSTIQUE. POLATOM	FLACON	40	50	270,00	7	10 800,00	13 500,00
4	1	RADIOPHARMACEUTIQUE POUR LA SCINTIGRAPHIE RENALE TYPE : ACIDE DIETHYLENE TRIAMINO PENTACETIQUE (DTPA). PROPOSE. POLTECHDRPA. POLOGNE. PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES A USAGE DIAGNOSTIQUE. POLATOM	FLACON	50	60	220,00	7	11 000,00	13 200,00
5	1	RADIOPHARMACEUTIQUE POUR LA SCINTIGRAPHIE DE PERFUSSION DU MYOCARDE ET LA SCINTIGRAPHIE DES PARATHYROIDES TYPE METHOXY ISOBUTYL ISONITRIL (MIBI). PROPOSE. POLTECHMIBI. POLOGNE. PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES A USAGE DIAGNOSTIQUE. POLATOM	FLACON	60	70	795,00	7	47 700,00	55 650,00
6	1	RADIOPHARMACEUTIQUE POUR LA LYMPHOGRAPHIE ISOTOPIQUE TYPE NANOCOLLOIDES. PROPOSE. NANOTOP. ALLEMAGNE. PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES A USAGE DIAGNOSTIQUE. ROTOP	FLACON	10	15	1 000,00	7	10 000,00	15 000,00
7	1	RADIOPHARMACEUTIQUE POUR LA SCINTIGRAPHIE PULMONAIRE DE PERFUSSION TYPE MACROAGREGATS D'ALBUMINE. PROPOSE. ROTOPHA MICROSPHERES B20. ALLEMAGNE. PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES A USAGE DIAGNOSTIQUE. ROTOP	FLACON	35	45	550,00	7	19 250,00	24 750,00
8	1	RADIOPHARMACEUTIQUE POUR LA SCINTIGRAPHIE DES RECEPTEURS DE LA SOMATOSTATINE TYPE OCTROLOIDE A MARQUER AU 99m Tc. PROPOSE. 99m Tc. POLTECHDTPA. POLOGNE. PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES A USAGE DIAGNOSTIQUE. POLATOM	FLACON	2	4	9 500,00	7	19 500,00	38 000,00
9	1	RADIOPHARMACEUTIQUE POUR LA SCINTIGRAPHIE CEREBRALE DE PERFUSSION TYPE HEXA METHYL PROPYLENE / MINE OXIME (HMPAO). PROPOSE. NEUROSCAN. ALLEMAGNE. PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES A USAGE DIAGNOSTIQUE. ROTOP	FLACON	5	10	1 300,00	7	6 500,00	13 000,00
10	1	RADIOPHARMACEUTIQUE POUR LA SCINTIGRAPHIE CAVITAIRE CARDIAQUE "VENTRICULOGRAPHIE ISOTOPIQUE TYPE PYROPHOSPHATE D'ETAIN". PROPOSE. POLTECHRBC. POLOGNE. PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES A USAGE DIAGNOSTIQUE. POLATOM	FLACON	5	10	280,00	7	1 400,00	2 800,00
11	1	RADIOPHARMACEUTIQUE DIAGNOSTIQUE META IODO BENZYL GUANIDIQUE MIBG 46,25 MBq (1,25 mCi) (PHEOCHROMOCYTOME, NEUROBLASTOME, PARANGLIOME...). PROPOSE. META-IODOBENZYL GUANIDINE-131I (MIBG-131I) FOR DIAGNOSTIC USE. POLOGNE. PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES A USAGE DIAGNOSTIQUE. POLATOM	mCi	3	4	4 500,00	7	13 500,00	18 000,00
14	1	RADIOPHARMACEUTIQUE POUR LA SCINTIGRAPHIE RENALE PEDIATRIQUE TYPE ETHYLENE DI CYSTEINE. PROPOSE. NEPHROMAG 0,2mg. ALLEMAGNE. PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES A USAGE DIAGNOSTIQUE. ROTOP	FLACON	20	25	900,00	7	18 000,00	22 500,00

TOTAL HT	675 150,00	889 800,00
TVA	27 280,50	47 280,00
TOTAL TTC	722 410,50	952 086,00

+ osteosis (RIM) 250

+ iode 131 (Cuester) 40 (charge radi)

CYCLOPHARMA SA  
84, Lot. Oulad Saleh  
CR. Oulad Saleh - Nouaceur  
IF: 3335125 - Patente: 32020325  
N° : 007

Hôpital

CS Scanné avec CamScanner

**ANNEXE II : Fiche de commande**

Royaume du Maroc  
 MINISTRE DE LA SANTE  
 CENTRE HOSPITALO-UNIVER



*Annexe II*  
*EMUJGE'*

Fiche de Commande N° CF HIS004623

Fournisseur : CYCLOPHARMA

Marché/Convention M95/20

Date de piece : 26/01/2021

Exercice 2021

Adresse :

Telephone :

Fax :

Objet commande

Quantité Minimale

Lot	Art	Article	Désignation	Unite com.	Qté com.
11	1	PHA-RIV1037	RADIOPHARMACEUTIQUE DIAGNOSTIQUE META IODO BENZYL GUANIDIQUE MIBG 46.25 MBq (1,25 mCi) (PHEOCHROMOCYTOME, NEUROBLASTOME, PARAGANGLIOME ). PROPOSE META-IODOBENZYLGUANIDINE-131 (MIBG-131) FORDIAGNOSTIC USE. POLOGNE. PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES A USAGE DIAGNOSTIQUE. POLATOM .mCi	mCi	2

PRODUIT A LIVRER EN CONFORMITE AVEC LES CLAUSES DU MARCHE/CONVENTION, NOTAMMENT EN CE QUI CONCERNE LE DELAI DE LIVRAISON ET LA DUREE DE VALIDITE A LA LIVRAISON .

SCE DEMANDEUR

SOCIETE CYCLOPHARMA

LE MEDECIN-CHEF

*Mme AIT EL CADI Mina*  
 Responsable de la Pharmacie  
 Hôpital Ibn Sina

**CYCLOPHARMA SA**  
 84, Lot Oulad Saleh  
 CR Oulad Saleh, Nouaceur  
 IF: 3335125 - Patente: 32020325  
 Le 28/01/2021

**Pr. Abdelmalek HRORA**  
 Directeur de l'Hôpital  
 Ibn Sina

**ANNEXE 3 : Accusé-réception de fax**

ANNEXE III

## Fax Send Image

Page 1

Date & Time : 28-JAN-2021 11:05 THU  
 Model Name : SF-760 Series  
 Machine Serial Number : Z765BBKD3B05KD

No	Name/Number	Start Time	Time	Mode	Page	Result
633	0520301191	28-01 11:04	00 34"	ECM	001/001	OK

Royaume du Maroc  
 MINISTRE DE LA SANTE  
 CENTRE HOSPITALO-UNIVER

FC 4623  
 PM 6910  
 28/01/2021

Fiche de Commande N° CF HIS004623

Fournisseur : CYCLOPHARMA  
 Marché/Convention : M95/20 Date de pièce : 26/01/2021  
 Exercice : 2021  
 Adresse : \_\_\_\_\_  
 Téléphone : \_\_\_\_\_ Fax : \_\_\_\_\_  
 Objet commande : \_\_\_\_\_ Quantité Minimale : \_\_\_\_\_

Lot	Art	Article	Désignation	Unité com.	Qté com.
		PHA-RIV1037	RADIOPHARMACEUTIQUE DIAGNOSTIQUE META 1090 BENZYL GUANIDIQUE MIBG 46.25 MBq (1.25 mCi) (PHÉCHROMOCYTOME, NEUROBLASTOME, PARAGANGLIOME...) PROPOSE META-IODOBENZYLGUANIDINE-131I(MIBG-131I)FOR DIAGNOSTIC USE. POLOONE. PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES A USAGE DIAGNOSTIQUE. POLATOM. mCi	mCi	2

PRODUIT A LIVRER EN CONFORMITE AVEC LES CLAUSES DU MARCHÉ/CONVENTION, NOTAMMENT EN CE QUI CONCERNE LE DELAI DE LIVRAISON ET LA DUREE DE VALIDITE A LA LIVRAISON

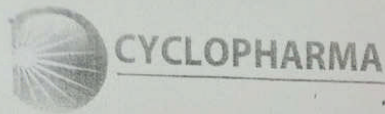
SCE DEMANDEUR

*Mme. ABEEL CADI MILIS*  
 Responsable de la Pharmacie  
 Hôpital Ibn Sina

SOCIÉTÉ CYCLOPHARMA

LE MEDECIN CHEF

**ANNEXE IV : Bon de livraison**



ANNEXE IV

**Centre Hospitalier Ibn Sina  
Rue Mfadel Cherkaoui  
RABAT**

Référence: MARCHE 95/2020 ISSU DE L'AO N°20/2020

Objet: ACHAT DES PRODUITS IN VIVO DESTINES A L'HÔPITAL IBN SINA RELEVANT DU CHU

**BON DE LIVRAISON: L90210083  
Référence client: CF HIS004623**

Date le livraison: 08/02/2021

N°	DESIGNATIONS	UNITE DE MESURE	Quantité livrée	Date de Péréemption	N° Lot de Fabrication
11	RADIOPHARMEUTIQUE DIAGNOSTIQUE META IODO BENZYL GUANIDIQUE MIBG 46,25 MBq (1,25 mCi) (PHEOCHROMOCYTOME, NEUROBLASTOME, PARAGANGLIOME...) Propose: Meta-Iodobenzylguanidine-131I (MIBG-131I) for diagnostic use. Pologne. Produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique. POLATOM. mCi	mCi	2	10/02/2021	006/22

Cachet et signature CYCLOPHARMA

Cachet et signature CLIENT

**CYCLOPHARMA**  
34 Lot Oulad Salen  
CR Oulad Salen Nordceur  
3305125 - Patente

Reçu le 08-02-21  
à 9 h 45

**SECRET**  
HÔPITAL IBN SINA  
SERVICE PHARMACIE



# ANNEXE V : Bon de réception

المركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا

Annexe V

DCHIS DAL /  
GS / FIC -002  
Version 02

## BON DE RECEPTION

BR HIS006910

Exercice : 2021

Reference de commande : CF HIS004623

Fournisseur : CYCLOPHARMA			Marché n° : M95/20	Quantité Minimale	Bon de livraison n° : L90210083	Lieu de livraison HIS-PHA		
N° Lot	N° Art	Code Article	Désignation des articles		Unite	Qté livrée	Qté acceptée	Observation
11	1	PHA-RIV1037	RADIOPHARMACEUTIQUE DIAGNOSTIQUE META IODO BENZYL GUANIDIQUE MIBG 46.25 MBq (1.25 mCi) (PHEOCHROMOCYTOME, NEUROBLASTOME, PARAGANGLIOME, ) PROPOSE META IODOBENZYL GUANIDINE-131I MIBG-131I (FOR DIAGNOSTIC USE, POLOGNE, PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES A USAGE DIAGNOSTIQUE, POLATOM, MO)		mCi	2	2	

SERVICE DE PHARMACIE

LIVRAISON REÇUE CONFORME

(En deux exemplaires)


Le 08/02/2021

Réceptionnaire	Conformité	Gestion de stock/Pharmacie/Laborat	Ordonnateur / Sous Ordonnateur
Date: 08/02/2021 Dr. ELHARRASSI HOPIT. SAFAA SERVICE DE PHARMACIE	Date: 08/02/2021 Dr. JAZOULI Pharmacienne CHU Ibn Sina Rabat-Sale	Date: 15/03/2021	Pr. Abdelmalek HROU Directeur Ibn Sina

**ANNEXE VI : Fiche de prescription de scintigraphie osseuse**

annexe VI

ROYAUME DU MAROC  
\*\*\*\*\*  
MINISTÈRE DE LA SANTÉ  
\*\*\*\*\*  
CENTRE HOSPITALIER IBN  
SINA



المركز الاستشفائي ابن سينا  
Centre Hospitalier Ibn Sina

**SERVICE DE MEDECINE NUCLEAIRE  
HOPITAL IBN SINA**

Rabat le :

### Scintigraphie osseuse

Nom : Prénom :	Code d'entrée :
Age : Poids :	Traceur : HMDP-Tc99m Activité injectée : Lieu d'injection : Heure : Acquisition en temps : précoce <span style="float: right;">tardive</span>

Indication : bilan d'extension   
 bilan de contrôle   
 bilan d'évaluation

Chirurgie : oui  date : / / non   
 Radiothérapie : oui  DDS : non   
 Chimiothérapie : oui  DDC : non   
 Contre indication : oui  non   
 DDR :  
 Allaitement : oui  non   
 Douleur osseuse : oui  non   
 Traumatisme : oui  non   
 Fracture : oui  non

---

Acquisition : Statique  Dynamique

Région du corps :  
 Délai d'acquisition :  
 Incidences : ANT POST Profil Oblique

**Médecin**

---

Hôpital Ibn Sina - Souissi - Rabat      Tél : 037.67.28.71 à 76 - Fax : 037.67.30.19

# ANNEXE VII : Fiche de demande d'exploration TEP-TDM au <sup>18</sup>F-FDG

Date : .....

Patient : Externe  Hospitalisé

Centre Hospitalier IBN-SINA  
Hôpital Ibn Sina  
Service de Médecine Nucléaire

Établissement.....  
N°Dossier.....  
Service .....

### MANDE D'EXPLORATION TEP – TDM AU 18-FDG (PETSCAN)

A adresser directement au Service de Médecine Nucléaire

**Recommandations :**

- Le jour de l'examen : le patient doit être à jeun depuis au moins **6 heures** (pas de perfusion de glucose) et **muni de son dossier.**
- **Examen contre indiqué en cas de grossesse. En cas de retard de règles, un taux de BETA H négatif est indispensable pour le RDV**
- **Si COVID + DATE :** **VACCIN ANTI COVID: date et Lieu d injection**

**Chef de service**  
Pr N Ben Rais  
Aouad

**Infirmier chef :**  
Mr Khodari Mustapha

**Enseignants**  
Pr Ben Rais Nouzha  
Pr. Gaoui Malika  
Pr. Ghfir Imad  
Pr. Guerrouj Hasna

**Médecins spécialistes**  
Dr. Rahali Jamila  
Dr. Berrehou Fatima  
Dr. Boumaaza Ouafae  
Dr. Fellah Siham

**Personnes de contact :**

**Infirmier**  
Chef : 0661980609  
0661295844  
Secrétariat : 0660725439

**Avis du comité PET SCAN**

**Visa du BAF**

Médecin Prescripteur : ..... Cachet du médecin prescripteur  
Tel..... E-mail.....

Patient Nom/Prénom.....  
CIN..... Date de naissance..... Poids : .....Kg – Taille.....cm  
Adresse/Ville..... Tel.....

**MOTIF DE LA DEMANDE :** **INDICATIONS TEP :**

Localisation tumorale.....  Bilan d'extension initial  
Histologie.....  Suspicion de Récidive  
 Evaluation de la réponse thérapeutique  
 Autres

**PRECISER LES TRAITEMENTS, EXPLORATIONS OU ANTECEDENTS**

Chirurgie : Non  Oui  Date du dernier acte.....  
Chimiothérapie : Non  Oui  Date de dernière Cure.....  
Facteurs de croissance Non  Oui  Date de dernière administration.....  
Radiothérapie : Non  Oui  Date de dernière Cure.....  
Marqueurs tumoraux : Non  Oui  Valeurs : (dates).....  
TDM Non  Oui  IRM Non  Oui   
Non  Oui  Endoscopie- Non  Oui

**COVID 19 : Date Vaccin :Lieu d injection /date**

Autres explorations.....

Diabète (préciser le type) : Non  Oui  Infection : Non  Oui   
et, ou inflammation : Non  Oui

Metformine : Non  Oui  Contraception : Non  Oui

Corticothérapie récente : Non  Oui  Autres ATCD (HTA.. Non  Oui

Pathologie uro-néphrologique : Non  Oui  Autres : Non  Oui

Traitement en cours : Non  Oui

Allaitement : .....

Date des dernières règles .....

RDV (Jour et Heure).....

**PROTOCOLE (PARTIE RESERVEE AU MEDECIN NUCLEAIRE)**

Glycémie	Heure et Lieu d'injection	Activité MBq	Heure TEP	Prémédication

**PARAMETRES D'ACQUISITION**

Acquisition (min/pas)..... TDM : .....KV/.....mAs  
Coupe (mm)..... PDL (mGy.cm).....  
Acquisitions supplémentaires.....

**ANNEXE VIII : Fiche de préparation**

Date et heure de préparation	Générateur du	Dose éluee	Marquage				Observation	Nom du technicien
			Nom et dose	Nom et dose	Nom et dose	Nom et dose		



**ANNEXE X : Fiche de préparation de doses individuelles**

**Préparation des doses individuelles**

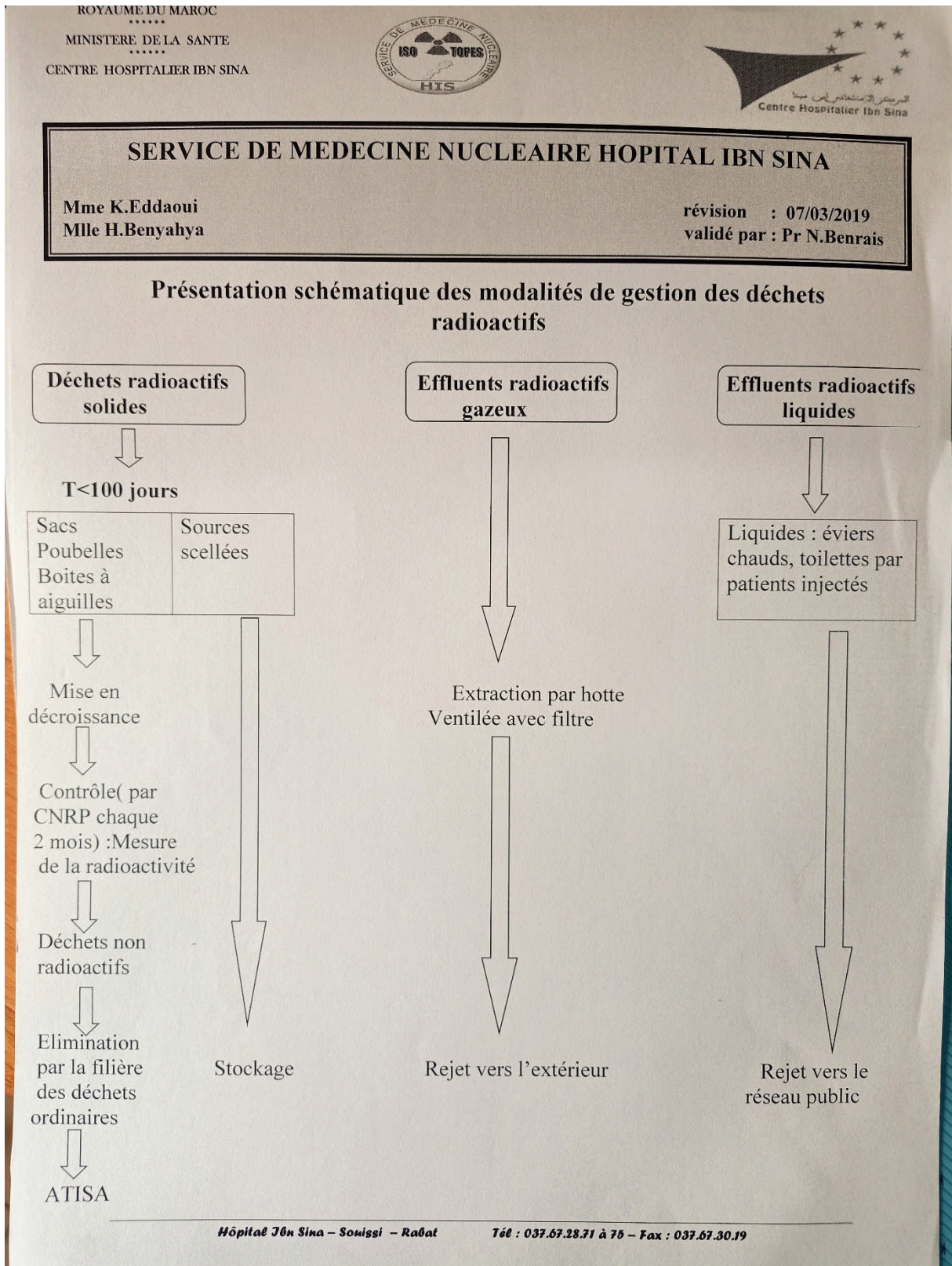
Date : 02/06/2021

Technicien : ASOAG

heure	MDP	Thyroïde	DMSA	DTPA	MIBI <sub>para</sub>	Nanocis	MIBI <sub>cœur</sub>	pulmocis
09:30	20 µCi			3,2 µCi				4 µCi
09:40	20 µCi			1,2 µCi				4 µCi
09:50	20 µCi			5 µCi				
10:00	14 µCi			1,4 µCi				
10:10	17 µCi							
10:20	19 µCi							
10:30	20 µCi							
10:40	21 µCi							
10:50	22 µCi							
11:00	20 µCi							
11:10	20 µCi							





**ANNEXE XII : Modalité de gestion des déchets**





### ANNEXE XIII : Fiche de production de déchets

ROYAUME DU MAROC  
\*\*\*\*\*  
MINISTÈRE DE LA SANTÉ  
\*\*\*\*\*  
CENTRE HOSPITALIER IBN SINA



Mme K.Eddaoui  
Mlle H.Benyahya

SERVICE DE MEDECINE NUCLEAIRE  
HOPITAL IBN SINA

date de révision: 01/06/2019  
Validé par Pr. N.Ben rais

#### Fiche de production et d'entreposage des déchets

Date de production	isotope	Quantité prélevée	Quantité résiduelle	Forme des déchets	Lieu de stockage	Date de stockage dans la salle de décroissance	opérateur

Hôpital Ibn Sina - Souissi - Rabat      Tél : 037.67.28.71 à 76 - Fax : 037.67.30.19