



Année : 2022

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



Mémoire n° : 58

**CONTROLE DE QUALITE DES MEDICAMENTS
RADIOPHARMACEUTIQUES : APPLICATION AU SESTAMIBI
MARQUE AU TECHNETIUM 99 METASTABLE**

MEMOIRE

Présenté et soutenu publiquement le : 14/07/2022

Par :

Monsieur SANI IDDI Ibrahim

Né le 31 Mars 1990 à Niamey (NIGER)

Pour l'obtention du Diplôme de

MASTER Spécialisé en Sciences Radiopharmaceutiques

(Réalisé par alternance entre la FMFR et CNESTEN avec le support de l'AIEA)

Mots clés : radiopharmaceutiques, médecine nucléaire, contrôle qualité, ^{99m}Tc -sestamibi, radiopharmacien.

MEMBRES DU JURY :

Mme N. BEN RAIS

Professeur de Biophysique et Médecine Nucléaire

PRESIDENT

Mr I. GHFIR

Professeur de Biophysique et Médecine Nucléaire

RAPPORTEUR

Mr K. TALSMAT

Radiophysicien au CNESTEN

JUGE

DEDICACE

Ce travail est dédié à ma sœur SANI IDDI Rabi rappelée à DIEU le 08 Aout 2021, alors que j'étais en formation pour ce Master, et à des milliers de kilomètres de toi. La dernière fois que je t'ai vu, tu me raccompagnais à l'aéroport avec celui qui devrait être ton époux mais Dieu en a décidé autrement.

Nous avons tous été abattu d'apprendre cette triste nouvelle (Parents, Amis et connaissances).

Pourtant, tu étais destinée à une carrière brillante en médecine, car tu étais étudiante en 6^e année de médecine et que ton mariage était prévu un mois plus tard. Aussi tu étais très engagé en scoutisme où tu as participé à beaucoup de rencontres internationales à travers le monde. Mais personne ne va au-delà de son heure sur cette terre.

De DIEU nous venons et vers Lui nous retournerons. Toute âme goûtera la mort.

Continue de reposer en paix sous La Miséricorde du Tout Puissant. Nos prières ne s'arrêteront que quand notre heure sur cette terre s'achèvera.

Je tiens aussi à exprimer toute ma gratitude à mes parents, qui ont été, et qui seront toujours là pour moi jusqu'à leur dernier souffle. Je vous aime tellement Sani IDDI et Mariama ABDOULAYE.

Je dédie aussi ce travail à mon épouse Hadiza et ma petite fille Amel de 4 ans que j'ai laissé seule durant 2 ans. Ce fut dur pour tout un chacun d'entre nous.

Et à mon frère Ayuba et ma sœur Hannatou, eux aussi abattus par le décès de notre sœur : ce fut un long chemin parcouru, qui nous unira encore plus malgré les coups durs de la vie.

Mes oncles et tantes

Mes cousins et cousines

Mes neveux et nièces

Puisse ce travail soit un souvenir

Merci Infiniment

Ibrahim

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 (FMPR) pour son assistance tout le long du déroulement de cette formation.

A Madame le professeur Nouzha BEN RAIS, chef de service de médecine nucléaire de l'HIS, notre grand maître qui nous a rempli de savoir par ses enseignements de qualité. Merci pour votre disponibilité, votre patience et votre support.

A Monsieur le professeur Imad GHFIR, professeur des enseignements en Biophysique et Médecine Nucléaire au service de Médecine Nucléaire de l'Hôpital Ibn Sina, qui a accepté de diriger ce travail. Mes sincères remerciements, pour votre disponibilité, votre patience, votre professionnalisme et pour tout votre soutien.

A Madame le Docteur Naoual BENTALEB, Pharmacien responsable au CNESTEN et superviseur de ce master, qui a permis d'accueillir ce master au Maroc avec le support de l'AIEA.

Au CNESTEN, par son Directeur Général et à l'ensemble du personnel, pour le plateau technique mis à notre disposition.

A l'équipe du service de médecine nucléaire de l'HIS pour leur accueil.

A Monsieur le Docteur Brahim ZOUBIR, radiopharmacien responsable à Cyclopharma, pour sa contribution à ce master et à toute l'équipe de Cyclopharma.

A l'ensemble du corps professoral ayant contribué à la dispensation des modules durant cette formation.

A l'ensemble des amis de cette deuxième promotion pour cette formation, nous resterons à jamais des frères.

Merci infiniment : Ibrahim

RESUME

Titre : Contrôle de qualité des médicaments radiopharmaceutiques : application au Sestamibi marqué au Technétium 99 métastable.

Les radiopharmaceutiques sont des médicaments contenant un ou plusieurs isotope(s) radioactif(s) dénommé(s) radionucléide(s) utilisé(s), en Médecine nucléaire à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.

Au cours des deux dernières décennies, les applications des radiopharmaceutiques (RP) en médecine nucléaire se sont multipliées et diversifiées particulièrement avec le développement des nouvelles caméras SPECT/CT et PET/CT. A cet effet, la gestion et la manipulation des RP devraient répondre aux exigences d'excellence conformément aux bonnes pratiques de préparations et de contrôle de qualité.

Le ^{99m}Tc -Sestamibi que nous avons choisi comme type de description, de par ses caractéristiques physiques très favorables à une imagerie de qualité, et une dosimétrie convenable, a rapidement substitué le ^{201}Tl dans l'exploration de la perfusion myocardique et des hyperparathyroïdies.

Eu égard aux modalités spécifiques de préparation du composé ^{99m}Tc -Sestamibi basée sur la formation d'un complexe ligand intermédiaire durant la phase d'incubation ; et en tenant compte du rôle décisif de la scintigraphie au ^{99m}Tc -Sestamibi dans l'orientation de la stratégie diagnostique et thérapeutique de situations cliniques critiques pouvant engager le pronostic vital (insuffisance coronarienne, infarctus du myocarde..), ou fonctionnel (insuffisance cardiaque, hyperparathyroïdie patente...), il s'avère plus que nécessaire de prêter une attention particulière aux exigences de qualité chaque fois qu'il s'agit de marquer le Sestamibi au ^{99m}Tc . Cela sous-entend la réalisation systématique d'un contrôle de qualité et d'une libération pharmaceutique, répondant aux recommandations des bonnes pratiques de préparation. Ainsi, les modalités de contrôle de qualité doivent être aussi complètes que possible, comprenant les caractères organoleptiques, l'activité, le volume, la pureté radiochimique, le pH, la pureté radionucléidique et chimique. Une telle démarche mérite d'être renforcée par l'intégration au niveau de l'équipe de médecine nucléaire d'un radiopharmacien qualifié en vue de perfectionner et de pérenniser les modalités de contrôle de qualité et de sécurité des différentes préparations radiopharmaceutiques avant toute administration aux patients, et de mettre à sa disposition la plateforme et les équipements requis à cet effet.

Mots-clés : radiopharmaceutiques, médecine nucléaire, contrôle de qualité, ^{99m}Tc -Sestamibi, radiopharmacien

SUMMARY

Title: Quality control of radiopharmaceuticals: application to Sestamibi labeled with metastable Technetium 99.

Radiopharmaceuticals are drugs containing one or more radioactive isotope(s) called radionuclide(s) used in nuclear medicine for diagnostic or therapeutic purposes.

Over the past two decades, the applications of radiopharmaceuticals (RP) in nuclear medicine have multiplied and diversified, particularly with the development of new SPECT/CT and PET/CT cameras. To this end, the management and handling of RP should meet the requirements of excellence in accordance with good practices in preparation and quality control.

The ^{99m}Tc -Sestamibi that we have chosen as the type of description, due to its physical characteristics very favorable to quality imaging, and suitable dosimetry, quickly replaced ^{201}Tl in the exploration of myocardial perfusion and hyperparathyroidism.

In view of the specific methods of preparation of the compound ^{99m}Tc -Sestamibi based on the formation of an intermediate ligand complex during the incubation phase; and taking into account the decisive role of ^{99m}Tc -Sestamibi scintigraphy in orienting the diagnostic and therapeutic strategy of critical clinical situations that can be life-threatening (coronary insufficiency, myocardial infarction, etc.), or functional (heart failure, patent hyperparathyroidism ...), it is more than necessary to pay particular attention to the quality requirements each time it comes to labeling Sestamibi with ^{99m}Tc . This implies the systematic realization of a quality control and a pharmaceutical release, answering the recommendations of the good practices of preparation. Thus, the quality control procedures must be as complete as possible, including organoleptic characteristics, activity, volume, radiochemical purity, pH, radionuclidic and chemical purity. Such an approach deserves to be reinforced by integrating a qualified radiopharmacist into the nuclear medicine team with a view to perfecting and perpetuating the methods of quality and safety control of the various radiopharmaceutical preparations before any administration to the patients, and to provide them with the platform and equipment required for this purpose.

Keywords: radiopharmaceuticals, nuclear medicine, quality control, ^{99m}Tc -Sestamibi, radiopharmacist.

LISTE DES ABREVIATIONS

AIEA : Agence Internationale à l'Energie Atomique

ALARA: ("As Low As Reasonably Achievable",

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMSSNUR : Agence Marocaine de Sureté et de Sécurité Nucléaires et Radiologiques

ATCD : Antécédent

ATP : Adénosine Tri Phosphate

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPP : Bonnes Pratiques de Préparations

BPPH : Bonnes Pratiques de Préparations Hospitalières

Bq : Becquerel

C : Celsius

CEE : Communauté Economique Européenne

CENM : Centre d'Etudes Nucléaires de la Maâmora

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

CIPR : Commission Internationale de Protection Radiologique

CNESTEN : Centre National d'Energie, des Sciences et des Techniques Nucléaires

Cl : Chlore

Co : Cobalt

CQ : Contrôle Qualité

Cr : Chrome

CT : Computed Tomography

DCI : Dénomination Commune Internationale

DMP : Direction du Médicament et de la Pharmacie

EANM: European Association of Nuclear Medicine

ECG: Electrocardiogramme

eV: Electronvolt

Ga: Gallium

GE: General Electric

GMP: Good Manufacturing Practice

Gy : Unité de mesure (Gray) de la dose absorbée

HIS: Hospital Ibn Sina

HMDP: Hydroxyméthylène disphosphonate

HPLC : Chromatographie Liquide de Haute Performance

I: Iode

In: Indium

IRC: Insuffisance Rénale Chronique

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IV: Intraveineuse

KeV: Kilo electronvolt

MeV: Mega electronvolt

LAL: Lysat d'Ameobocyte de Limule

MDS: Médicaments Dérivés du Sang

MIBG: Meta Iodo Benzyl Guanidine

MIBI: metoxy-isobutyl-isonitrile

Mo: Molybdène

Na: Sodium

NDR : Niveaux de Référence Diagnostiques

PAL: Phosphatase Alcaline

PET : Positron Emission Tomography

pH: Potentiel en Hydrogène

PRC : Pureté Radiochimique

PSMA : Prostate Spécifique Membrane Antigène

PTH : Parathormone (Hormone Parathyroïdienne)

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

K : Potassium

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RP : Radiopharmaceutiques

Ru : Ruthénium

SFSPM : Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire

Sn: Etain

SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography

TDM: Tomodensitométrie

Tc: Technétium

TI: Thallium

U: Uranium

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma simplifié relatant les différentes modes de genèse des médicaments radiopharmaceutiques.

Figure 2 : Principe de fonctionnement du cyclotron.

Figure 3 : Trèfle radioactif indiquant une zone contrôlée.

Figure 4 : Enceinte de préparation blindée (Service de Médecine Nucléaire HIS).

Figure 5 : Enceinte de stockage réfrigérée et protégée (Service de Médecine Nucléaire HIS).

Figure 6 : Boite à gant blindée (Service de Médecine Nucléaire de HIS).

Figure 7: Hotte à flux laminaire radioprotégée (Service de Médecine Nucléaire - HIS).

Figure 8 : Détecteurs de Radioactivité (Service de Médecine Nucléaire HIS).

Figure 9 : Schéma d'un marquage direct par le ^{99m}Tc .

Figure 10 : Spectre d'émission de l'iode 131.

Figure 11 : Schéma relatant le principe de la CCM.

Figure 12 : Scanner pour chromatographie sur couche mince.

Figure 13 : Dispositif de chromatographie en phase liquide à haute performance.

Figure 14 : Structure chimique du ^{99m}Tc -SESTAMIBI.

Figure 15 : Schéma du Générateur $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$.

Figure 16 : Schéma de la filiation du ^{99}Mo au ^{99}Ru stable.

Figure 17 : Séparation photochimique réductrice des hexafluorures d'uranium et de molybdène.

Figure 18 : Trousses pour préparation radiopharmaceutique à base de SESTAMIBI.

Figure 19 : Protège flacons plombé (Service de Médecine Nucléaire HIS).

Figure 20 : Seringue stérile radioprotégée (Service de Médecine Nucléaire HIS).

Figure 21 : Schéma relatant le principe de chromatographie sur couche mince.

Figure 22 : Tomoscintigraphie myocardique de perfusion au ^{99m}Tc -Sestamibi :(A) ischémie myocardique antéro-septo-apical d'effort. (B) sténose serrée de l'artère interventriculaire antérieure.

Figure 23 : Tomoscintigraphie myocardique de perfusion au ^{99m}Tc -Sestamibi :(ischémie inféro-apicale, inféro-basale et antéro-basale).

Figure 24 : Tomoscintigraphie de perfusion myocardique au ^{99m}Tc -Sestamibi (Fraction d'éjection ventriculaire gauche).

Figure 25 : Tomoscintigraphie Parathyroïdienne au ^{99m}Tc -Sestamibi (processus lésionnel parathyroïdien polaire inférieur retro-lobaire).

Figure 26 : Scintigraphie parathyroïdienne ^{99m}Tc -Sestamibi (en double phase) : processus adénomateux parathyroïdiens multiples.

Figure 27 : Scintigraphie parathyroïdienne au ^{99m}Tc -SESTAMIBI (en double phase) : localisation parathyroïdienne ectopique.

Figure 28 : Tomoscintigraphie mammaire au ^{99m}Tc -Sestamibi.

Figure 29 : Gamma-caméra SPECT/CT (GE Infinia) du service de médecine nucléaire de l'HIS.

Figure 30 : Gamma-caméra PET-CT Siemens Healthinners (16 barrettes).

Figure 31 : Machine PET/IRM Signa - GE (3 Tesla).

Figure 32 : Planning prévisionnel de préparation et de dispensation des MRP.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Période physique des Principaux Radioisotopes utilisés en Médecine Nucléaire.

Tableau 2 : Différents types de contrôle de qualité réalisés en radiopharmacie.

Tableau 3 : Activités à administrer en pédiatrie en fonction du poids.

Tableau 4 : Dose absorbée de radiations par unité d'activité administrée (mGy/MBq) (Sujet au repos).

Tableau 5 : Dose absorbée de radiations par unité d'activité administrée (mGy/MBq) (Après stimulation).

Tableau 6: Dose efficace (mSv/MBq).

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE I : Fiche de prescription du ^{99m}Tc -MIBI dans la scintigraphie cardiaque.

ANNEXE II : Fiche hospitalière relatant le matériel nécessaire à la préparation du ^{99m}Tc -Sestamibi.

ANNEXE III : Fiche hospitalière expliquant les différentes étapes de préparation du ^{99m}Tc -Sestamibi.

ANNEXE IV : Fiche hospitalière expliquant le mode de conditionnement en seringue de la préparation radiopharmaceutique (^{99m}Tc -Sestamibi).

ANNEXE V : Fiche hospitalière montrant le mode de calcul de la PRC du composé RP par CCM.

ANNEXE VI : Fiche de Bonnes pratiques de laboratoire au service de médecine nucléaire HIS.

ANNEXE VII : Fiche de Préparations des radiopharmaceutiques (service de médecine nucléaire HIS).

ANNEXE VIII : Fiche de contrôle qualité des générateurs ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) et des préparations radiopharmaceutiques (service de médecine nucléaire HIS).

ANNEXE IX : Fiche expliquant la méthode d'éluion (service de médecine nucléaire HIS).

ANNEXE X : Règles générales à respecter avant toute injection de médicaments radiopharmaceutiques (service de médecine nucléaire HIS).

ANNEXE XI : Radioprotection des travailleurs (service de médecine nucléaire HIS).

ANNEXE XII : Présentation schématique des modalités de gestion des déchets radioactifs (service de médecine nucléaire HIS).

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LES RADIOPHARMACEUTIQUES..	4
I. DEFINITION DES RADIOPHARMACEUTIQUES	4
A. Médicament radiopharmaceutique	4
B. Cadre réglementaire	4
C. Définitions légales	4
II. PRINCIPES ET DEFINITIONS DES DIFFERENTS MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES	5
A. Générateur	5
B. Trousse	6
C. Précurseur	6
D. Etapes d'obtention des médicaments radiopharmaceutiques	6
E. Principaux statuts des radiopharmaceutiques	7
1. Radiopharmaceutiques en tant que spécialité pharmaceutique	7
2. Alternatives à la spécialité radiopharmaceutique	7
III. MODALITES DE PRODUCTION INDUSTRIELLE DES RADIOPHARMACEUTIQUES	8
A. Contexte réglementaire	8
B. Bonnes pratiques de fabrication et les radiopharmaceutiques	9
1. Personnel	9
2. Locaux et matériels	9
3. Production	10
4. Contrôle qualité	10
C. Développement de radiopharmaceutiques et contraintes industrielles	10
D. Production industrielle des radionucléides	11
1. Radionucléides produits au sein de réacteurs nucléaires	11
2. Radionucléides produits par cyclotron	12
3. Générateurs de radionucléides	13
E. Production des molécules vectrices	13
IV. PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES	13
A. Personnel	13
B. Locaux et équipements	14

C.	Principe d'un radiomarquage	18
D.	Préparation des radiopharmaceutiques marqués au ^{99m} Tc	19
1.	Préparation des kits froids	20
2.	Considérations générales du processus de marquage	20
3.	Marquage par Le ^{99m} Tc	21
a.	Marquage direct	21
b.	Marquage par échange d'ions	21
4.	Incubation	22
5.	Distribution	22
V.	CONTROLE DE QUALITE DES RADIOPHARMACEUTIQUES	22
A.	Définition	22
B.	Différents types de contrôle	23
1.	Contrôles Galéniques	23
2.	Contrôles Physiques	23
3.	Contrôles chimiques	25
4.	Contrôles Biologiques	29
C.	Étiquetage, conditionnement et libération de lots	29
1.	Étiquetage et conditionnement	29
2.	Libération des médicaments radiopharmaceutiques	30
3.	Transport des radiopharmaceutiques	30
D.	Pharmacovigilance et matériovigilance	30
E.	Tenue de registres et traçabilité	31
F.	Contre-indications des radiopharmaceutiques	31
VI.	RADIOPROTECTION ET GESTION DES DECHETS RADIOACTIFS	32
A.	Radioprotection	32
1.	Principes de radioprotection	32
2.	Moyens de radioprotection	33
3.	Radioprotection des patients et de leur entourage	33
4.	Radioprotection de l'environnement	34
B.	Gestion des déchets radioactifs	34
	DEUXIEME PARTIE : SESTAMIBI MARQUE AU ^{99m} Tc	36
I.	PROPRIETES DU ^{99m} Tc- MIBI	37

A. Structure chimique	37
B. Propriétés biologiques	38
C. Propriétés physiques du ^{99m}Tc	38
D. Evolution de l'activité sanguine	38
II. MODES DE PRODUCTION ET DE PREPARATION DU COMPOSE ^{99m}Tc - SESTAMIBI	39
A. Générateur $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$	39
1. Présentation du générateur $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$	39
2. Principe d'élution	39
3. Production de Molybdène 99 (^{99}Mo)	40
4. Séparation du ^{99m}Tc du ^{99}Mo	40
5. Performance et contrôle de qualité du système générateur $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$	40
6. Nouveaux procédés de production du ^{99m}Tc	41
a. Production du ^{99m}Tc « instantanée »	41
b. Voie indirecte de production de ^{99}Mo	42
c. Nouveau procédé d'extraction de ^{99}Mo utilisant le trifluorure d'azote et une réaction contrôlée par la lumière	42
7. Nouvelles perspectives d'utilisation du ^{99m}Tc	43
B. Caractéristiques du Sestamibi.....	43
1. Composition et forme pharmaceutique	43
2. Propriétés pharmacocinétiques	43
a. Propriétés pharmacologiques	43
b. Propriétés pharmacodynamiques	44
C. Durée de conservation	44
D. Préparation du composé ^{99m}Tc -Sestamibi	45
III. CONTROLE DE QUALITE DU COMPOSE ^{99m}Tc -SESTAMIBI	47
IV. APPLICATIONS MEDICALES	49
A. Indications	49
1. Détection et localisation des coronaropathies artérielles	49
2. Evaluation globale de la fonction ventriculaire	49
3. Localisation de foyers de tissu parathyroïdien hyperactifs	50

4. Détection du cancer du sein par scintigraphie mammaire	50
B. Activité à administrer	50
1. Adultes et personnes âgées	50
2. Population pédiatrique	51
C. Dosimétrie	52
D. Contre-indications	53
E. Mode d'administration	54
F. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	54
G. Insuffisance rénale ou hépatique	54
H. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	54
1. Fertilité, grossesse et allaitement	55
V. ILLUSTRATIONS SCINTIGRAPHIQUES (CAS CLINIQUES)	56
TROISIEME PARTIE : DISCUSSION DU ROLE DU RADIOPHARMACIEN DANS	
L'AMELIORATION DES BONNES PRATIQUES RELATIVES AUX MRP	
64	
I. RADIOPHARMACIE ET LES MEDICAMENTS	
RADIOPHARMACEUTIQUES	68
A. Activités spécifiques à la radiopharmacie	69
B. Activités à organiser en commun	69
II. RESPONSABILITES TECHNIQUES DU RADIOPHARMACIEN	70
A. Modalité de dispensation des radiopharmaceutiques	70
1. Analyse pharmaceutique de l'ordonnance	71
2. Préparation des doses à administrer	71
3. Contrôle de qualité	73
4. Délivrance	74
5. Information	75
B. Gestion de la radiopharmacie	76
C. Gestion des médicaments radiopharmaceutiques	76
1. Gestion en matière d'achat et d'approvisionnement	76

2. Gestion de stock des radiopharmaceutiques	77
3. Traçabilité des radiopharmaceutiques	77
D. Documentation et informatisation en radiopharmacie	78
1. Documentation en radiopharmacie	78
2. Informatisation en radiopharmacie	79
CONCLUSION	80
BIBLIOGRAPHIE	81
ANNEXE	84

INTRODUCTION

Les radiopharmaceutiques sont des médicaments contenant un ou plusieurs isotope(s) radioactif(s) dénommé(s) radionucléide(s) utilisé(s) à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.

L'utilisation des produits habituellement dénommés « radiopharmaceutiques » est limitée à la spécialité dénommée, la médecine nucléaire, qui travaille avec des sources non scellées dans le but d'établir un diagnostic in vivo (imagerie ou exploration fonctionnelle), ou de pratiquer un traitement (radiothérapie interne vectorisée ou métabolique) (8).

Au cours des deux dernières décennies, les applications des radiopharmaceutiques se sont intensifiées et élargies particulièrement avec la mise en place des nouvelles caméras SPECT/CT et PET/CT, et à la mise en place de techniques de diagnostic et/ou de thérapie de plus en plus innovantes notamment en théranostic. Ceci met alors l'accent sur la nécessité de disposer et d'utiliser des médicaments radiopharmaceutiques répondant non seulement aux exigences de la pharmacopée et aux règles de radioprotection, mais aussi aux bonnes pratiques de préparation et de contrôle de qualité.

Dans cette optique, il s'avère plus que nécessaire d'instaurer, au sein du laboratoire de radiopharmacie, dépendant du service de Médecine Nucléaire, un programme explicite et clair des différentes procédures de radiomarquage et de contrôle de qualité, en mettant à la disposition du radiopharmacien le matériel et les équipements nécessaires (4).

A cet effet, nous allons consacrer la première partie de notre travail à l'étude des radiopharmaceutiques de façon générale, au cadre juridique relatif à leur production industrielle, à leur transport et aux contrôles de qualité exigés; puis en seconde partie nous nous attellerons à analyser le cas particulier du methoxy-isobutyl-isonitrile marqué au technétium 99 métastable (^{99m}Tc -MIBI), que nous avons choisi comme type de description, en relatant ses caractéristiques, ses avantages par rapport à son prédécesseur (le ^{201}Tl), les domaines de son utilisation, les étapes de sa préparation, ainsi que les modalités de contrôle de qualité avant toute utilisation ou injection chez le patient.

Enfin, en troisième partie, nous discuterons du rôle de plus en plus important du radiopharmacien au carrefour des deux services de Pharmacie et de Médecine Nucléaire; en vue d'assurer d'une part une gestion appropriée des radiopharmaceutiques à travers le circuit hospitalier du médicament, et d'autre part de garantir l'administration aux patients des

radiopharmaceutiques répondant favorablement aux exigences de qualité et des bonnes pratiques de préparation.

PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LES RADIOPHARMACEUTIQUES

I. DEFINITION DES RADIOPHARMACEUTIQUES :

A. Médicament radiopharmaceutique :

Un médicament radiopharmaceutique est tout médicament contenant un ou plusieurs isotope(s) radioactif(s), incorporé(s) à des fins médicales sous forme de générateur, trousse ou précurseur. Les médicaments radiopharmaceutiques sont également dénommés radiotraceurs ; ils sont composés :

- d'une molécule vectrice, également appelée vecteur, ligand ou substrat, qui se concentre dans le tissu ou l'organe à explorer ou à traiter ;
- d'un radionucléide ou isotope radioactif, appelé marqueur, permettant de visualiser la localisation du vecteur.

Le radionucléide peut toutefois être employé seul (Exemple du ^{201}Tl en tomoscintigraphie myocardique ou de ^{123}I en scintigraphie thyroïdienne), il joue alors un double rôle de vecteur et de marqueur (29).

B. Cadre réglementaire :

Les médicaments radiopharmaceutiques utilisés en médecine nucléaire sont des médicaments ayant la particularité d'associer deux obligations réglementaires très contraignantes, dépendant de deux organismes différents :

- Celle du médicament au sens pharmaceutique : **loi 17-04** portant code du médicament et de la pharmacie.
- Celle d'une source radioactive liée à un régime d'autorisation spécifique : AMSSNUR (Agence Marocaine de Sûreté et de Sécurité Nucléaires et Radiologiques) (la **loi n° 142-12** relative à la sûreté et à la sécurité nucléaires et radiologiques du 22 Aout 2014) (49).

C. Définitions légales :

Article 2 : << On entend par :

(...)

9- Le médicament radiopharmaceutique, est tout médicament contenant un ou plusieurs isotopes radioactifs, incorporés à des fins médicales sous forme de générateur, trousse ou précurseur. On désigne sous les noms de :

- **Générateur**, tout système contenant un radionucléide parent déterminé, servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radio pharmaceutique ;

- **Trousse**, toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le médicament produit radiopharmaceutique final ;

- **Précurseur**, tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration ;

II. PRINCIPES ET DEFINITIONS DES MEDICAMENTS

RADIOPHARMACEUTIQUES :

Les médicaments radiopharmaceutiques sont constitués en deux grandes classes :

- Les médicaments prêts à l'emploi, nécessitant un conditionnement unitaire, avant administration au patient.
- Les médicaments qui nécessitent une préparation extemporanée, par la radiopharmacie. Ils sont préparés à partir d'un vecteur dit « froid », également appelé trousse radiopharmaceutique, et d'un radionucléide, qui est obtenu par élution d'un générateur sinon sous forme de précurseur radioactif (20).

A. Générateur :

Il correspond à tout système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode. Il est souvent utilisé pour la préparation des médicaments radiopharmaceutiques par marquage d'une molécule vectrice ou d'une trousse, comme il peut être utilisé directement à des fins de diagnostiques (5).

B. Trousse :

Elle se définit comme « toute préparation devant être reconstituée ou combinée à un radionucléide dans le produit radiopharmaceutique final ».

Une trousse est un produit commercialisé à usage radiopharmaceutique et qui se présente sous la forme d'un lyophilisat, stérile et apyrogène. Elle comprend le vecteur et un éventuel réducteur (un sel d'étain), où le vecteur pouvant est une molécule, une hormone, un anticorps, un peptide ou autre particule (14).

C. Précurseur :

Il est défini comme « tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration » (8).

D. Etapes d'obtention des médicaments radiopharmaceutiques :

La figure 1 ci-dessous résume les différentes étapes permettant d'obtenir un médicament radiopharmaceutique à partir d'un radionucléide (5) :

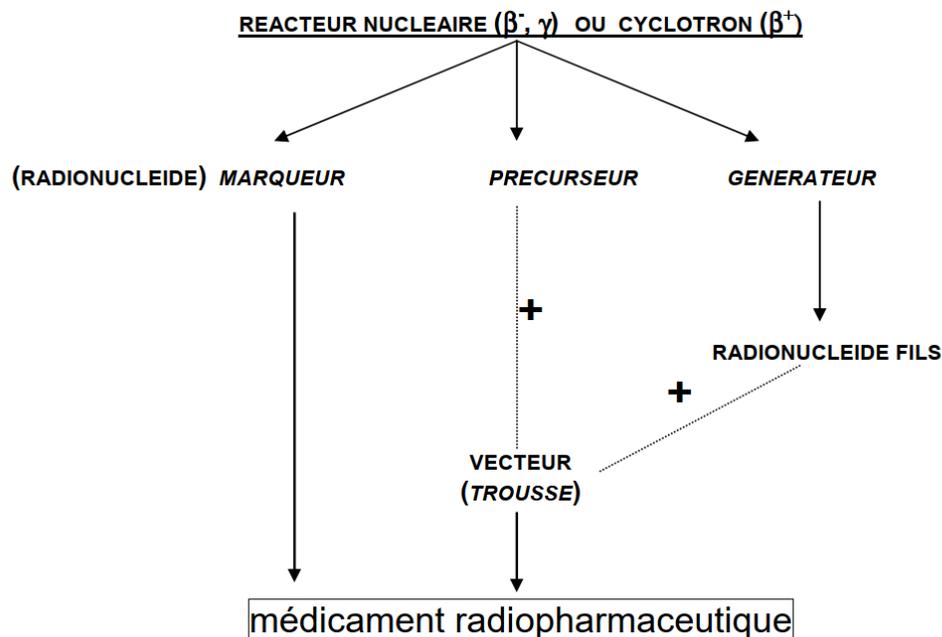


Figure 1 : Schéma simplifié relatant les différentes modes de genèse des médicaments radiopharmaceutiques (5).

E. Principaux statuts des radiopharmaceutiques :

1. Radiopharmaceutiques en tant que spécialité pharmaceutique :

Les radiopharmaceutiques sont des médicaments préparés à l'avance, présentés sous un conditionnement particulier et caractérisés par une dénomination spécifique (Article 2 de la loi 17-04), et doivent disposer d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) avant de pouvoir être commercialisés.

Le dossier d'AMM doit contenir l'ensemble des informations et des études réalisées pour l'évaluation scientifique de la demande (49).

2. Alternatives à la spécialité radiopharmaceutique :

La promulgation du Dahir de la loi 17-04 distingue dans son article **deux types de préparations :**

Article 2 de la loi 17-04:

<< Aux fins d'application de l'article 1 de la loi précitée, sont considérés comme des médicaments :

1°) Préparation magistrale : Est tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé ;

2°) Préparation hospitalière : tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la ou des pharmacopée(s) en vigueur et en conformité avec les bonnes pratiques de préparations hospitalières (BPPH), en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée, dans la pharmacie à usage intérieur (PUI) à l'établissement de santé et destiné à être dispensé, sur prescription médicale, à un ou plusieurs patients dans le dit établissement.

III. MODALITES DE PRODUCTION INDUSTRIELLE DES RADIOPHARMACEUTIQUES :

A. Contexte réglementaire :

La réglementation pharmaceutique est un processus qui comprend diverses activités ayant pour objectif de garantir l'innocuité, l'efficacité et la qualité des médicaments radiopharmaceutiques produits, ainsi que la conformité aussi bien éthique que technique.

La fabrication des médicaments radiopharmaceutiques est incluse dans les activités réservées aux établissements radiopharmaceutiques. Ces établissements, sont soumis à deux autorisations :

- * Autorisation d'ouverture délivrée par le ministère de la santé publique.
- * Autorisation d'activité nucléaire délivrée par l'Agence Marocaine de Sureté et de Sécurité Nucléaires et Radiologiques (43).

B. Radiopharmaceutiques et Bonnes pratiques de fabrications :

Les établissements pharmaceutiques, doivent respecter et fonctionner conformément aux principes généraux des bonnes pratiques de fabrication (BPF).

De même pour les radiopharmaceutiques, leur fabrication doit être conforme aux exigences de la ligne directrice particulière relative aux radiopharmaceutiques :

- Définissent les précautions et les moyens à appliquer en matière de locaux, d'équipements et de personnel.
- Établissent un système d'assurance qualité efficace qui précise toutes les procédures relatives à la production, le contrôle et la libération de lots (27).

1. Personnel :

L'ensemble du personnel employé dans la zone de fabrication (y compris celui affecté au nettoyage), doit également avoir reçu une formation complémentaire spécifique et adaptée.

Toutes les opérations de fabrication sont exécutées sous la responsabilité d'un personnel justifiant d'une compétence en matière de radioprotection.

2. Matériels et locaux :

Les établissements radiopharmaceutiques, doivent disposer de locaux aménagés, radioprotégés, hiérarchisés par activité décroissante entretenus et dédiés aux produits radiopharmaceutiques.

Dans les zones de fabrication, il est nécessaire :

- D'élaborer des conduites d'évacuation afin d'éviter toute recirculation de l'air.
- D'abaisser la pression de l'air ou bien concevoir des sas afin de minimiser toute contamination des zones environnantes.

Les postes de travail doivent être soumis à un contrôle de la radioactivité et de la qualité microbiologique et isolés sous un flux d'air laminaire filtré.

Le matériel utilisé doit être réservé seulement aux radiopharmaceutiques (43).

3. Production :

Les médicaments radiopharmaceutiques sont fabriqués dans des installations ou des cellules blindées.

Il faut éviter de fabriquer simultanément plusieurs produits radioactifs à un même poste de travail afin d'éviter toute contamination croisée.

Avant le début du processus de fabrication, l'assemblage du matériel et des consommables stérilisés comme les cathéters, les filtres, les flacons stériles bouchés, doit être réalisé dans des conditions aseptiques.

4. Contrôle qualité :

Le contrôle de la qualité représente une vérification de la conformité du produit fini aux recommandations prévues.

Les différents contrôles de la qualité des radiopharmaceutiques, sont décrits dans la monographie de la pharmacopée européenne, intitulée ‘‘préparations radiopharmaceutiques’’ (31).

C. Développement de radiopharmaceutiques et contraintes industrielles :

Le développement d'un médicament quel qu'il soit, nécessite un investissement financier et humain important afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché.

L'aspect radiopharmaceutique impose des contraintes techniques, réglementaires et économiques supplémentaires.

D. Production industrielle des radionucléides :

Les radio-isotopes utilisés en routine en médecine nucléaire sont des produits artificiellement fabriqués sur des sites industriels :

- Soit par bombardement d'une cible stable par des particules d'énergie élevée dans des cyclotrons (à coût élevé) ou dans des réacteurs nucléaires (à coût faible et en grande quantité).
- Soit par transformation radioactive de radionucléides parent eux-mêmes dans des générateurs ;(49)

1. Radionucléides produits au sein de réacteurs nucléaires : (43)

Un réacteur nucléaire est un dispositif dans lequel se produisent des réactions de fission nucléaire en chaîne, génératrices de neutrons.

Ces réactions se déroulent au cœur du réacteur, qui est constitué par des noyaux lourds fissiles, l'uranium 235 en général, et permettant d'obtenir des flux de neutrons de l'ordre de 10^{13} à 10^{14} de particules par seconde.

Les neutrons générés sont de grande vitesse (20 000 Km/s), donc sont ralentis par un modérateur (contient de nombreux noyaux atomiques très légers), afin d'éviter leur perte et faciliter les réactions de fission. Ces neutrons sont appelés "neutrons thermiques".

La méthode consiste à bombarder un élément stable et pur (afin d'éviter la formation des radionucléides parasites), par le flux de neutrons.

Des réactions nucléaires se produisent entre un neutron incident et le noyau de l'un des atomes de la cible et conduisent à la création d'un radioisotope instable utilisé comme cible. Ces radionucléides, présentent un excès de neutrons et sont en général émetteurs β^- (43) ;

A l'échelle Nationale, le CNESTEN dispose d'une infrastructure multidisciplinaire au Centre d'Etudes Nucléaires de la Maâmora (CENM), équipée d'un réacteur nucléaire de recherche et d'une installation de production des radiopharmaceutiques, notamment de l'iode 131 radioactif dont la fabrication est en phase de finalisation.

2. Radionucléides produits par cyclotron : (49)

Un cyclotron, est un accélérateur électromagnétique de haute fréquence, qui délivre un faisceau de particules accélérées, électriquement chargées (figure 2).

Ces particules sont introduites au centre d'une trajectoire en spirale depuis le centre jusqu'aux bords tandis que leur vitesse s'accroît et parcourent plusieurs tours avant d'être extraites de l'accélérateur.

Elles sont ensuite concentrées à l'aide d'éléments électromagnétiques, puis projetées à très grande vitesse sur une cible située à quelques mètres de l'accélérateur.

Ceci aboutit à des radionucléides présentant un excès de charges positives et sont le plus souvent émetteurs β^+ .

Exemple d'application : Fluor 18, Iode 123...

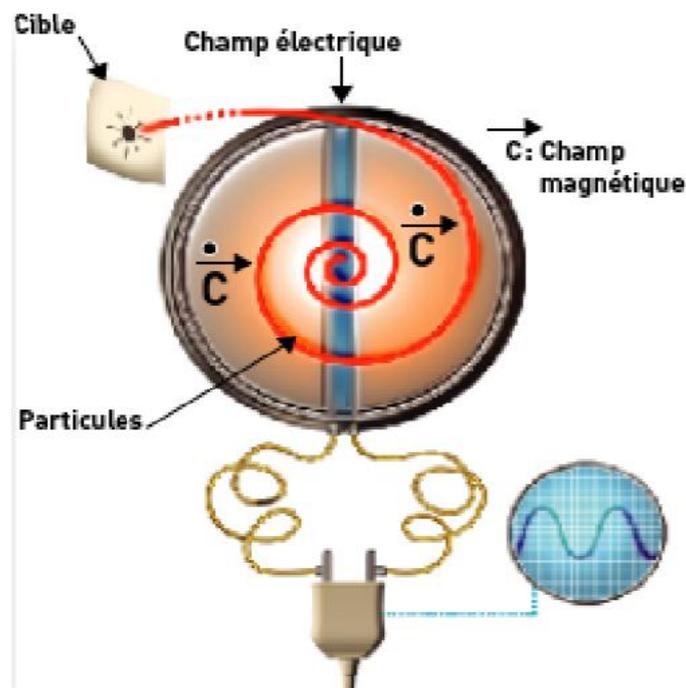


Figure 2 : Principe de fonctionnement du cyclotron (31)

3. Générateurs de radionucléides :

Les générateurs utilisent en général le principe de filiation radioactive. Chaque générateur contient un radionucléide père de demi-vie moyenne, obtenu par un réacteur ou un cyclotron et fixé sur une colonne chromatographique,

Ce radionucléide père permet de produire par décroissance un radionucléide fils de demi-vie courte et qui a peu d'affinité pour le support. Le radionucléide fils est élué au moment de l'usage par passage d'une solution aqueuse stérile. L'éluât est alors récupéré dans un flacon d'éluion sous vide (40) ($^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$).

E. Production des molécules vectrices :

Les vecteurs, sont des molécules non radioactives dites "froides", commercialisées sous forme de trousse, correspondant à un ensemble de substances stériles, apyrogènes et préconditionnées.

Ils sont produits classiquement par voie chimique ou biologique et après marquage par un radionucléide choisi, donnant naissance à un médicament radiopharmaceutique, se présentant souvent sous forme de flacons fermés sous azote, contenant un lyophilisat (5).

IV. PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES :

Afin d'assurer une préparation des RP dans des conditions optimales, le service de Médecine Nucléaire doit disposer des ressources humaines qualifiées, des locaux et des équipements adaptés à la manipulation des radionucléides, à la préparation et au contrôle de qualité des radiopharmaceutiques.

A. Personnel : (27)

La préparation et la manipulation des radiopharmaceutiques se font obligatoirement sous la supervision d'un pharmacien remplissant les conditions d'exercice de la radiopharmacie dans les règles de radioprotection.

Le personnel doit porter des vêtements de travail adaptés à l'importance du risque de contamination. Pour l'exécution des préparations, les règles d'hygiène et d'habillement sont celles des unités de pharmacotechnie hospitalière, le travail devant une hotte à flux laminaire nécessite le port d'une surblouse stérile à poignets serrés et de gants stériles changés entre chaque manipulation et à chaque rupture d'asepsie. Devant une cellule blindée, le port d'un tablier de plomb et de chaussures de travail est obligatoire. Les

radionucléides en sources non scellées doivent toujours être manipulés avec des gants d'excellente qualité afin d'éviter la contamination des mains. Le personnel effectuant les préparations doit de plus porter des dispositifs de radioprotection individuels: dosifilms au niveau de la poitrine et du poignet, stylo dosimètre, bague thermoluminescente au doigt.

B. Equipements et Locaux :

L'aménagement des locaux doit satisfaire aux règles fixées par l'arrêté du 30 octobre 1981 relatif aux conditions d'emploi des radioéléments artificiels en sources non scellées à des fins médicales (43).

Les locaux dédiés aux radionucléides doivent être situés à l'écart des circulations générales, être différenciés des locaux ordinaires et hiérarchisés par activité décroissante. Ils doivent être regroupés de façon à former un ensemble permettant la délimitation d'une zone contrôlée dont l'accès est signalé par un panneau comportant un trèfle normalisé de couleur verte (figure 3).



Figure 3 : Trèfle radioactif indiquant une zone contrôlée.

Ces locaux sont séparés des locaux ordinaires par un sas vestiaire pour le personnel dans les normes, comportant une séparation des vêtements de ville et de travail, des lavabos, des douches et des détecteurs de contamination radioactive. Ils doivent répondre aux critères suivants :

- Une ventilation en dépression indépendante du système général de ventilation du bâtiment, assurant au moins 5 renouvellements horaires d'air pour les locaux de manipulation des sources et 10 renouvellements horaires d'air pour les locaux de marquage cellulaire ;

- Des parois sans aspérités ni recoins ;
- Des sols, murs et surfaces de travail recouverts de revêtements lisses, imperméables et facilement décontaminables ;
- Des éviers monoblocs à commandes non manuelles et des bondes d'évacuation au sol.

Les laboratoires de préparation et de stockage des produits radiopharmaceutiques doivent comporter :

- Des enceintes de stockage protectrices (figures 4) telles que le débit de dose à 5 cm soit inférieur à 25 $\mu\text{Gy/h}$, fermant à clé, dont une enceinte au moins est réfrigérée (figure 5) ;
- Des hottes ventilées à flux laminaire (figures 7) ou des boîtes à gants plombées (figure 6), maintenues en dépression sous filtre, équipées de piège à iode et contenant des activimètres homologués et calibrés.
- Des protège-flacons en matériau composite.
- Des protège seringues en plomb ou en tungstène.
- Un chromatographe adapté à la détermination de la pureté radiochimique.
- Un matériel de radioprotection collectif tels que les détecteurs de contamination des surfaces, dosifilms d'ambiance, balise sonore, des babylines (figure 8).

Tous les équipements et appareils de mesures doivent être maintenus fonctionnels tant du point de vue qualification et étalonnage (décret du 2 octobre 1986).



Figure 6 : Boîte à gant blindée (Service de Médecine Nucléaire de HIS).



Figure 7 : Hotte à flux laminaire radioprotégée (Service de Médecine Nucléaire - HIS).

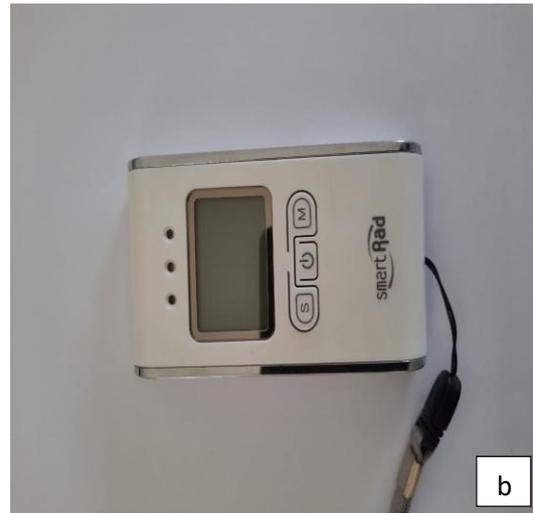


Figure 8 : Détecteurs de radioactivité (Service de Médecine Nucléaire HIS)

(a) Activimètre

(b) Débitmètre

(b) Contaminamètre de surface

(c) Contaminamètre de contact pour le personnel

C. Principe d'un radiomarquage :

Selon le glossaire des BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication, 2011), on entend par préparation toute manipulation et marquage radioactif de trousse avec un radionucléide élué de générateurs ou avec des précurseurs radioactifs, dans un milieu hospitalier. Les trousse, générateurs et précurseurs étant dotés d'une autorisation de mise sur le marché : AMM (20).

Deux types de préparations pouvant être réalisées en radiopharmacie :

- **Conditionnement en dose unitaire** : concerne les radiopharmaceutiques prêts à l'emploi tel que : ^{201}Tl (chlorure de thallium 201), ^{67}Ga (citrate de galium 67).
- **Préparations magistrales et/hospitalières extemporanées** : elles permettent d'obtenir des RP après un marquage d'une trousse ou de cellules sanguines par un radionucléide de choix (24).

**MARQUEUR (radioisotope) + VECTEUR (TROUSSE)
= MRP (TRACEUR)**

On distingue globalement trois types de liaisons du marqueur au vecteur : par fixation, complexation ou par réduction.

- **Par Fixation** : cas des halogènes (^{123}I) monocoordinés – liaison simple
(Ex : Iobenguane)
- **Par Complexation**: cas des métaux de transition et post-transition polycordinés ($^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In) (Ex : Examétazime)
- **Par Réduction** : (généralement par Sn^{2+} sous forme SnCl_2) à l'état V, III ou I (pour éviter une éventuelle réoxydation, présence parfois d'antioxydants : acide gentsique, acide ascorbique)

Autres réducteurs : Thiosulfate de sodium (Na_2SO_3), borohydrure de sodium (NaBH_4), Zinc. Le SnCl_2 précipite en milieu basique, d'où la formation de colloïdes d'étain technétiés, nécessitant l'ajout de tartrate pour stabiliser (21).

D. Préparation des radiopharmaceutiques marqués au $^{99\text{m}}\text{Tc}$:

La préparation de ces médicaments doit respecter :

- Les bonnes pratiques pharmaceutiques (manipulation aseptique) ;
- Les règles de radioprotection (irradiation et contamination, suscitant une manipulation dans une cellule blindée).

Pour l'ensemble des marquages effectués, il est important que le nom du kit, la date du marquage, l'activité, le degré de pureté radiochimique, le(s) nom(s) de la (des) personne(s) ayant effectué le marquage et le contrôle de qualité, ainsi que les résultats des contrôles de la qualité soient rapportés sous une forme permettant une traçabilité durable.

Enfin, il doit être assuré que les conditions de stockage préconisées pour les produits radiopharmaceutiques soient maintenues entre la fabrication et l'application, et que les produits radiopharmaceutiques ne soient appliqués que pendant la durée indiquée par le fabricant (32).

1. Préparation des kits froids :

La préparation de tout composé radiopharmaceutique est effectuée en utilisant un kit froid, auquel est ajouté l'activité nécessaire de ^{99m}Tc dans un volume d'éluât donné.

La préparation d'un médicament radiopharmaceutique au niveau du laboratoire de radiopharmacie d'un service de médecine nucléaire s'effectue selon les instructions du fabricant (21).

2. Considérations générales du processus de marquage :

Le radiomarquage est un processus actif par lequel un nouveau composé chimique (^{99m}Tc -vecteur) est formé à partir des réactions chimiques (de réduction et de complexation), sachant que certaines préparations nécessitent un chauffage dans un bain Marie (5).

Le marquage par une procédure fermée est défini comme une procédure dans laquelle un produit radiopharmaceutique stérile est préparé par l'addition des ingrédients stériles dans un flacon pré-stérilisé et hermétiquement fermé (isolé de l'air atmosphérique).

L'éluât du ^{99m}Tc est injecté dans le flacon stérile contenant le vecteur (kit) via une seringue stérile, et afin d'éviter l'excès de pression dans le flacon, il faut retirer un volume égal de gaz avec la même seringue. Il est déconseillé d'utiliser une aiguille plongeuse à double paroi pour prise d'air, car cela facilite l'entrée de l'Oxygène atmosphérique à l'intérieur du flacon ce qui affecte la stabilité de la préparation radiopharmaceutique. De même, ce dispositif constitue une voie de contamination microbienne (49).

Les instructions données par le fabricant du kit doivent être strictement respectées, en particulier, en ce qui concerne l'activité et le volume maximal de l'éluât de ^{99m}Tc qui seront utilisées pour le marquage du vecteur (kit froid). La stabilité après marquage des médicaments radiopharmaceutiques est de courte durée (6 h en générale). D'où l'intérêt de son utilisation le plus rapidement possible après leur préparation (5).

3. Marquage par Le ^{99m}Tc :

a. Marquage direct :

En général, le marquage direct est effectué en ajoutant la solution de pertechnétate au flacon contenant la molécule vectrice lyophilisée à marquer, le rendement de marquage doit être élevé (> 95%) (24).

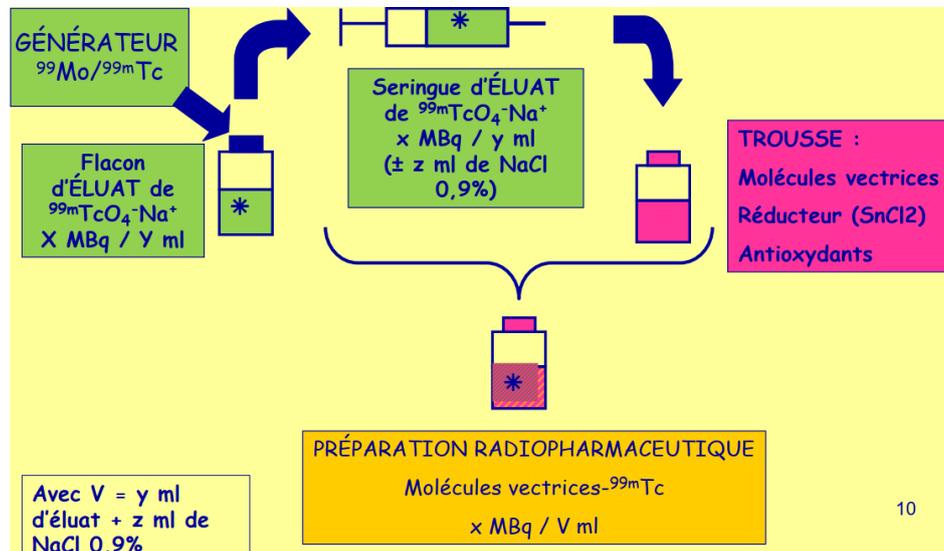


Figure 9 : Schéma d'un marquage direct par le ^{99m}Tc (24).

b. Marquage par échange d'ions :

Le marquage de certains kits nécessite la formation en lien d'un complexe ligand intermédiaire, ce dernier est ensuite stabilisé, après échange d'ions durant la phase d'incubation avec chauffage, comme le MIBI (5).

4. Incubation :

Après la dissolution du lyophilisat dans le volume d'éluat ajouté, l'incubation est une étape essentielle pour obtenir le médicament radiomarqué. C'est dans cette phase que se font les réactions chimiques nécessaires au radiomarquage des molécules du kit par ^{99m}Tc . Si les conditions et/ou la durée de l'incubation sont inadéquates, les réactions de marquage peuvent être incomplètes et le médicament résultant n'est plus conforme. Chaque kit nécessite des conditions spécifiques d'incubation, mais en général, ce processus est fait à température ambiante dans un endroit propre. Dans certains cas, l'incubation doit être effectuée dans un bain marie à une température de 100°C (MIBI)

Distribution :

Les médicaments radiopharmaceutiques sont soumis à la réglementation spéciale des substances vénéneuses et font partie des médicaments réservés à l'usage hospitalier. Toute dispensation de médicaments radiopharmaceutiques ne peut être initiée qu'à partir d'une prescription médicale rédigée par un médecin autorisé. Outre les mentions légales prévues, le médecin nucléaire précise l'activité à administrer. La validation de la prescription de médicament(s) radiopharmaceutique(s) est réalisée par le radiopharmacien (30).

V. CONTROLE DE QUALITE DES RADIOPHARMACEUTIQUES :

A. Définition :

Le contrôle de qualité (CQ) est un aspect de la gestion de la qualité il regroupe un ensemble de tests spécifiques qui font partie intégrante d'un programme destiné à assurer la qualité des préparations radiopharmaceutiques, des locaux et des équipements.

Le CQ des médicaments RP est un ensemble d'opérations destinées à déterminer, avec des moyens appropriés, la conformité du produit contrôlé aux spécifications et exigences préétablies par le fabricant, incluant une décision de validation ou de rejet du produit testé.

Le contrôle de qualité concerne :

- ✓ Les radioéléments prêts à l'emploi ; Exemples : chlorure de thallium (^{201}Tl), citrate de Galium (^{67}Ga)
- ✓ L'éluât du générateur
- ✓ Les préparations radiopharmaceutiques (1).

B. Les différents types de contrôle :

Il existe quatre différents types de contrôle garantissant un médicament radiopharmaceutique de qualité pour le patient qui correspondent aux :

- ❖ Contrôles galéniques.
- ❖ Contrôles physiques.
- ❖ Contrôles chimiques.
- ❖ Contrôles biologiques.

1. Contrôles Galéniques (30) :

- Caractères organoleptiques : Contrôle visuel (couleur, apparence, limpidité, présence anormale de particules).

- Volume d'éluat pour l'éluât du ^{99m}Tc
- Taille de particules (cas des macro-agrégats) : se fait soit à l'aide d'un microscope soit par technique de filtration sur membranes
- Forme galénique : solution/capsule.

2. Contrôles Physiques : (1)

a. Identification du radionucléide :

- Détermination de la demi-vie de la molécule par mesure de la décroissance radioactive. La période ainsi mesurée par un activimètre est caractéristique d'un radioélément.
- Détermination du spectre d'émission des rayonnements : chaque radioélément émet des rayonnements de différentes énergies (exprimée en électronvolts eV, KeV, MeV) mais qui sont caractéristiques d'un élément mesuré à l'aide d'un spectromètre gamma qualifié. Le spectre d'émission doit correspondre à l'élément (figure 10).
- La période (ou demi-vie/ Half-life) est le temps nécessaire pour que la moitié des atomes se désintègrent naturellement. C'est une propriété caractéristique liée au radionucléide. Les radionucléides utilisés en médecine nucléaire ont des périodes physiques pouvant aller de quelques secondes à quelques jours (Tableau 1).

Isotope	Période	Etat physico-chimique	Principales applications
UTILISATIONS DIAGNOSTIQUES			
Technétium 99m (^{99m}Tc)	6 h	Pertechnétate	Nombreuses explorations scintigraphiques
Iode 123 (^{123}I)	13,2 h	Iodure	Explorations thyroïdiennes
Iode 125 (^{125}I)	60 j	Iodure	Volume plasmatique
Indium 111 (^{111}In)	2,8 j	Chlorure	Explorations hématologiques
Chrome 51 (^{51}Cr)	27,7 j	Chromate	
Gallium 67 (^{67}Ga)	3,3 j	Citrate	Détection des foyers infectieux
Xénon 133 (^{133}Xe)	5,2 j	Solution ou gaz	Explorations pulmonaires
Thallium 201 (^{201}Tl)	3 j	Chlorure	Scintigraphie myocardique
Fluor 18 (^{18}F)	1,83 h	Fluorure	Nombreuses explorations cancérologiques
UTILISATIONS THERAPEUTIQUES			
Iode 131 (^{131}I)	8,02 j	Iodure	Traitements hyperthyroïdiens Hépatocarcinome Cancers de la thyroïde
Phosphore 32 (^{32}P)	14,3 j	Phosphate	Traitement des polyglobulies
Samarium 153 (^{153}Sm)	1,93 j	Hydroxyéthylène diphosphonate	Traitement des douleurs liées aux métastases osseuses
Strontium 89 (^{89}Sr)	50,6 j	Chlorure	

Tableau 1 : Période physique des Principaux Radioisotopes utilisés en Médecine Nucléaire (30).

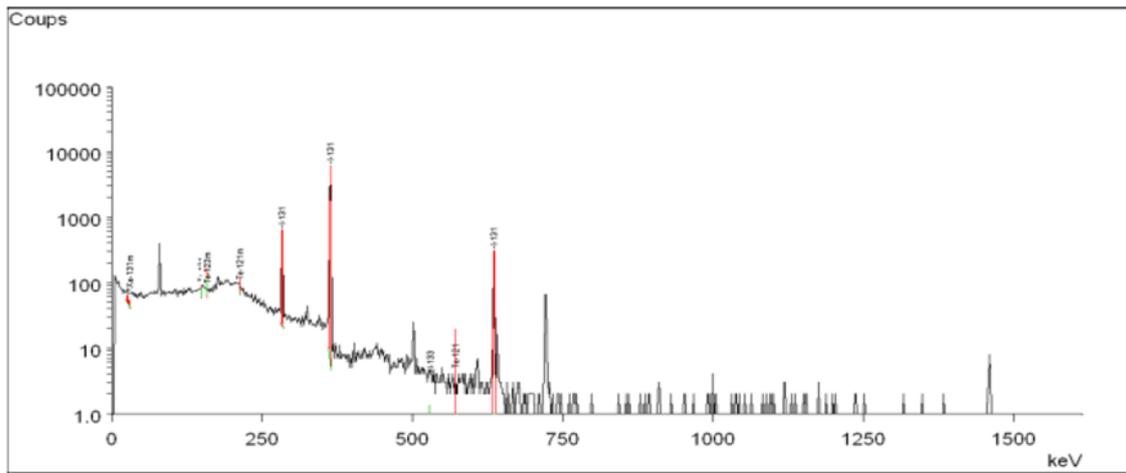


Figure 10 : Spectre d'émission de l'iode 131. (30)

b. Pureté radionucléidique :

Le rapport exprimé en pourcentage de l'activité du radionucléide considéré à l'activité totale de la source.

Il permet de mettre en évidence la présence d'impuretés radionucléidiques (^{99}Mo dans $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{124}I dans ^{123}I , ^{202}Tl dans ^{201}Tl ...), pouvant entraîner une irradiation inutile du patient et/ou être à l'origine d'image de mauvaise qualité (25).

c. Activité de la source :

Mesurée à l'aide d'un activimètre calibré et étalonné (5).

d. Activité spécifique :

Définie par l'activité d'un nucléide rapportée à l'unité de masse de l'élément de la forme chimique considérée. Elle s'exprime en Bq/Kg ou Bq/mol (1).

3. Contrôles chimiques :

a. La pureté radiochimique : également appelé rendement de marquage est définie par le rapport exprimé en pourcentage, de l'activité du radionucléide considéré, présente dans la source sous la forme indiquée, à l'activité totale de ce même radionucléide présent dans la source. **Par exemple, pour l'éluât du générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ doit se trouver en**

majorité (à plus de 95%) sous la forme chimique $^{99m}\text{TcO}_4$. Toute autre forme chimique présentant du ^{99m}Tc sera considérée comme une impureté radiochimique.

La pureté radiochimique est déterminée par chromatographie selon trois techniques différentes :

- **La chromatographie sur couche Mince (CCM) :** la plus pratique, donc la plus utilisée.
- **La chromatographie sur colonne.**
- **La chromatographie liquide de haute performance (HPLC).**

α .Chromatographie sur couche Mince (CCM) : TLC (*Thin layer chromatography*)

C'est la technique la plus couramment utilisée de par sa simplicité et son caractère rapide.

Principe : C'est une technique de chromatographie planaire permettant la séparation des constituants d'un mélange selon leur affinité vis à vis d'une phase stationnaire (fixée sur une plaque) et d'une phase mobile. Elle comprend alors :

- Une phase stationnaire : une couche mince de matériel adsorbant (usuellement de gel de silice, d'oxyde d'aluminium ou de cellulose) : Papier ITLC-SG, papier Whatman.
- Et une phase liquide, dite phase mobile ou éluant : un solvant ou un mélange de solvants (éthanol, acétone, NaCl 0,9%...), qui va entraîner les composés à se séparer le long de la phase stationnaire.

- **Mode opératoire :**

- On trace un trait horizontal (*Ligne de base*) à environ 1 cm du bas de la plaque de CCM.
- On dépose, à l'aide d'un capillaire ou d'une microseringue, une petite quantité d'une solution du produit sur la marque de départ « **A** » avant de mettre la plaque dans une cuve de migration.
- On prépare à côté, un éluant qui recouvrira le fond de la cuve sur environ 5 mm de hauteur, et on laisse saturer la cuve. (C'est-à-dire : maintenir la cuve fermée et laisser les vapeurs de l'éluant remplir le volume de la cuve, environ 5-10 min).
- On place ensuite la plaque de CCM dans la cuve contenant l'éluant. Le solvant monte le long de la plaque par capillarité. Lorsqu'il arrive presque en haut de la plaque ou zone de migration « **B** », on sort celle-ci de la cuve.

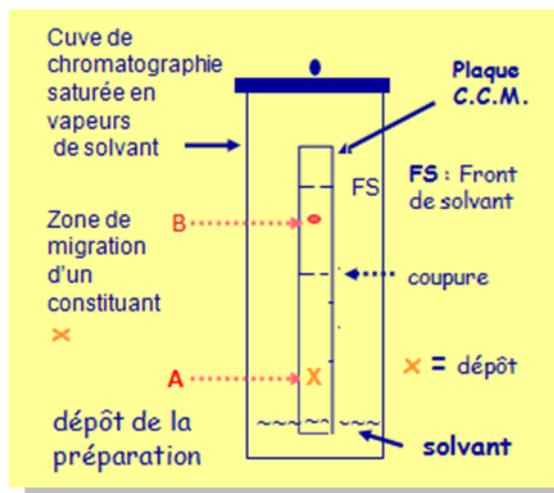


Figure 11 : Schéma relatant le principe de la CCM.

- On coupe la plaque (en 2 pièces) et on mesure la radioactivité dans chaque pièce (celle contenant le point de départ *A, et celle renfermant le front d'arrivée *B) à l'aide d'un détecteur de radiations adapté (activimètre). Ainsi la PRC peut être calculée selon la formule suivante :

$$PRC = \frac{*B}{(*A + *B)} \times 100 \geq 95 \%$$

Actuellement, de nouveaux dispositifs appelés **scanners de chromatographie** sur couche mince (Figure 12) permettent d'exécuter de manière rapide, précise et reproductible des tests de pureté radiochimique et d'identité radionucléidique grâce à un seul balayage d'environ une minute de la plaque de CCM. Ils sont conçus pour répondre aux exigences croissantes des laboratoires modernes. Ces instruments polyvalents et compacts, sont entièrement contrôlés par des logiciels conçus spécifiquement pour les applications PET / SPECT, avec une gamme de fonctionnalités véritablement innovantes visant à assurer la conformité, la sécurité et la fiabilité du système (2).

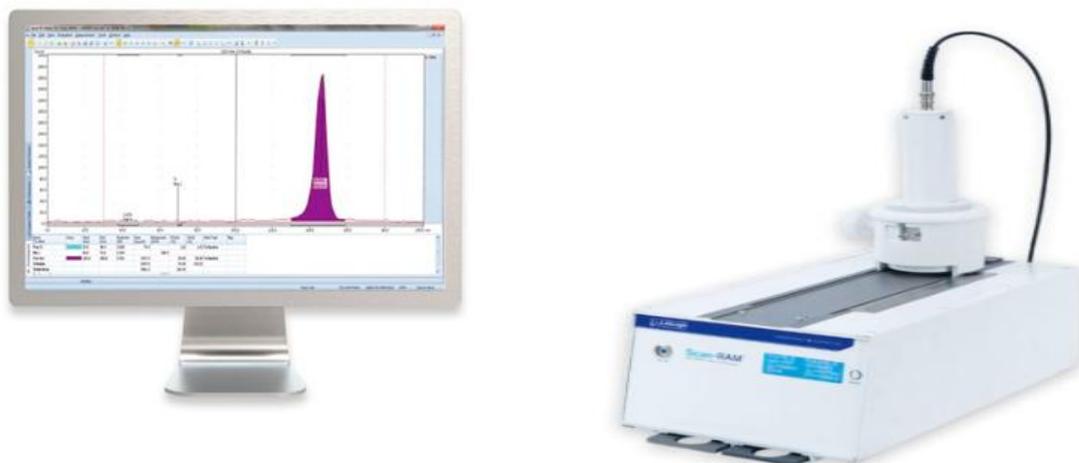


Figure 12 : Scanner pour chromatographie sur couche mince (2).

β. Chromatographie sur colonne :

Cette technique repose sur la mesure de la différence d'adsorption des composés sur une colonne préparative. Le mélange constituant l'échantillon est placé en haut de la colonne. Selon la nature de l'éluant et du contenu de la colonne, certaines molécules sont plus facilement éluées que d'autres. (18).

γ. Chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) :

Les composés à séparer sont mis en solution dans un solvant, sur un montage de haute pression (Figure 13). C'est une méthode très précise mais chronophage, donc peu utilisée en routine (46).



Figure 13 : Dispositif de chromatographie en phase liquide à haute performance (46).

b. La pureté chimique : définie par le rapport, exprimé en pourcentage, de la masse de la matière présente sous la forme chimique indiquée, à la masse totale de matière contenue dans la source, exception faite des excipients et solvants éventuels.

c. La détermination du pH : Dans la mesure où ce dernier intervient dans la stabilité du produit. Une valeur inadéquate du pH témoignerait d'une altération du marquage ou d'une anomalie de conservation. Cette mesure est basée sur l'utilisation de papier pH et la comparaison à une échelle de couleur. Pour chaque médicament radiopharmaceutique, il existe un intervalle de pH dans lequel la stabilité de la préparation est optimale.

d. Isotonicité : les préparations radiopharmaceutiques injectables doivent répondre aux critères d'isotonicité (niveau de teneur en eau tendant vers une valeur constante). (5)

4. Contrôles Biologiques :

a. Stérilité : une adaptation de la monographie « stérilité » de la pharmacopée française doit être réalisée pour les médicaments radiopharmaceutiques (30).

b. Apyrogénicité : L'essai d'apyrogénicité est un essai a posteriori. L'essai officiel de la pharmacopée, réalisé chez le lapin est difficile à mettre en œuvre en pratique et peut être remplacé par un essai in vitro de la pharmacopée mettant en œuvre le Lysat d'Ameobocyte de Limule (LAL) (30).

Contrôle de Qualité des médicaments radiopharmaceutiques	
A-Contrôles galéniques	C- Contrôles chimiques
Caractère	pH
Volume d'éluat pour l'éluat du ^{99m}Tc	Pureté chimique
Taille des particules	Pureté radiochimique
B- Contrôles physiques	D- Contrôles biologiques
Identification du radionucléide	Stérilité.
Mesure de l'activité	Endotoxine bactérienne.
Pureté radio nucléidique	

Tableau 2 : Les différents types de contrôle de qualité réalisés en radiopharmacie (5).

C. Étiquetage, conditionnement et libération de lots : (43)

1. Étiquetage et conditionnement :

Le colis et le récipient du médicament contenant des radionucléides doivent être étiquetés conformément aux réglementations recommandées par l'AIEA et l'organisme national de sécurité nucléaire.

L'étiquetage doit satisfaire aux exigences énoncées ci-après :

a. L'étiquetage du flacon doit indiquer :

- Le nom ou le code du médicament, y compris le nom ou le symbole chimique du radionucléide ;
- L'identification du lot et de la date de péremption ;
- Le symbole international de la radioactivité ;
- Le nom du fabricant ;
- La quantité de radioactivité.

b. L'étiquetage du blindage de protection doit comporter les renseignements suivants :

- La dénomination du médicament ;

- La forme pharmaceutique et/ou le dosage doit figurer dans la dénomination du médicament et la liste des constituants du coffret ;
- Le mode d'administration et, si nécessaire, la voie d'administration ;
- La date de péremption.

2. Libération des médicaments radiopharmaceutiques :

Les médicaments radiopharmaceutiques peuvent être libérés et distribués même avant l'obtention de tous les résultats de contrôles, notamment les contrôles biologiques.

Une procédure doit être mise en place afin de décrire les mesures à prendre si des résultats de contrôles se révélaient non satisfaisants après l'expédition.

3. Transport des radiopharmaceutiques : (43)

Le transport des radiopharmaceutiques ne peut avoir lieu qu'après autorisation de transport officielle délivrée par l'organisme national de sécurité nucléaire.

Le transport se fait dans un véhicule homologué avec le matériel nécessaire pour assurer la sûreté des colis lors du transport.

D. Pharmacovigilance et matériovigilance : (8)

Les médicaments radiopharmaceutiques sont également soumis aux règles de la pharmacovigilance (avec signalisation systématiques des effets indésirables) et de la matériovigilance. Or, il semblerait que le nombre des effets indésirables observés avec ces produits soit très faible : de 1 cas pour 5000 à 1 cas sur 50.000 administrations selon certaines études. Ce phénomène pourrait en partie s'expliquer par le fait que la quantité pondérale du principe actif contenu dans un radiopharmaceutique est généralement de l'ordre du picogramme et qu'il n'a donc aucun effet pharmacologique. (25)

E. Tenue de registres et traçabilité:

Afin d'assurer la traçabilité des radiopharmaceutiques et d'objectiver les mesures de radioprotection, un certain nombre de registres doivent être tenus à jour et présentés éventuellement aux autorités de contrôle :

- Registre de comptabilité des sources et de gestion des sources.
- Registre des déchets et registre de maintenance des matériels de radioprotection.
- Registre des dispensations (ordonnancier) ; les préparations sont enregistrées sur un registre d'ordonnance conservé 5ans à 20 ans pour les MDS.

- Documents regroupant les procédures : préparations, contrôles de qualité, dispensation, utilisation et maintenance des appareils, les préparations journalières.

F. Contre-indications des radiopharmaceutiques :

La grossesse représente une contre-indication absolue à l'administration de tout médicament RP, exception faite de la scintigraphie pulmonaire de perfusion en cas de suspicion d'embolie pulmonaire engageant le pronostic vital de la maman. Aussi, les RP constituent une contre-indication relative en période de lactation et chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'un des vecteurs constituant les composés radiopharmaceutiques (49).

VI. Radioprotection Et Gestion Des Déchets Radioactifs :

A. Radioprotection :

L'utilisation des rayonnements ionisants au sein des établissements médicaux, notamment en services de médecine nucléaire et en radiothérapie, s'élargit de plus en plus.

Ceci exige la mise en œuvre d'un certain nombre de procédures, des règles et des moyens de prévention et de surveillance adéquats visant à empêcher et/ou à réduire les effets nocifs des rayonnements ionisants produits.

Actuellement, la radioprotection est devenue un système complexe dont la finalité est d'assurer à tout individu une protection optimale selon son statut par rapport à l'exposition.

La radioprotection nécessite le recrutement de personnel possédant des compétences en radioprotection ainsi que la formation à la radioprotection de tous les intervenants.

D'ailleurs, les objectifs de la radioprotection ne seront atteints que si chaque intervenant, quelque soit sa fonction et son statut, se considère directement et individuellement responsable de sa sûreté radiologique, de sa sécurité et de celles de ceux qui l'entourent (40).

1. Principes de radioprotection :

L'objectif principal de la radioprotection est de fournir un niveau approprié de protection aux êtres humains contre les effets nocifs des rayonnements ionisants. C'est la raison pour laquelle la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR) fait reposer son système de radioprotection sur 3 principes non hiérarchisés qui s'appliquent simultanément : principe de justification, d'optimisation et de limitation.

❖ Principe de justification :

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

❖ Principe d'optimisation :

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

Le principe est connu sous le nom de principe ALARA ("As Low As Reasonably Achievable"),

❖ **Principe de limitation :**

L'exposition d'une personne aux rayonnements ionisants résultant d'une de ces activités ne peut porter la somme des doses reçues au-delà des limites fixées par voie réglementaire. Il existe des limites annuelles d'exposition à ne pas dépasser : elles sont les plus basses possibles, afin d'éviter l'apparition d'effets stochastiques. Ainsi, les expositions induites par les activités nucléaires pour la population générale ou les travailleurs font l'objet de limites strictes (28).

2. Moyens de radioprotection :

- ❖ La distance : répondant à la loi de l'inverse du carré de la distance.
- ❖ Le temps : en réduisant autant que possible le temps d'exposition aux rayonnements ionisants.
- ❖ L'utilisation d'écrans de protection : enceintes et écrans plombés, blouses plombées, seringues plombées.

3. Radioprotection des patients et de leur entourage :

La radioprotection des patients se base sur deux principes : principe de justification et principe d'optimisation.

Ces deux principes engendrent un certain nombre de règles pratiques pour lesquelles le radiopharmacien intervient :

- Les activités à administrer doivent être évaluées pour chaque patient en tenant compte notamment de facteurs individuels (âge, taille, poids) et pathologiques (insuffisance rénale, ...).
- Une protection préalable de certains organes sensibles doit être effectuée chaque fois que nécessaire, (exemple de la glande thyroïde par administration d'une solution de Lugol en cas d'utilisation de la MIBG marquée à l'iode 131 radioactif).

- Des contrôles de qualité peuvent être effectués sur les radiopharmaceutiques avant leur administration au patient afin de s'assurer de leur qualité et de l'absence d'impuretés préjudiciables sur le plan dosimétrique.
- Les appareils utilisés pour la mesure des activités doivent être tenus en bon état de fonctionnement et doivent faire l'objet d'étalonnage et de contrôle périodique.

En ce qui concerne la protection de l'entourage des patients, d'autres règles pratiques peuvent être citées :

- L'existence de deux salles d'attente pour les patients avant et après l'administration du radiopharmaceutique. L'accès à ces dernières est interdit aux personnes de l'entourage.
- Séjour obligatoire du patient à l'hôpital de quelques heures pour un examen à visée diagnostique et de plusieurs jours dans des chambres protégées pour un traitement thérapeutique.
- Le patient est informé des risques d'exposition ou de contamination qu'il fait courir à son entourage et des conseils pratiques lui sont dispensés à cet effet (28).

4. Radioprotection de l'environnement :

Il s'agit essentiellement des problèmes liés à l'élimination des déchets radioactifs, suscitant des contrôles réguliers des surfaces et du niveau de radioactivité ambiante.

B. Gestion des déchets radioactifs : (25)

Les déchets radioactifs doivent être séparés des autres déchets hospitaliers. Ils sont triés en différents types en fonction de leur nature et de la période des radioéléments qu'ils contiennent:

- Classe 1: éléments de période très courte, moins de 6 jours (^{99m}Tc , ^{201}Tl , ^{123}I) ;
- Classe 2: éléments de période courte, de 6 à 71 jours (^{131}I , ^{51}Cr);
- Classe 3: éléments de période longue, plus de 71 jours (^{57}Co)

Les déchets solides (gants, compresses, récipients...) contenant des radioéléments de classe 1 et 2 sont recueillis dans des sacs étiquetés et mis dans des poubelles plombées identifiées avec le type de déchets qu'elles contiennent et stockés dans des locaux de décroissance jusqu'à ce que le niveau de radioactivité soit suffisamment faible pour autoriser leur rejet avec les déchets conventionnels (en général, 2 mois pour les déchets de classe 1 et 2 ans pour les déchets de classe 3).

Les seringues et les aiguilles contaminées sont placées dans des boîtes incinérables, en séparant les émetteurs de période courte des émetteurs de période plus longue. Après décroissance et contrôle du niveau de radioactivité, ces boîtes seront traitées comme des déchets hospitaliers classiques.

Les effluents liquides de classe 1 et 2 sont dirigés vers un système de cuves de stockage dont la vidange ne peut intervenir qu'après vérification de l'activité volumique des effluents qu'elles contiennent.

Les déchets de classe 3 (solides et liquides) sont pris en charge par l'organisme national qualifié.

DEUXIEME PARTIE : SESTAMIBI MARQUE AU TECHNETIUM 99 METASTABLE

Juste après son introduction comme radiopharmaceutique dans l'exploration de la perfusion myocardique et de la scintigraphie des parathyroïdes, le ^{99m}Tc -SESTAMIBI ou ^{99m}Tc -MIBI (metoxy-isobutyl-isonitrile) marqué au technétium 99 métastable a rapidement substitué le

Thallium 201 (^{201}Tl), dans la majorité des services de Médecine Nucléaire de par le monde. En effet, le ^{201}Tl est un cation hydrophile analogue du potassium pénétrant dans les cellules grâce à la $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATP}^{\text{ase}}$ et au cotransport $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$. Il décroît par capture électronique avec une demi-vie de 73,1 heures. Ceci s'accompagne d'une émission de rayons gamma de 135 et 167 keV, et de rayons X d'énergie variant de 69 à 83 keV. Cependant, le ^{201}Tl présente un certain nombre d'inconvénients notamment une dosimétrie élevée, une énergie d'émission moins favorable à la détection scintigraphique, et un coût plus élevé (produit de cyclotron) (8).

Toutes ses caractéristiques physiques suboptimales du ^{201}Tl ont orienté les explorations scintigraphiques vers la mise au point de nouveaux traceurs présentant une énergie d'émission mieux adaptée aux gamma-caméras et entraînant une dosimétrie moindre, notamment le Sestamibi marqué au technétium 99metastable répondant mieux à ces exigences.

En effet, les propriétés physiques du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sont nettement plus intéressantes de par sa disponibilité (produit de générateur), son caractère moins irradiant, plus sensible et moins onéreux font que le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi est considéré, depuis plus de trois décennies, comme une alternative concrète au ^{201}Tl , dans bon nombre d'explorations scintigraphiques particulièrement en cardiologie et en pathologie parathyroïdienne. Toutes ces considérations mettent l'accent sur l'intérêt que nous portons pour le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi et expliquent les raisons pour lesquelles nous l'avons choisi comme type de description dans cette seconde partie du travail.

I. Propriétés du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - MIBI :

A. Structure chimique :

La structure précise du complexe est le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - [MIBI] $6+$ où le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ est le pertechnétate de sodium (TcO_4^-), qui est lié à six ligands 2- methoxy-isobutyl isonitrile (MIBI), d'où l'appellation SESTAMIBI (Figure 14).

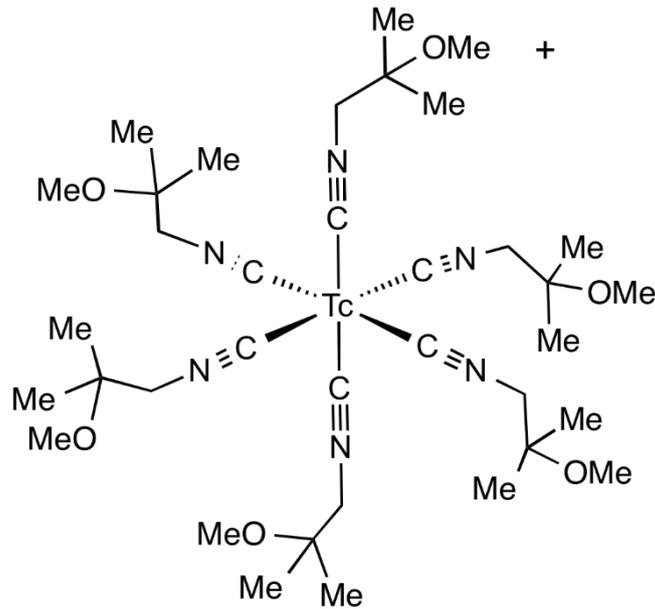


Figure 14: Structure chimique du ^{99m}Tc -SESTAMIBI (38).

B. Propriétés biologiques :

Le MIBI est un cation monovalent lipophile qui diffuse passivement à travers la membrane cellulaire et s'accumule préférentiellement au niveau des cellules oxyphiles riches en mitochondries suivant un potentiel membranaire négatif. L'hypervascularisation et la richesse des cellules en mitochondries sont alors significativement proportionnelles à la fixation du MIBI (15).

C. Propriétés physiques du ^{99m}Tc :

Le ^{99m}Tc est un émetteur gamma pur, qui décroît en ^{99}Tc avec une **période physique de 6,03 heures** en émettant un rayonnement gamma doté d'un pic spectrométrique moyen de **140 keV**. Ce qui fait que l'énergie des photons est mieux adaptée à la détection par les gamma-caméras, avec la possibilité d'administrer aux patients des doses assez élevées, expliquant la bonne qualité des images scintigraphiques (28).

D. Evolution de l'activité sanguine :

L'activité sanguine décroît selon une courbe que l'on peut assimiler à la somme de deux exponentielles. La composante rapide a une période de 2 min et la composante longue une période de 6 heures (15).

II. Modes de production et de préparation du composé ^{99m}Tc -SESTAMIBI :

A. Générateur $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$:

1. Présentation du générateur $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$:

Le générateur $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ est constitué par une colonne d'alumine sur laquelle est adsorbé très fortement le molybdate polymérisé. Après désintégration, le pertechnétate (TcO_4^-) formé se désolidarise du polymère et peut être facilement élué de la colonne par une solution aqueuse stérile de chlorure de sodium (0.9%) alors que les polymères de l'ion molybdate sont retenus sur la colonne. Ce système stérile est protégé par une enceinte plombée.

2. Principe d'éluion :

Le générateur $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ comprend un réservoir de liquide d'éluion constitué par une solution stérile isotonique de chlorure de sodium, un site de prélèvement, constitué par une aiguille fixée en sortie de la colonne d'alumine (figure 15).

La mise en place d'un flacon sous vide (au niveau de l'aiguille de sortie), entraîne une aspiration du liquide d'éluion à travers la colonne où il se charge en pertechnétate de sodium $\text{Na}[\text{TcO}_4]$ (25).

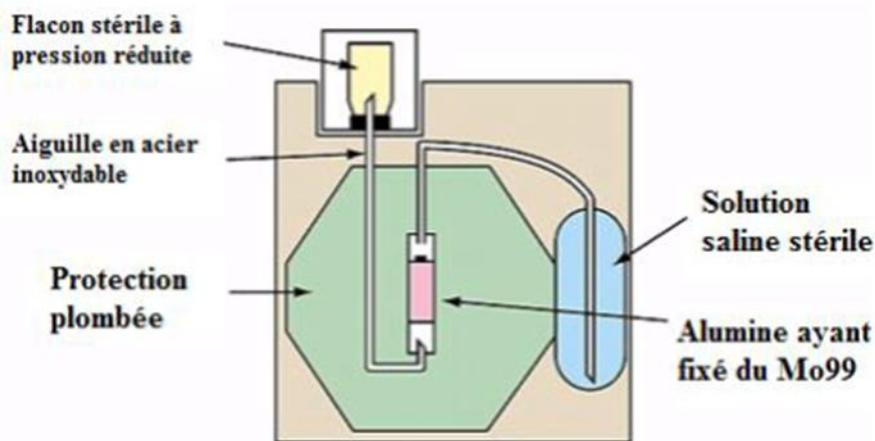


Figure 15 : Schéma du Générateur $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ (25).

3. Production de Molybdène 99 (⁹⁹Mo) :

Le molybdène peut être produit soit par activation neutronique, dans un réacteur nucléaire, du métal lourd Molybdène (naturel ou enrichi en ⁹⁸Mo), soit par fission induite d'U-235 dans une cible d'uranium hautement enrichi (23).

Le ⁹⁹Mo est transformé par **filiation radioactive** pour donner dans 86% des cas du ^{99m}Tc utilisable en diagnostic, et dans 14% des cas en ⁹⁹Tc sans intérêt, qui à son tour se transforme en nucléide stable, le ⁹⁹Ru (figure 16).

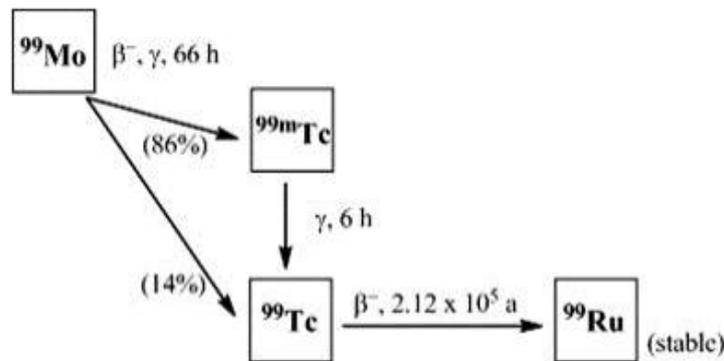


Figure 16 : Schéma de la filiation du ⁹⁹Mo au ⁹⁹Ru stable (25)

4. Séparation du ^{99m}Tc du ⁹⁹Mo :

Plusieurs méthodes existent permettant de séparer le ^{99m}Tc du ⁹⁹Mo, les plus utilisées sont : la chromatographie sur colonne, l'extraction par des solvants ou la sublimation. En Médecine nucléaire, les générateurs utilisés sont basés sur la séparation chromatographique sur colonne d'alumine du pertechnétate de ^{99m}Tc par une solution saline (NaCl) à 0,9% (23).

5. Performance et contrôle de qualité du système Générateur ⁹⁹Mo/^{99m}Tc :

La Pharmacopée Européenne contient deux monographies distinctes pour les solutions de pertechnétate de sodium Na[TcO₄⁻] injectables, en fonction de la source de ⁹⁹Mo utilisé pour la production du générateur ⁹⁹Mo/^{99m}Tc(1).

Les critères de qualité suivants sont énoncés dans la pharmacopée européenne et doivent être évalués pour chaque générateur :

- Le rendement d'éluion : est le rapport de l'activité de ^{99m}Tc réellement élue à l'activité de ^{99m}Tc éluable.

- La pureté radionucléidique de l'éluât : est le rapport de l'activité du radionucléide considéré à l'activité totale de la source.
- La pureté chimique de l'éluât : est le rapport de la masse de matière présente sous la forme chimique indiquée, à la masse totale contenue dans la source, exception faites des excipients et solvants éventuels. Comme exemple d'impureté chimique, l'aluminium peut être recherché et quantifié dans l'éluât du générateur du technétium. En plus de sa toxicité, l'aluminium pourrait entraîner des altérations de la qualité des préparations.
- Le pH de l'éluât : pour chaque produit radiopharmaceutique, il existe un intervalle de pH dans lequel la stabilité du produit est optimale. Un pH inadéquat peut entraîner des formations d'espèces chimiques indésirables (hydroxydes insolubles ...) et altérer la qualité de marquage (20).

6. Nouveaux procédés de production du ^{99m}Tc :

La production du ^{99}Mo est assurée par six grands réacteurs nucléaires de recherche dans le monde. Parmi ces réacteurs de recherche, quatre ont plus de 40 ans, ce qui entraîne des réparations imprévues et des arrêts associés (34).

Face à cette situation, une pénurie mondiale en molybdène a été observée en 2010, à laquelle s'ajoutent des problèmes récurrents d'approvisionnement en générateurs de technétium ^{99m}Tc dans les services de médecine nucléaire.

Dans cette optique, afin de palier à d'éventuels futurs problèmes et pénuries de production en ^{99}Mo , des solutions sont entrain d'être trouvées et d'autres en voies de finalisation afin d'assurer le maximum d'examens prescrits et d'éviter les substitutions systématiques par des techniques d'imagerie ne relevant pas de la médecine nucléaire (26). Elles s'appuient essentiellement sur **l'utilisation de cyclotrons**.

a. Production du ^{99m}Tc « instantanée » :

Après la pénurie de 2010, plusieurs équipes à travers le monde ont exploré la production du ^{99}Mo par cyclotron. En 2012, une équipe de la division de médecine nucléaire du laboratoire TRIUMF à Vancouver (Colombie-Britannique, Canada) **a utilisé un faisceau de protons issu d'un cyclotron pour bombarder une cible de molybdène 100**, produisant des quantités intéressantes de technétium 99m . Puisque, dans ces conditions, le technétium 99m est

directement produit, il est nécessaire de l'utiliser très rapidement ; cette stratégie nécessiterait donc l'achat et l'exploitation de cyclotrons près des centres d'exams (48).

b. Voie indirecte de production de ⁹⁹Mo :

Une voie plus prometteuse de production de technétium 99m via le molybdène 99 a été récemment explorée. **L'utilisation d'un faisceau de photons issus par rayonnement synchrotron d'un accélérateur linéaire d'électrons.** Pour cela, ils exposent une première cible en métal lourd (du mercure liquide ou du tungstène solide refroidi) au faisceau intense d'électrons accélérés, et placent derrière ce « convertisseur » une cible en molybdène 100. L'émission d'un neutron de recul par les cibles irradiées transmute le molybdène 100 en molybdène 99 ; Ensuite la cible irradiée, est dissoute et on en extrait le technétium 99m. Le procédé est cependant loin d'être mature industriellement (48).

c. Nouveau procédé d'extraction de ⁹⁹Mo utilisant le trifluorure d'azote et une réaction contrôlée par la lumière :

L'équipe de l'Université Technique de Munich a développé une nouvelle méthode d'extraction du ⁹⁹Mo sans recours à la chimie aqueuse, ce qui est susceptible de réduire considérablement la production des déchets. En collaboration avec le groupe de chimie du fluor de l'Université Philipps de Marburg, ils ont développé un système dans lequel les plaques d'essai d'Uranium-Molybdène réagissent avec le trifluorure d'azote dans un plasma et qui permet de séparer l'uranium en excès indésirable du molybdène via une réaction contrôlée par la lumière (36).

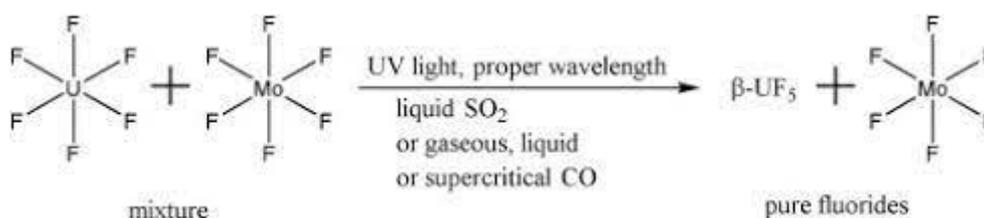


Figure 17 : Séparation photochimique réductrice des hexafluorures d'uranium et de molybdène (33).

7. Nouvelles perspectives d'utilisation du ^{99m}Tc :

Actuellement, le ^{99m}Tc de par ses caractéristiques physiques favorables, sa disponibilité, et son coût attractif, est de plus en plus sollicité pour marquer de nouvelles molécules vectrices utilisées en théranostic comme c'est le cas pour le PSMA dans l'exploration de l'adénocarcinome prostatique, et les analogues des récepteurs de la somatostatine (Tektrotyd) pour explorer les tumeurs neuroendocrines. Chose qui ne peut être que prometteuse particulièrement dans les pays en voie de développement où les difficultés socio-économiques ne permettent pas de disposer d'émetteurs de positons et/ou de machines TEP.

B. Caractéristiques du SESTAMIBI :

1. Composition et forme pharmaceutique :

Trousse pour préparation radiopharmaceutique, où chaque flacon contient 1 mg de tétrafluoroborate de tétrakis (1-isocyanide-2-méthoxy-2-méthylpropyl) cuivre (I), sous forme d'une poudre lyophilisée blanche (figure 18).



Figure 18 : Trousses pour préparation radiopharmaceutique à base de SESTAMIBI.

2. Propriétés pharmacologiques :

a. Propriétés pharmacodynamiques :

Aux concentrations chimiques administrées pour les examens diagnostiques, la solution de ^{99m}Tc -sestamibi ne semble pas avoir d'activité pharmacodynamique (38).

b. Propriétés pharmacocinétiques :

- **Biodistribution :**

^{99m}Tc-sestamibi injecté par voie IV stricte se distribue rapidement dans les tissus : 5 minutes après l'injection, environ 8% seulement de l'activité injectée est encore présent dans le compartiment sanguin. Sa distribution physiologique inclue les glandes salivaires, la thyroïde, le myocarde, le foie, la vésicule biliaire, le gros intestin, l'intestin grêle, les reins, la vessie, les plexus choroïdes et les muscles squelettiques, et occasionnellement dans les plaques aréolaires. Une fixation homogène de faible niveau dans le sein ou l'aisselle est normale (38).

- **Élimination :**

L'élimination du ^{99m}Tc-sestamibi se fait principalement par l'intermédiaire des reins et du système hépatobiliaire. L'activité du ^{99m}Tc-sestamibi accumulée dans la vésicule biliaire est retrouvée dans l'intestin dans l'heure qui suit l'injection. Environ 27% de l'activité injectée est éliminé par voie rénale en 24 heures, et approximativement 33% est éliminé dans les selles en 48 heures. Les propriétés pharmacocinétiques chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été déterminées (15).

- **Demi-vie :**

La demi-vie biologique myocardique du ^{99m}Tc-sestamibi est d'environ 7 heures au repos et après épreuve de stimulation. La demi-vie efficace, qui tient compte des demi-vies biologique et physique (décroissance radioactive), est approximativement de 3 heures pour le cœur et approximativement de 30 minutes pour le foie (40).

C. Durée de conservation :

- Avant reconstitution : 1 an.
- Après marquage : la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée à 12 heures. Aussi il ne faut pas conserver la préparation à une température supérieure à 25°C après le marquage. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, faute de quoi les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur (15).

D. Préparation du composé ^{99m}Tc -SESTAMIBI : (38).

La préparation du composé ^{99m}Tc -sestamibi doit être effectuée selon les normes de bonnes pratiques exprimée explicitement sur des fiches de procédure (Annexes III) en respectant notamment les conditions d'asepsie.

Le marquage du MIBI, nécessite la formation d'un ligand intermédiaire, ce dernier est ensuite stabilisé, après échange d'ions durant la phase d'incubation avec chauffage, dans la mesure où le kit contient un composé de cuivre (I) préformé, qui facilite la formation des hexacoordinations du ^{99m}Tc (I) – MIBI (5). Ainsi, la préparation du composé ^{99m}Tc -Sestamibi pour injection doit être réalisée selon un **protocole par ébullition** (à 100°C) en suivant la procédure aseptique suivante :

- Porter des gants imperméables tout au long de la procédure de préparation, en plaçant le flacon de lyophilisat dans un conteneur de protection contre les rayonnements blindés en plomb (Figure 19) portant la date, l'heure de préparation, le volume et l'activité.
- À l'aide d'une seringue stérile munie d'une protection blindée en plomb (perçant le bouchon plastique), introduire 1 – 5 mL d'éluât de pertechnétate (TcO_4^-) pour une activité maximale de 11 GBq (ou un volume d'éluât ajusté à la radioactivité désirée avec une solution saline physiologique) dans un flacon placé dans le conteneur blindé en plomb.
- Sans enlever l'aiguille, soustraire un volume d'air équivalent au volume d'éluât injecté afin de rétablir la pression atmosphérique dans le flacon.
- Agiter le flacon jusqu'à dissolution complète du contenu (environ 1 minute).
- Enlever le flacon de sa protection de plomb et le placer à la verticale dans un bain-marie dûment blindé, de façon à éviter tout contact entre l'eau bouillante et la capsule en aluminium, et porter à ébullition pendant 10 – 12 minutes. Les 10 à 12 minutes sont décomptées à partir du moment où l'eau recommence à bouillir.

Remarque : le flacon doit rester vertical pendant toute la durée de l'ébullition. Veiller à ce que le bouchon dépasse le niveau de la surface de l'eau du bain-marie.

- Retirer le flacon du bain-marie, le placer dans un conteneur en plomb et le laisser refroidir à température ambiante (environ 15 minutes).

- Examiner le contenu du flacon afin de vérifier l'absence de particules ou de changement de couleur avant administration.
- Procéder par **contrôler la qualité du composé radiopharmaceutique obtenu** en termes d'aspect, de couleur, de pH, et de pureté radiochimique.
- Après validation de la conformité, prélever le ^{99m}Tc -Sestamibi pour injection à l'aide d'une seringue stérile munie d'une protection blindée en tungstène (figure 20), sachant qu'il faut utiliser le radiopharmaceutique dans les douze heures suivant sa préparation.
- La pureté radiochimique doit être vérifiée avant l'administration au patient en utilisant la méthode de radiochromatographie en couche mince décrite ci-après ou la méthode décrite dans la monographie n° 1926 de la Pharmacopée Européenne (solution injectable de technétium ^{99m}Tc -sestamibi) (40).



Figure 19 : Protège-flacon plombé (Service de Médecine Nucléaire HIS).



Figure 20 : Seringue stérile radioprotégée (Service de Médecine Nucléaire HIS).

III. Contrôle de qualité du composé ^{99m}Tc -sestamibi:

Le contrôle de qualité vérifiant la conformité du composé ^{99m}Tc -sestamibi doit être effectué systématiquement avant toute administration aux patients. Il doit porter, en pratique courante, sur :

- **L'identification et la mesure de l'activité du radionucléide (^{99m}Tc)** ; cela sous-entend un étalonnage régulier des activimètres et un étiquetage minutieux des flacons contenant les préparations et des seringues individuelles.
- **La vérification des caractères organoleptiques** : contrôle visuel (incolore, apparence claire, limpide, présence anormale de particules).
- **pH de la préparation : 5,0 à 6,0.**
- **La mesure de la pureté radiochimique** par chromatographie sur couche mince dont on va détailler la procédure ci-dessous.
- A posteriori, **la vérification de la qualité des images scintigraphiques obtenues** notamment la qualité de fixation et rapport signal/bruit.

En pratique courante, la mesure de la pureté radiochimique du composé s'effectue par chromatographie sur couche mince selon le matériel et la procédure suivants (38) :

A. Matériel :

- Bande chromatographique en Oxyde d'aluminium neutre de type T (2 x 10cm), sur laquelle sont tracés les repères (Dépôt, découpe, front de solvant).
- Éthanol à > 95%.
- Détecteur de radiations adapté.
- Cuve ou Chambre chromatographique de petite taille.

B. Procédure :

- Déposer 2-5 μL de solution à tester à environ 1,5 cm de l'extrémité inférieure de la bande
- Placer la plaque dans la chambre chromatographique contenant une couche d'environ 0,5 cm d'éthanol absolu.
- Développer le chromatogramme jusqu'à ce que le front de solvant migre à environ 6 cm de l'origine (environ 10 minutes).
- Retirer la plaque et la laisser sécher à l'air libre.
- Déterminer la distribution de la radioactivité sur la plaque en balayant le chromatogramme avec un détecteur de radiations adapté ou en coupant la plaque comme montré ci-après (en 2 pièces) et en mesurant la radioactivité dans chaque pièce à l'aide d'un détecteur de radiations adapté.
- Les zones radioactives se calculent en fonction de leurs rapports frontaux (Rf) :
 - les formes réduites et/ou hydrolysées de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ restent à l'origine (Rf = 0,0 – 0,1)
 - le pertechnétate $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ libre (non lié) migre avec le solvant (Rf = 0,4 – 0,7).
 - le complexe de technétium $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi migre avec le front de solvant (Rf = 0,8 – 1,0).

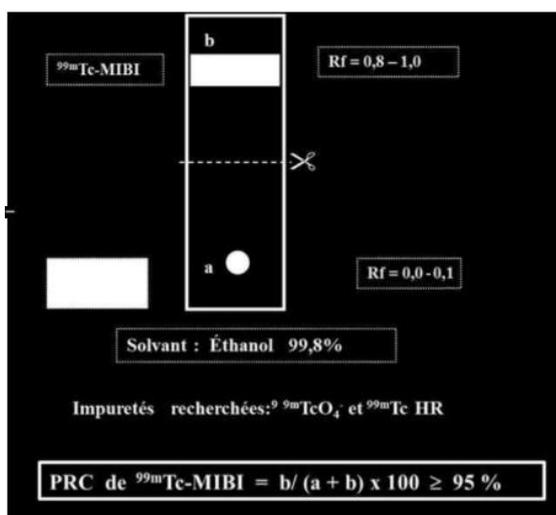


Figure 21 : Schéma relatant le principe de chromatographie sur couche mince.

- Le taux de pureté radiochimique sera calculé comme suit :

$$\% \text{ pureté radiochimique} = \frac{\text{Activ. Partie supérieure}}{\text{Somme d'activ. de toutes les parties}} \times 100 \%$$

- Le pourcentage de ^{99m}Tc -sestamibi doit être $>95\%$.

Remarque : Ne pas utiliser un produit dont la pureté radiochimique est inférieure à 95%.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur (38).

IV. Applications médicales :

A. Indications :

Le SESTAMIBI est à usage diagnostique uniquement. Après préparation à l'aide d'une solution de pertechnétate (TcO_4^-) de sodium, la solution de technétium ^{99m}Tc - SESTAMIBI obtenue est indiquée pour (12) :

1. **Scintigraphie de perfusion myocardique** pour la détection et la localisation de maladies coronariennes (angine de poitrine et infarctus du myocarde) : Figures 22 et 23
2. **Evaluation globale de la fonction ventriculaire** par la technique du premier passage pour la détermination de la fraction d'éjection ou suite à une tomoscintigraphie de

perfusion myocardique classique, avec synchronisation à l'ECG pour l'évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, des volumes et de la mobilité régionale des parois myocardiques (15) : Figure 24.

3. **Localisation de foyers de tissu parathyroïdien hyperactifs** chez les patients atteints d'une forme récidivante ou persistante d'hyperparathyroïdie primaire et secondaire et chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire devant bénéficier d'une première chirurgie des parathyroïdes (38) : Figures 25, 26 et 27.
4. **Détection du cancer du sein par scintigraphie mammaire** lorsque la mammographie n'est pas concluante, n'est pas adaptée ou ne donne pas de résultat décisif (40) : Figure 28.

B. Activités à administrer : (16)

1. Adultes et personnes âgées :

La posologie peut varier selon les indications médicales, les caractéristiques de la gamma-caméra, et les modalités de reconstruction. Toute injection d'une activité supérieure aux activités diagnostiques de référence (NDR, Niveaux de Référence Diagnostiques) devrait être justifiée.

Les activités recommandées en injection intraveineuse chez un adulte de masse corporelle moyenne (70 kg) sont les suivantes :

- Pour le diagnostic des défauts de perfusion coronarienne et des infarctus du myocarde :
400 - 900 MBq.

Conformément aux recommandations européennes (EANM) (10), les activités recommandées pour le diagnostic de l'ischémie myocardique sont :

- Protocole sur deux jours : 600 - 900 MBq/examen.
- Protocole sur un jour : 400 - 500 MBq pour la première injection, et trois fois plus pour la seconde injection.

Au total, l'activité administrée ne doit pas dépasser 2 000 MBq dans le cas d'un protocole d'examen sur un jour et 1 800 MBq si le protocole prévoit l'examen sur deux jours. Si l'examen a lieu sur un jour, les deux injections (à l'issue de l'épreuve de stimulation et au

repos) doivent être pratiquées à deux heures d'intervalle au minimum mais l'ordre est indifférent. Après l'injection lors de l'épreuve de stimulation, le patient est encouragé à poursuivre l'activité physique pendant encore une minute (si possible).

2. Population pédiatrique :

Les activités à administrer aux enfants et aux adolescents peuvent être calculées à partir des recommandations fournies dans le tableau posologique pédiatrique de l'European Association of Nuclear Medicine (EANM) : (10)

Poids [kg]	Coefficient	Poids [kg]	Coefficient	Poids [kg]	Coefficient
3	1	22	5.29	42	9.14
4	1.14	24	5.71	44	9.57
6	1.71	26	6.14	46	10.00
8	2.14	28	6.43	48	10.29
10	2.71	30	6.86	50	10.71
12	3.14	32	7.29	52-54	11.29
14	3.57	34	7.72	56-58	12.00
16	4.00	36	8.00	60-62	12.71
18	4.43	38	8.43	64-66	13.43
20	4.86	40	8.86	68	14.00

Tableau 3 : Activités à administrer en pédiatrie en fonction du poids (EANM) (10)

C. Dosimétrie : (38)

Le technétium (^{99m}Tc) est produit à l'aide d'un générateur ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) et décroît en émettant des rayons gamma ayant une énergie moyenne de 140 keV et selon une période radioactive de 6,02 heures. Les données répertoriées ci-dessous sont issues de la CIPR 80 (Tableau 4).

Dose absorbée de radiations par unité d'activité administrée (mGy/MBq) (sujet au repos)					
Organe	Chez l'adulte	À 15 ans	À 10 ans	À 5 ans	À 1 an
Surrénales	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Vessie	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Surfaces osseuses	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038
Cerveau	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Sein	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,020
Paroi de la vésicule biliaire	0,039	0,045	0,058	0,100	0,320
Tube gastro-intestinal :					
Estomac	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
Intestin grêle	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
Côlon	0,024	0,031	0,050	0,079	0,115
(Côlon ascendant	0,027	0,035	0,057	0,089	0,170)
(Côlon descendant	0,019	0,025	0,041	0,065	0,120)
Cœur	0,0063	0,0082	0,012	0,018	0,030
Reins	0,036	0,043	0,059	0,085	0,150
Foie	0,011	0,014	0,021	0,030	0,052
Poumons	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,025
Muscles	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,014
Œsophage	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Ovaires	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,045
Pancréas	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,039
Moelle rouge	0,0055	0,0071	0,011	0,030	0,044
Glandes salivaires	0,014	0,017	0,022	0,015	0,026
Peau	0,0031	0,0041	0,0064	0,0098	0,019
Rate	0,0065	0,0086	0,014	0,020	0,034
Testicules	0,0038	0,0050	0,0075	0,011	0,021
Thymus	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Thyroïde	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
Utérus	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038
Organes restants	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
Dose efficace [mSv/MBq]	0,0090	0,012	0,018	0,028	0,053

Tableau 4 : Dose absorbée de radiations par unité d'activité administrée (mGy/MBq) (Sujet au repos). (38)

Dose absorbée de radiations par unité d'activité administrée (mGy/MBq) (après stimulation)					
Organe	Chez l'adulte	À 15 ans	À 10 ans	À 5 ans	À 1 an
Surrénales	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
Vessie	0,0098	0,013	0,017	0,021	0,038
Surfaces osseuses	0,0078	0,0097	0,014	0,020	0,036
Cerveau	0,0044	0,0060	0,0093	0,014	0,023
Sein	0,0034	0,0047	0,0062	0,0097	0,018
Paroi de la vésicule biliaire	0,033	0,038	0,049	0,086	0,260
Tube gastro-intestinal :					
Estomac	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032
Intestin grêle	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066
Côlon	0,019	0,025	0,041	0,064	0,120
(Côlon ascendant	0,022	0,028	0,046	0,072	0,130)
(Côlon descendant	0,016	0,021	0,034	0,053	0,099)
Cœur	0,0072	0,0094	0,010	0,021	0,035
Reins	0,026	0,032	0,044	0,063	0,110
Foie	0,0092	0,012	0,018	0,025	0,044
Poumons	0,0044	0,0060	0,0087	0,013	0,023
Muscles	0,0032	0,0041	0,0060	0,0090	0,017
Œsophage	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023

Tableau 5 : Dose absorbée de radiations par unité d'activité administrée (mGy/MBq) (Après stimulation). (38)

Ovaires	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040
Pancréas	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035
Moelle rouge	0,0050	0,0064	0,0095	0,013	0,023
Glandes salivaires	0,0092	0,011	0,0015	0,0020	0,0029
Peau	0,0029	0,0037	0,0058	0,0090	0,017
Rate	0,0058	0,0076	0,012	0,017	0,030
Testicules	0,0037	0,0048	0,0071	0,011	0,020
Thymus	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Thyroïde	0,0044	0,0064	0,0099	0,019	0,035
Utérus	0,0072	0,0093	0,014	0,020	0,035
Organes restants	0,0033	0,0043	0,0064	0,0098	0,018
Dose efficace [mSv/MBq]	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,045

Tableau 6 : Dose efficace (mSv/MBq) (38)

D. Contre-indications :

En plus de la grossesse, le ^{99m}Tc est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Lors des examens de scintigraphie myocardique avec épreuve de stimulation, il faut prendre en compte les contre-indications générales applicables à la stimulation ergométrique ou à l'épreuve pharmacologique (40).

E. Mode d'administration :

Ce médicament est injecté par voie intraveineuse (40).

F. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

En cas de réaction d'hypersensibilité ou de réaction anaphylactique, l'administration du produit médicamenteux doit être immédiatement interrompue et un traitement par voie intraveineuse doit être débuté, si nécessaire. Afin de permettre une prise en charge rapide en cas d'urgence, il convient d'avoir à disposition immédiate les médicaments et le matériel nécessaires, notamment des sondes d'intubation trachéale et du matériel de ventilation (15).

G. Insuffisance rénale ou hépatique :

Le rapport bénéfice/risque doit être évalué avec soin chez ces patients car une exposition accrue aux radiations est possible (15).

H. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :

Les médicaments affectant la fonction myocardique et/ou le débit sanguin peuvent engendrer des résultats faux négatifs lors du diagnostic des coronaropathies. En particulier, les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques réduisent la consommation d'oxygène et affectent donc également la perfusion et les bêtabloquants inhibent l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle pendant l'épreuve de stimulation. En conséquence, les traitements coadministrés doivent être pris en compte lors de l'interprétation des résultats de la scintigraphie. Les recommandations des directives applicables concernant les épreuves de stimulation ergométrique ou pharmacologique doivent être observées (16).

I. Grossesse et allaitement :

Femmes en âge de procréer

Lorsque l'administration de médicaments radiopharmaceutiques est envisagée chez une femme en âge de procréer, il est important de déterminer si la patiente est ou non enceinte. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. En cas de doute, sur la présence éventuelle d'une grossesse (retard de règles, règles très irrégulières, etc.), d'autres techniques n'impliquant pas de rayons ionisants (s'il en existe) doivent être proposées à la patiente (38).

Grossesse :

Les examens utilisant des radionucléides pratiqués chez les femmes enceintes exposent également le fœtus à une dose de radiation. Par conséquent, les examens ne doivent être pratiqués en cours de grossesse que s'ils sont essentiels et si les bénéfices attendus dépassent largement les risques encourus par la mère et le fœtus (16).

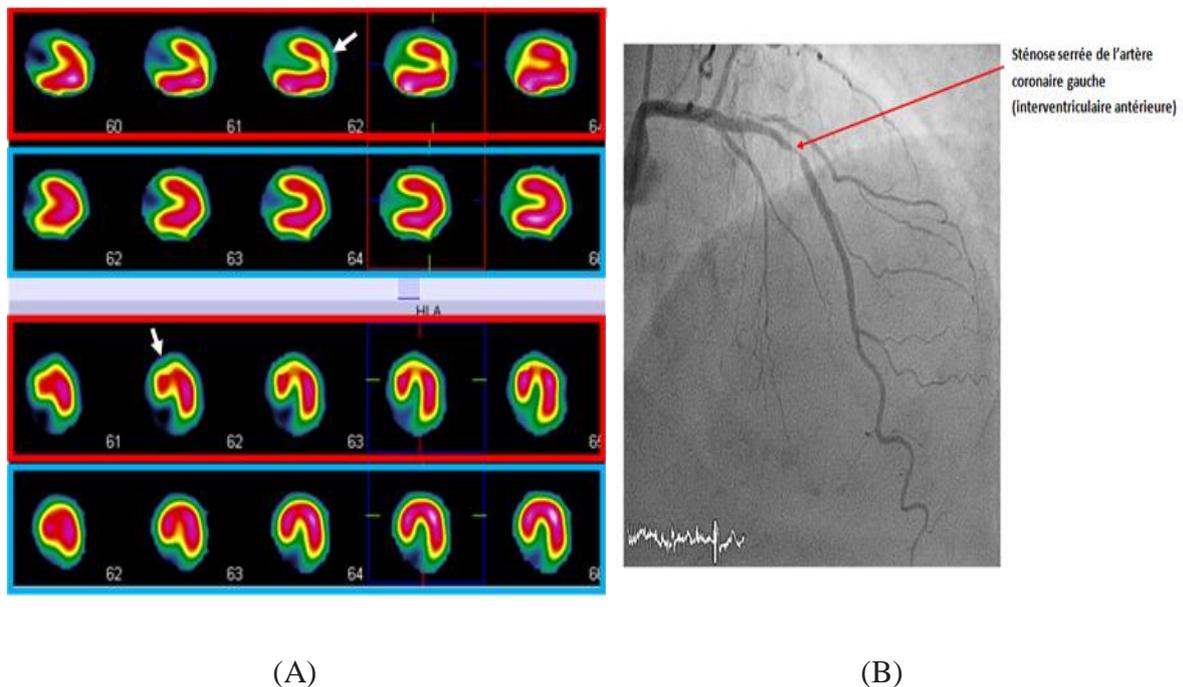
Allaitement :

Avant toute administration de médicaments radiopharmaceutiques chez une femme qui allaite, il convient d'envisager la possibilité de retarder l'administration du radionucléide jusqu'à la fin de l'allaitement et de déterminer l'agent radiopharmaceutique le plus approprié, en gardant à l'esprit que la radioactivité passe dans le lait maternel.

Si l'administration du médicament est jugée nécessaire, l'allaitement doit être suspendu pendant 24 heures et le lait produit pendant cette période devra être éliminé. Les contacts

rapprochés avec les nourrissons doivent être évités pendant les 24 heures suivant l'injection (38).

V. Illustrations scintigraphiques (cas cliniques) :

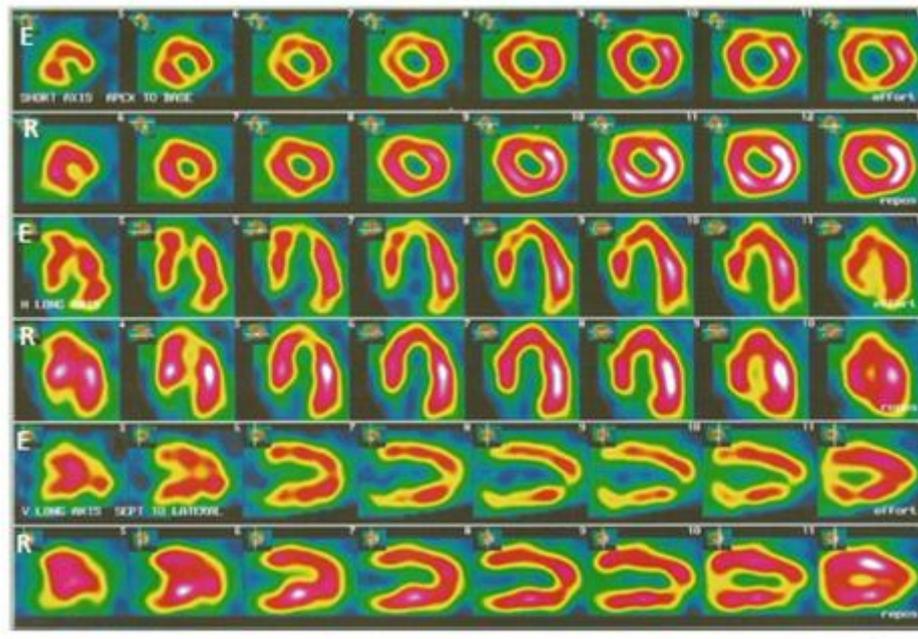


(Images du site officiel de la fédération française de cardiologie).

Figure 22: (A) : Tomoscintigraphie myocardique de perfusion au ^{99m}Tc -Sestamibi chez un patient de 67 ans, diabétique, tabagique chronique ; accusant des précordialgies déclenchées à l'effort physique.

Sur les images tomoscintigraphiques à l'effort (encadrées en rouge) : aspect d'hypoperfusion antéro-septo-apical (flèche blanche). Sur les images au repos (encadrées en bleu) : récupération d'une perfusion normale ; ceci est en faveur d'une ischémie myocardique antéro-septo-apical d'effort.

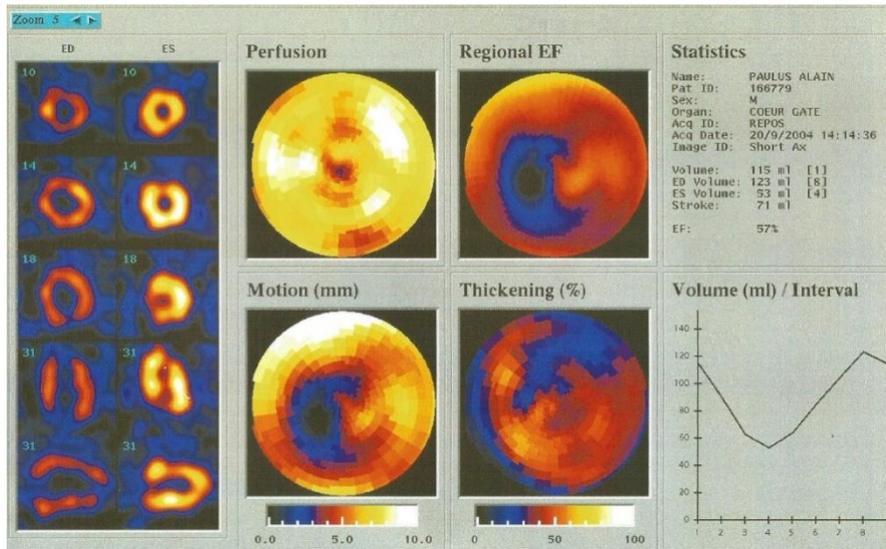
(B) : Coronarographie confirmant une sténose serrée de l'artère interventriculaire antérieure (flèche rouge).



Images du service de Médecine Nucléaire de l'hôpital la Pitié-Salpêtrière – Paris

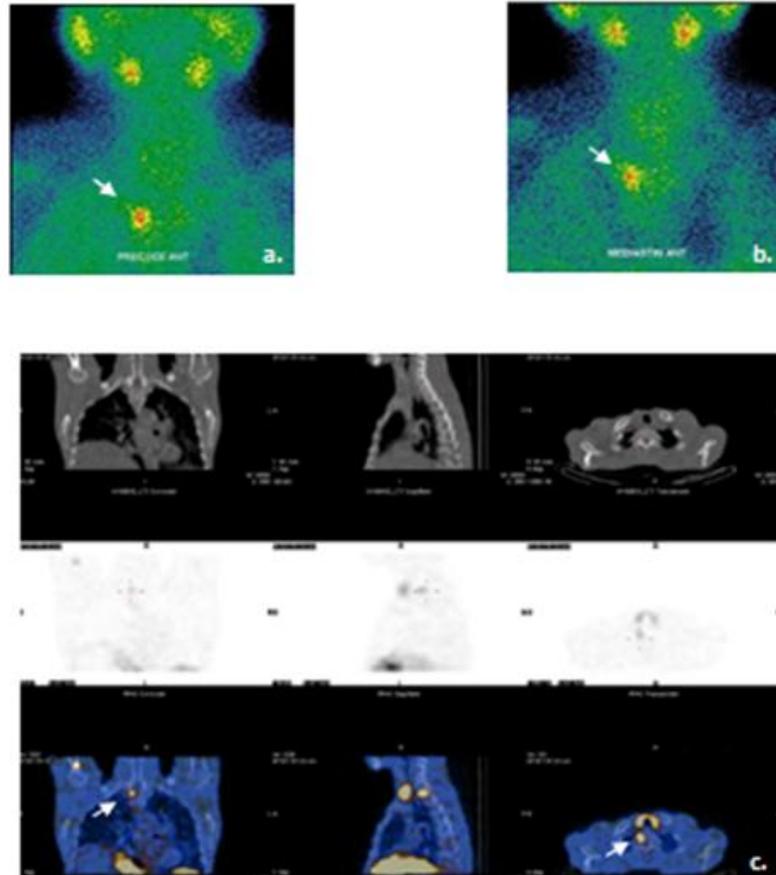
Figure 23 : Patient de 62 ans hypertendu avec notion de tabagisme chronique, accusant des précordialgies s'accroissant à l'effort.

La tomoscintigraphie myocardique de perfusion au ^{99m}Tc -Sestamibi met en évidence à l'effort (E) une hypofixation du radiotracer au niveau des segments inféro-apical, inféro-basal et antéro-basal, avec une nette amélioration de la perfusion au repos (R). Examen en faveur d'une ischémie inféro-apicale, inféro-basale et antéro-basale.



Images du service de Médecine Nucléaire de l'hôpital la Pitié-Salpêtrière – Paris.

Figure 24 : Fraction d'éjection ventriculaire gauche calculée chez un patient (Figure 23) lors de sa tomoscintigraphie de perfusion myocardique au ^{99m}Tc -Sestamibi, estimée à 57%.



Service de médecine nucléaire de l'hôpital Ibn Sina (Pr N. Ben Rais).

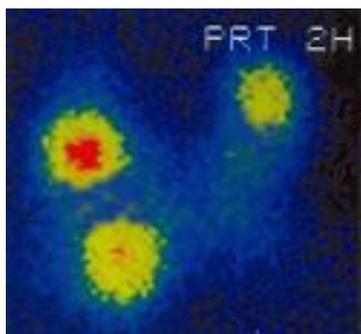
Figure 25: Patiente âgée de 33 ans hémodialysée chronique pour IRC sur glomérulonéphrite chronique, ayant un ATCD de thyroïdectomie subtotale.

PAL : 867 mUI/l, Calcémie : 88 mg/l, Phosphorémie : 65 mg/l, **PTH : 2000 pg/ml**

Scintigraphie au ^{99m}Tc -SESTAMIBI : En mode planaire (en double phase) : foyer hyperfixant se projetant en regard de la base du lobe thyroïdien droit (flèche), aussi bien au temps précoce (a) que tardif (b).

En mode SPECT/CT (c) : confirmation du processus lésionnel parathyroïdien polaire inférieur retro-lobaire droit (c) sur les trois plans de coupes

L'étude anatomopathologique a confirmé la nature **hyperplasique** du nodule après résection chirurgicale. L'évolution a été marquée par une nette amélioration clinique et biologique.



Service de médecine nucléaire de l'hôpital Ibn Sina (Pr N. Ben Raïs)

Figure 26: Patient âgé de 52 ans, présente des douleurs ostéo-articulaires diffuses.

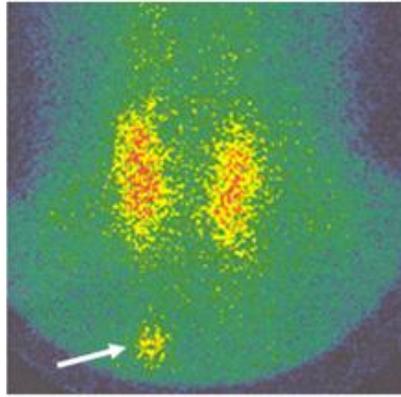
PAL : 568 mUI/l, Calcémie : 92 mg/l, Phosphorémie : 69 mg/l, **PTH : 1243 pg/ml**

Scintigraphie parathyroïdienne ^{99m}Tc-SESTAMIBI (en double phase) :

Image tardive en mode planaire mettant en évidence trois foyers hyperactifs : polaires supérieur et inférieur droits et polaire inférieur gauche évoquant des processus lésionnels parathyroïdiens pathologiques multiples.

Une résection chirurgicale des trois foyers parathyroïdiens a été réalisée. L'examen anatomopathologique a mis en évidence des **processus adénomateux parathyroïdiens multiples**.

L'évolution a été marquée par une nette amélioration clinique et biologique.



Service de médecine nucléaire de l'hôpital Ibn Sina (Pr N. Ben Raïs)

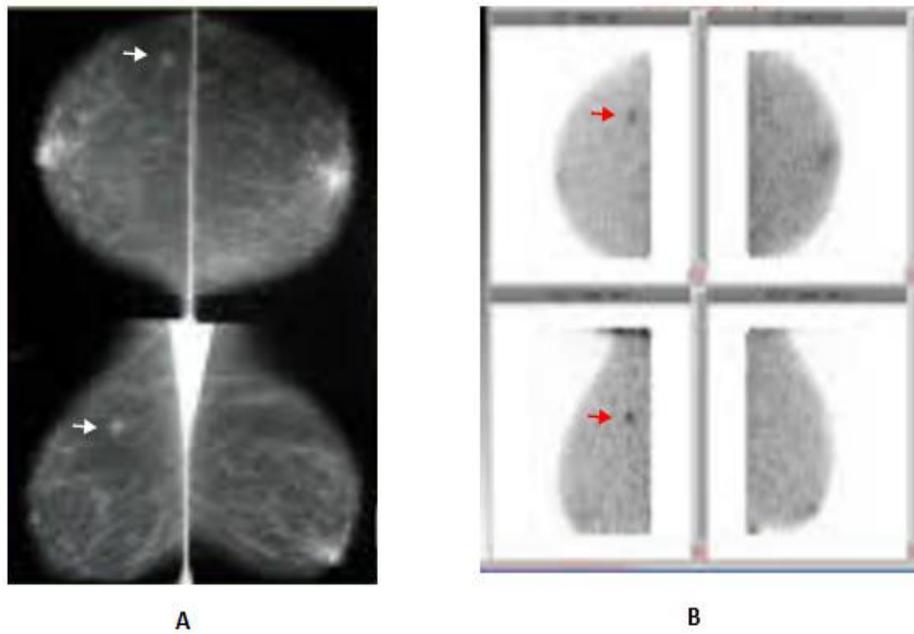
Figure 27 : Patiente âgée de 30 ans, hémodialysée chronique présentant une hyperparathyroïdie biologique résiduelle (PTH : 254 pg/ml) après parathyroïdectomie subtotale (7/8ème).

TDM cervico-thoracique : sans particularité.

Scintigraphie parathyroïdienne au ^{99m}Tc -SESTAMIBI (en double phase) : Foyer hyperfixant se projetant en regard de la jonction sterno-claviculaire droite visualisée aussi bien au temps précoce que tardif (flèche). Le diagnostic d'une localisation parathyroïdienne ectopique a été retenu.

La résection chirurgicale de ce nodule a révélé à l'étude anatomopathologique une lésion hyperplasique parathyroïdienne.

L'évolution a été marquée par une nette amélioration clinique et biologique.



Images de la société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM)

Figure 28 : (A) Patiente de 54 ans avec à la mammographie de dépistage (A) : un nodule infra-centimétrique douteux du quadrant supéro-externe de sein droit sur l'incidence de face et sur l'incidence oblique externe (flèche blanche).

(B) : La tomoscintigraphie mammaire au ^{99m}Tc -Sestamibi a confirmé le caractère hyperfixant et suspect du nodule sur les deux incidences (flèche rouge) ; une biopsie échoguidée du nodule a révélé à l'examen anatomo-pathologique un carcinome canalaire infiltrant.

Au total :

Eu égard aux caractéristiques chimiques, physiques, pharmacologiques et aux modalités spécifiques de préparation du composé ^{99m}Tc -Sestamibi (formation d'un complexe ligand intermédiaire durant la phase d'incubation); et en tenant compte du rôle décisif de la scintigraphie au ^{99m}Tc -Sestamibi dans l'orientation de la stratégie diagnostique et thérapeutique de situations cliniques critiques pouvant engager le pronostic vital (insuffisance coronarienne, infarctus du myocarde..), ou fonctionnel (insuffisance cardiaque, hyperparathyroïdie patente...), il s'avère plus que nécessaire de prêter une attention particulière aux exigences de qualité chaque fois qu'il s'agit de marquer le Sestamibi au ^{99m}Tc . Cela sous-entend la réalisation systématique d'un contrôle de qualité et d'une libération pharmaceutique, répondant aux recommandations des bonnes pratiques de préparation. Aussi, les modalités de contrôle de qualité doivent être aussi complètes que possible, comprenant les caractères organoleptiques, l'activité, le volume, la pureté radiochimique, le pH, et éventuellement la pureté radionucléidique et chimique. Une telle démarche mérite d'être renforcée par l'intégration au niveau du service de médecine nucléaire d'un radiopharmacien qualifié en vue de perfectionner et de pérenniser les modalités de contrôle de qualité des différentes préparations radiopharmaceutiques, et de mettre à sa disposition la plateforme et les équipements requis à cet effet.

**TROISIEME PARTIE : DISCUSSION DU ROLE DU
RADIOPHARMACIEN DANS L'AMELIORATION DES
BONNES PRATIQUES RELATIVES AUX MRP :**

Dans une démarche qualité, et dans le souci d'harmoniser les différentes pratiques afin de préparer des MRP dans les normes des différentes pharmacopées et monographies pour les patients, le radiopharmacien intervient en tant que garant vis-à-vis des différents gestes et actes menés dans le cadre d'une spécialité située à la frontière de la Médecine Nucléaire et de la Pharmacie et qui n'est autre que « **la Radiopharmacie** ».

Au service de Médecine Nucléaire de l'hôpital Ibn Sina, la préparation des composés radiopharmaceutiques est effectuée à ce jour, en l'absence de radiopharmacien qualifié, par des techniciens de radiologie sous le contrôle des médecins nucléaires et des radiophysiciennes. Les différentes préparations sont effectuées au niveau du laboratoire chaud du service selon les règles de bonne pratique et les protocoles établis par les fabricants et qui sont affichés sur les lieux de préparation (Annexes VII).

Aussi, au service de Médecine Nucléaire de l'Hôpital Ibn Sina, des procédures pratiques de contrôle de qualité des composés radiopharmaceutiques notamment celle du ^{99m}Tc -Sestamibi, ont été déjà établies. Néanmoins, et eu égard à certaines contraintes d'ordre logistique (absence de Radiopharmacien, insuffisance de matériel et de consommable), ces procédures ne sont pas toujours réalisées dans leur intégralité. Ceci revient à dire que les efforts consentis méritent d'être renforcées par l'intégration au niveau du service d'un radiopharmacien qualifié en vue de perfectionner et de pérenniser de manière systématique et régulière les modalités de contrôle de qualité des différentes préparations radiopharmaceutiques. A fortiori, lorsqu'on sait que les applications des MRP se sont multipliées et diversifiées récemment avec le développement des nouvelles caméras SPECT/CT (figure 29), PET/CT (figure 30) et PET/IRM (figure 31), et les avancées majeures de la radiochimie, qui ont conduit à la mise en place de techniques de diagnostic et/ou de thérapie de plus en plus performantes notamment en théranostic. Ceci met alors l'accent sur la nécessité de disposer et d'utiliser des médicaments radiopharmaceutiques répondant non seulement aux exigences de la pharmacopée et aux règles de radioprotection, mais aussi aux bonnes pratiques de préparation et de contrôle de qualité.

Ainsi, le radiopharmacien joue actuellement un rôle de plus en plus important dans le circuit du MRP, depuis l'expression des besoins par le service de médecine nucléaire jusqu'à l'élimination des déchets radioactifs; et participe de manière active à côté du médecin nucléaire aux commissions de conformité technique en guise de vérifier les cadres : légal (régime d'AMM), technique et financier des différents appels d'offres; comme c'est le cas, depuis un peu plus de deux ans, pour le service de la Pharmacie à l'hôpital Ibn Sina, qui a

d'ailleurs fait preuve d'une efficacité infaillible et d'une rigueur irréprochable dans le cadre de sa collaboration étroite et fructueuse avec le service de Médecine nucléaire de l'hôpital Ibn Sina.

A cet effet, une collaboration similaire pourrait être espérée en termes de préparation et de contrôle de qualité des différents MRP, en affectant à plein temps, un radiopharmacien qualifié au service de Médecine Nucléaire. Certes, la création depuis l'année dernière d'un Master de radiopharmacie à la faculté de médecine et de pharmacie de l'Université Mohammed V de Rabat, représente une réelle opportunité pour développer la radiopharmacie à l'échelle nationale mais aussi au profit des pays amis à l'échelle africaine ; mais il s'avère plus que nécessaire d'intégrer actuellement « la radiopharmacie » en tant que spécialité à part entière dans le circuit du résidanat à l'échelle de nos facultés et nos universités.

Pour toutes ces considérations, nous avons jugé utile de discuter, à travers cette troisième partie, du rôle de plus en plus important du radiopharmacien au carrefour de deux spécialités, la Pharmacie et la Médecine Nucléaire ; en vue d'assurer d'une part une gestion appropriée des MRP à travers le circuit hospitalier du médicament, et d'autre part de garantir l'administration aux patients de composés répondant favorablement aux exigences de qualité et des bonnes pratiques de préparation.



Figure 29 : Gamma-caméra SPECT/CT (GE Infinia) du service de médecine nucléaire de l'HIS.



Figure 30 : Gamma-caméra PET-CT Siemens Healthinners (16 barrettes) (12).



Figure 31 : Machine PET/IRM Signa - GE (3 Tesla) (12).

I. Radiopharmacie et médicaments radiopharmaceutiques :

La radiopharmacie constitue une activité optionnelle de la pharmacie à usage intérieur (PUI), gérée par un radiopharmacien responsable ou un pharmacien qualifié, délégué par le pharmacien gérant la PUI. Cette unité de radiopharmacie est étroitement liée à celle de médecine nucléaire, pour diverses raisons :

- Les locaux de la radiopharmacie sont intégrés ou très proches du service de médecine nucléaire pour des impératifs de la radioprotection.
- Le personnel, une partie du matériel et des activités pourraient parfois être partagés entre les deux entités (43).

Les unités de radiopharmacie exercent toutes les activités d'une pharmacie hospitalière vis-à-vis des médicaments radiopharmaceutiques (MRP) : référencement, approvisionnement, gestion, détention, préparation, contrôle, assurance qualité, dispensation et hygiène.

L'activité particulière qui la différencie des autres activités de la PUI est son rôle dans la radioprotection liée à la manipulation de radionucléides. Sa spécificité réside dans le fait que

contrairement aux autres médicaments, les radiopharmaceutiques ne sont utilisés qu'en médecine nucléaire, et ce à des fins diagnostiques ou thérapeutiques (39).

Les missions du radiopharmacien sont généralement déterminées en fonction des objectifs tracés par son collègue médecin nucléaire. Ainsi ils contribuent conjointement à tracer une feuille de route de collaboration étroite selon les procédures et des conduites à tenir clairement définies et bien formalisées, dans une perspective consensuelle de sécurité et d'efficacité.

A. Activités spécifiques à la radiopharmacie : (43)

Certaines activités devraient être gérées par la radiopharmacie comme :

- ◆ La réception, le stockage et la traçabilité des médicaments radiopharmaceutiques.
- ◆ La préparation des radiopharmaceutiques, ainsi que leurs contrôles de qualité et leurs dispensations.
- ◆ L'analyse et la validation pharmaceutique des prescriptions individualisées qui doivent être effectuées systématiquement par le radiopharmacien.
- ◆ La définition d'une politique de gestion des risques pour s'assurer de la qualité et la sécurité des préparations.

La pratique de ces activités doit être basée sur des référentiels, des procédures et des protocoles rédigés, affichés, validés et actualisés selon l'évolution des connaissances et de la législation.

B. Activités à organiser en commun : (50)

Certaines activités gérées en pratique par le radiopharmacien, devraient être organisées en collaboration par le service de médecine nucléaire comme c'est le cas au service de médecine nucléaire de l'hôpital Ibn Sina :

- ◆ Les commandes des radiopharmaceutiques validées sur consensus par le radiopharmacien et le médecin titulaire de l'autorisation.
- ◆ L'analyse technique des offres dans le cadre d'une commission de conformité.
- ◆ La validation des procédures de radioprotection, de suivi dosimétrique et de gestion des incidents.

◆ Les règles d'hygiène communes.

II. Responsabilités techniques du radiopharmacien : (50)

A. Modalité de dispensation des radiopharmaceutiques:

La dispensation contribue à garantir le bon usage des MRP, après en avoir assuré l'approvisionnement, le stockage, la préparation et le contrôle de qualité.

Les prescriptions médicales sont individuelles et permettent la dispensation nominative des radiopharmaceutiques. Elles comprennent :

- L'identification du service de médecine nucléaire (nom de prescripteur, numéro de téléphone ou fax auxquels les prescripteurs peuvent être joints...).
- L'identification du malade (nom, prénom, sexe, âge, poids et si nécessaire la taille).
- L'identification du ou des radiopharmaceutiques (DCI, radioélément, forme pharmaceutique, activité, voie d'administration...).
- La signature du médecin prescripteur.

L'objectif de la prescription est de protéger le patient. C'est un moyen mis en œuvre pour s'assurer que le patient se voit administrer le bon médicament, à la bonne dose et au bon moment.

La dispensation des radiopharmaceutiques doit être réalisée par un radiopharmacien qualifié ou toute personne placée sous sa responsabilité.

Chaque médicament administré doit être enregistré dans le dossier médical du patient en signalant l'activité et l'heure d'administration le site d'injection et le nom de la personne ayant effectué l'administration (43).

L'acte de dispensation comprend:

- ❖ L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance
- ❖ La préparation des doses à administrer,
- ❖ Le Contrôle de qualité
- ❖ La délivrance
- ❖ La mise à disposition des informations et conseils nécessaires au bon usage du médicament (43) à l'instar des procédures détaillées affichées au laboratoire chaud du service de médecine nucléaire de l'HIS (Annexes X)

1. Analyse pharmaceutique de l'ordonnance : (49, 50)

Toute dispensation ne peut être initiée qu'à partir d'une prescription médicale : "seuls les médecins nucléaires ou les personnes qualifiées travaillant sous leur responsabilité peuvent administrer à des patients des radioéléments à des fins diagnostics ou thérapeutiques".

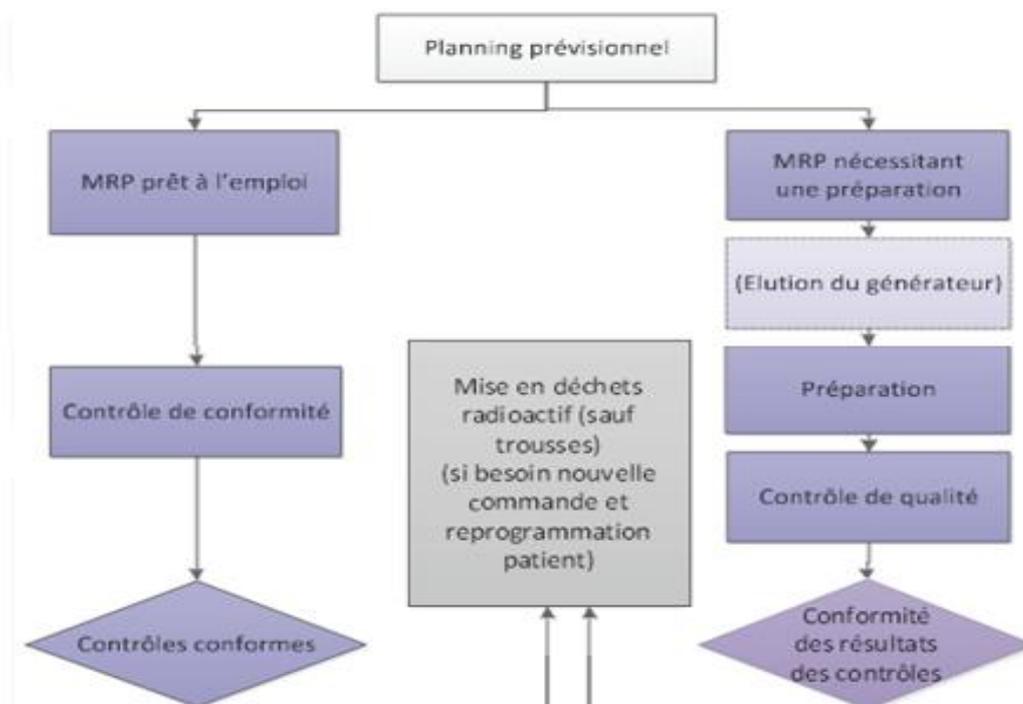
La validation de la prescription du RP par le radiopharmacien porte, en concertation avec le médecin nucléaire, sur une analyse réglementaire et pharmacologique en s'assurant que les activités respectent les niveaux de références diagnostiques et/ou thérapeutiques.

2. Préparation des doses à administrer : (49)

Le radiopharmacien intervient également dans la préparation des doses à administrer :

- ✓ Marquage radioactif des trousse avec des radionucléides obtenus à partir de générateur ou avec des précurseurs radioactifs,
- ✓ Marquage conformément aux indications mentionnées dans le RCP (Résumé des caractéristiques du produit),
- ✓ La préparation doit être faite selon des procédures écrites et validées par le radiopharmacien,
- ✓ Conditionnement,
- ✓ Remplissage, et étiquetage du produit vrac pour devenir produit fini,

En terme de responsabilité, seuls les radiopharmaciens, exerçant au sein de PUI et ayant reçu délégation écrite du pharmacien responsable de PUI peuvent avoir la responsabilité technique de la préparation, du contrôle des médicaments radiopharmaceutiques selon un planning prévisionnel bien codifié (Figure 32).



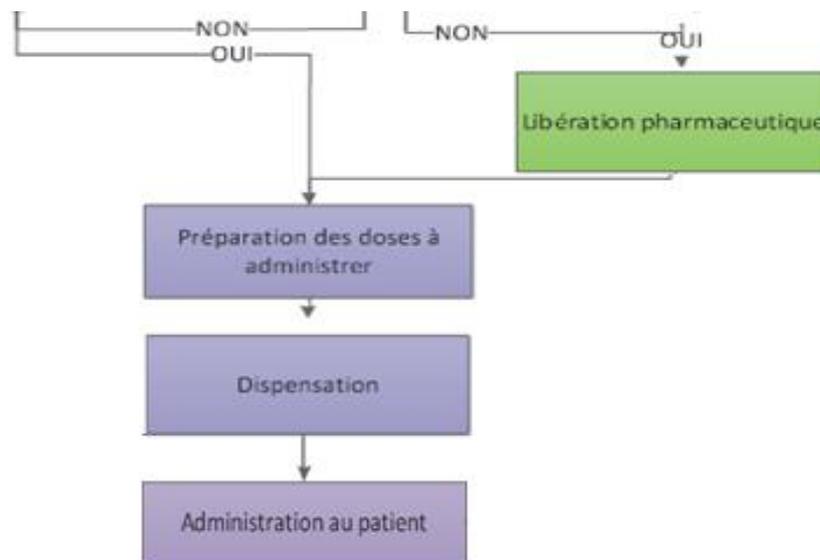


Figure 32: Planning prévisionnel de préparation et de dispensation des MRP.

3. Contrôle de qualité: (49)

La réalisation des préparations radiopharmaceutiques dans une démarche d'assurance qualité et de bonnes pratiques est primordiale pour assurer une qualité pharmaceutique des préparations et ainsi pouvoir garantir au patient la sécurité de ces médicaments.

Le radiopharmacien doit pouvoir justifier, à tout moment, que tous les médicaments radiopharmaceutiques préparés sont conformes aux caractéristiques auxquelles ils doivent répondre et qu'il a été procédé aux contrôles.

L'intérêt du contrôle de qualité du RP avant l'administration repose sur :

- La vérification des caractéristiques organoleptiques de la préparation : aspect, couleur, limpidité, présence anormale de particules.
- La recherche des impuretés radiochimiques,
- La recherche des impuretés radionucléidiques.
- La recherche d'une anomalie du pH qui témoignerait d'une instabilité donc d'une dégradation du RP.

Ceci suscite, bien entendu, la mise à la disposition du radiopharmacien du matériel nécessaire en termes d'équipements, de réactifs et de consommable. A cet effet, le laboratoire chaud du service de médecine nucléaire de l'HIS dispose actuellement, grâce à la collaboration fructueuse menée par Madame le Professeur Ben Raïs avec l'Agence Internationale à l'Energie Atomique (AIEA) en tant que coordinatrice nationale, d'un certain nombre de dispositifs de mesure (Activimètre, Babyline), de préparation (enceinte blindée, hotte à flux laminaire), et de radioprotection (protège-flacons, protège-seringues); avec dans la perspective la réception d'un radiochromatographe adapté à la lecture des plaques de CCM, et qui sera d'un grand apport dans l'amélioration de la qualité des MRP.

A rappeler que dans le cadre du projet du nouvel hôpital Ibn Sina, tous les besoins en termes de ressources humaines et d'équipements ont été exprimés en vue de doter le nouveau service de médecine nucléaire d'une unité radiopharmacie moderne répondant aux exigences actualisées de qualité et de radioprotection.

Aussi, faut-il garder à l'esprit que le contrôle de qualité des préparations RP peut se faire également à posteriori, après administration du RP en vérifiant la qualité des images scintigraphiques en terme de taux de fixation et de rapport signal/bruit. En effet, quoi que ce soit une situation très rare au service de médecine nucléaire de l'HIS, toute anomalie de fixation du radiotraceur (rapportée chez plusieurs patients injectés) fait l'objet d'un signalement, avec un débriefing de toute l'équipe ayant participé à la préparation du RP en vue de reconstruire le radiotraceur et d'éliminer toute source d'erreur, avant d'enregistrer le numéro du lot de la trousse et du générateur sur le registre dédié à cet effet et de rapporter l'incident au fournisseur et au fabricant.

Le contrôle de qualité devrait de préférence être réalisé, autant que possible par une personne autre que celle qui a préparé le médicament radiopharmaceutique. Ils permettent de vérifier la conformité aux conditions de préparation.

La libération de la préparation radiopharmaceutique se fait par le radiopharmacien ou par les personnes qu'il aura nommément habilitées et désignées au vu des données enregistrées dans le dossier de lot de la préparation, avec la mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament.

Le radiopharmacien doit se faire assister par les ressources humaines nécessaires et par des personnes spécialisées qui seront affectées à la PUI, particulièrement lorsqu'il s'agit de marquages spécifiques, ou de produits faisant l'objet d'un travail de recherche ou de validation, il s'agit alors :

- Des préparateurs en pharmacie.
- Des biologistes qualifiés lorsqu'il s'agit par exemple de marquer des produits dérivés du sang.
- Des manipulateurs en électroradiologie médicale.

Ces personnes sont placées sous la responsabilité et sous l'autorité technique du radiopharmacien chargé de la gérance.

4. Délivrance : (50)

La Délivrance des MRP est réalisée par un pharmacien qualifié en radiopharmacie, ou tout personnel habilité, placée sous sa responsabilité.

Le mode de délivrance se base sur le principe de dispensation individuelle nominative qui est le principe d'optimisation et le conditionnement unitaire qui nécessite:

- Un étiquetage précisant l'identité du patient
- Nom du médicament radiopharmaceutique (y compris nom ou le symbole chimique du radionucléide (trèfle normalisé)).
- L'activité à une date et heure mentionnées,
- Le symbole de la radioactivité (trèfle normalisé).
- Le numéro d'enregistrement,
- L'heure limite d'utilisation,
- Les précautions de conservation et d'emploi,

Cet étiquetage doit permettre au personnel réalisant les administrations des MRP de vérifier au préalable, et conformément aux exigences réglementaires, l'identité du

radiopharmaceutique, en la comparant à la prescription médicale et l'identité du malade auquel il doit administrer le MRP.

Le radiopharmacien doit veiller à ce que cet étiquetage soit effectué dans des conditions rigoureuses pour garantir la sécurité de l'acte d'administration et d'éviter en conséquence les erreurs d'administration.

Quelle que soit la forme galénique (gélule, solution injectable, solution buvable, aérosol), le RP délivré doit être placé dans un dispositif de protection adapté aux types de rayonnements émis et à l'activité, répondant aux normes de radioprotection.

5. Information : (49)

Le radiopharmacien doit diffuser au personnel de médecine nucléaire concerné (médecins nucléaires, infirmiers, manipulateurs en électroradiologie) les informations nécessaires à l'administration et au bon usage des RP. Il précise lors de chaque dispensation les modalités d'administration spécifiques:

- Durée de l'injection (assez lente pour la ^{123}I -MIBG à titre d'exemple)
- Agitation de la seringue avant injection (valable à tous les RP)
- Les précautions d'emploi (hydratation du patient pour favoriser l'élimination urinaire de la radioactivité...),

Il informe également des éventuels effets indésirables et interactions médicamenteuses. Ces informations sont cruciales pour la bonne réalisation de l'examen.

En matière de radioprotection, le radiopharmacien au même titre que le radiophysicien, doit concourir à la protection du malade, du personnel soignant et de l'environnement en diffusant les recommandations appropriées pour le bon usage des médicaments radiopharmaceutiques.

B. Gestion de la radiopharmacie : (43)

L'organisation et la gestion de la radiopharmacie est sous la responsabilité d'un pharmacien diplômé en radiopharmacie. Il assure une prestation pharmaceutique axée sur la sécurité et la qualité pour le patient. Pour réaliser ses missions, le radiopharmacien définit l'organisation générale de la radiopharmacie qui doit répondre à plusieurs objectifs :

- **Organiser** le fonctionnement de la radiopharmacie en tenant compte de la réglementation, des obligations professionnelles et des ressources allouées.

- **Animer** l'équipe impliquée, sous sa responsabilité, dans la commande, la réception, la gestion du stock, la préparation, le contrôle et la dispensation des radiopharmaceutiques.
- **Évaluer** l'activité radiopharmaceutique et la traçabilité des MRP.

C. Gestion des médicaments radiopharmaceutiques : (43)

1. Gestion en matière d'achat et d'approvisionnement :

Le radiopharmacien fait, d'ores et déjà, partie intégrante du circuit logistique du médicament et participe de manière active à côté des médecins nucléaires aux commissions de conformité technique en guise de vérifier le cadre légal (régime d'AMM), technique et financier des différents appels d'offres. Comme c'est le cas actuellement à l'HIS de Rabat.

Après la détermination des lots de MRP répondant aux exigences de conformité, les procédures d'achat se font par des commandes fermes et annuelles ; ces commandes sont élaborées en fonction de l'activité prévisionnelle du service de médecine nucléaire et en fonction des prescriptions afin d'éviter tout risque de rupture des stocks ou de péremption des MRP.

Le radiopharmacien doit assurer le flux des documents administratifs, comptables et réglementaires qui permettent de vérifier la conformité par rapport aux règles précédemment établies avec les fournisseurs, le service comptable et le service utilisateur (médecine nucléaire) (43).

2. Gestion de stock des radiopharmaceutiques :

Les médicaments radiopharmaceutiques ont des spécificités qui reposent sur plusieurs propriétés

- ◆ La limitation du marché en termes de spécialités médicales, conduit à des dimensions de lots de fabrication assez restreintes et à faible nombre de fabricants.
- ◆ La limitation de la durée de vie du radiopharmaceutique.
- ◆ Certains de ces produits sont importés, ce qui entraîne des délais de livraison relativement longs.

Ces spécificités rendent complexe les circuits du marché, de commande et de livraison. Ce qui nécessite de réaliser des estimations régulières tenant compte des spécificités de chaque

fabricant et des besoins du service de médecine nucléaire afin d'optimiser la gestion de ces produits (43).

3. Traçabilité des radiopharmaceutiques :(49, 50)

Aucune source radioactive ne doit sortir de la zone contrôlée, sauf autorisation délivrée par l'autorité compétente. La traçabilité des médicaments radiopharmaceutiques participe à leur sécurité d'utilisation.

Les médicaments radiopharmaceutiques dérivés du sang suivent en plus la réglementation des M.D.S.

Dans le but d'assurer la traçabilité des radiopharmaceutiques et d'objectiver les mesures de radioprotection, un certain nombre de registres doivent être tenus en permanence à jours, comme c'est le cas au service de médecine nucléaire de l'HIS, en vue de s'y référer en cas de nécessité :

- ✓ Registre de comptabilité et de gestion des ressources.
- ✓ Registre de maintenance des matériels.
- ✓ Registre des contrôles effectués.
- ✓ Registre de dispensations (ordonnancier).
- ✓ Documents regroupant : les procédures (de préparation, de contrôle, de dispensation, de maintenance des appareils...).

D. Documentation et informatisation en radiopharmacie : (43)

Toute opération comptant en radiopharmacie doit être procédurée et documentée sous forme d'une procédure détaillée et selon les règles adoptées localement. Ces opérations peuvent être d'ordre tel que la manipulation, la préparation, le contrôle de qualité, l'administration de radiopharmaceutiques. La procédure doit être validée et révisée périodiquement par les personnes compétentes.

1. Documentation en radiopharmacie :

L'objectif principal de tout document est de fournir et garder une trace en cas de besoin (incident, audit). Ces documents peuvent concerner :

- La performance des équipements.
- Les procédures et résultats de contrôle de qualité.
- L'administration de doses individuelles de radiopharmaceutiques aux patients.

Les dossiers doivent être complets avec des informations portant sur le personnel, les patients, les radiopharmaceutiques, les kits de réactifs, les radio-isotopes, les installations, les équipements et sur la radioprotection (43).

Les registres tenus pour l'utilisation du matériel important comme pour le nettoyage, la désinfection ou la stérilisation et l'entretien doivent faire figurer le nom et le numéro de lot du produit, la date, l'heure et la signature des personnes ayant effectué ces opérations.

Les registres sont conservés pendant une durée d'au moins trois ans et un maximum de 20 ans (MDS), en tenant compte du délai de conservation prévu dans la réglementation nationale.

Les rapports relatifs aux problèmes d'administration du produit, mauvaise biodistribution, doivent être déclarés aux cliniciens, laboratoires pharmaceutiques fournisseurs, organismes/autorités locales chargées du suivi de ces cas.

Les effets indésirables doivent être déclarés aux, organismes/autorités locales chargées du suivi de ces cas conformément à la réglementation locale (43).

2. Informatisation en radiopharmacie :

La gestion des médicaments radiopharmaceutiques depuis leur réception jusqu'à leur mise en déchet est un processus complexe qui nécessite aujourd'hui un système d'informatisation bien codifié. En effet, l'informatisation du circuit du médicament avec l'intégration de logiciels adaptés est susceptible d'apporter un soutien considérable au radiopharmacien dans l'accomplissement de ses missions notamment de dispensation qui associe à la délivrance, l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance, la préparation des doses à administrer et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage du médicament (13).

Les logiciels permettent également un suivi en temps réel et une traçabilité des différents processus pharmaceutiques. De plus, les équipements nécessaires au fonctionnement d'une radiopharmacie peuvent être interfacés avec ces logiciels, par exemples : les activimètres pour les mesures d'activité des MRP et des doses préparées, les scanners à radiochromatographie, ainsi que les préleveurs de doses automatisés comme c'est le cas dans les explorations TEP-TDM et en théranostic (9).

CONCLUSION

La médecine nucléaire a connu ces dernières années un essor considérable avec le développement de nouvelles techniques d'exploration scintigraphiques en mode hybride (SPECT/CT et PET/CT) et l'introduction de nouveaux radiopharmaceutiques à visée diagnostique, thérapeutique voire théranostique. De telles avancées ne peuvent se concevoir que dans le cadre d'une démarche qualité garantissant la préparation des radiopharmaceutiques répondant aux normes établies dans les législations, les monographies et les pharmacopées internationales. Pour mieux illustrer cette démarche, nous avons choisi le ^{99m}Tc - Sestamibi comme type de description, de part le rôle crucial qu'il joue dans l'orientation de la stratégie diagnostique et thérapeutique des anomalies de la perfusion myocardique et des hyperparathyroïdies ; mais aussi de part les caractéristiques physiques très favorables du ^{99m}Tc , en terme de disponibilité (produit de générateur), du caractère moins irradiant, moins onéreux, bien adapté à la détection en scintigraphie ; ce qui en fait un traceur de choix.

Les modalités spécifiques de préparation du composé ^{99m}Tc -Sestamibi basées sur la formation d'un complexe ligand intermédiaire durant la phase de chauffage, suggère la réalisation

systématique d'un contrôle de qualité et d'une libération pharmaceutique, répondant aux recommandations des bonnes pratiques de préparation. Aussi, les modalités de contrôle de qualité doivent être aussi complètes que possible, comprenant les caractères organoleptiques, l'activité, le volume, la pureté radiochimique, le pH, la pureté radionucléidique et chimique.

A cet effet, l'intégration d'un radiopharmacien qualifié au niveau de l'équipe de médecine nucléaire, comme devrait l'exiger la loi incessamment, s'avère plus que nécessaire afin d'assurer d'une part une gestion appropriée des médicaments radiopharmaceutiques à travers le circuit hospitalier du médicament, et d'autre part de garantir l'administration aux patients de composés répondant favorablement aux exigences de qualité et de sécurité. Une telle démarche suscite, la mise à la disposition de l'unité de radiopharmacie du personnel qualifié (préparateurs exercés..), et des équipements requis à cet effet (radiochromatographes, activimètres, réactifs, consommables, logiciels adaptés....).

REFERENCES

1. **Abdelali El-OULIQ**, Contrôles qualité des générateurs Mo-99/Tc-99m au sein du Service de Médecine Nucléaire de l'Hôpital Ibn Sina-Rabat, 2016.
2. **Andrew R. et Vitha, Mark F.** *Chromatographic selectivity triangles*, *Journal of Chromatography A*, vol. 1218, n.4, 2011, p.559-560.
3. **Agence Nationale de Sécurité du Médicament**, Résumé des caractéristiques du produit, 2014.
4. **Association Nationale des Assistants Internes en Médecine Nucléaire**, 2016-2017, 46-47.
5. **AMAMRA Soumia et ASMA Zina**, Préparation Et Contrôle De Qualité Des Médicaments Radiopharmaceutiques de ^{99m}Tc , 2015, 23-50.
6. **Anne HAUSHERR et al**, Influence du générateur de ^{99m}Tc sur la PRC du sestamibi : nouveau constat, 2019.
7. **Axel Dupont**, Les 8 règles d'or pour organiser votre contrôle qualité en médecine nucléaire, 2020.

8. **Boufaïda Dsouli Taoufiq**, l'apport de la scintigraphie parathyroïdienne au ^{99m}Tc sestamibi combinée à la TEMP TDM dans la localisation préopératoire des ectopies parathyroïdiennes, 2019.
9. Cartographie des risques appliqués aux logiciels en radiopharmacie. Blondeel- Gomes S, Fouque J, Rusu T, Lokiec F, Madar O. Congrès convergences 2015
10. **Council of Europe (2005a)** Sodium pertechnetate (^{99m}Tc) injection (fission).
Monograph No. 124. European Pharmacopoeia, 5th edn. Maisonneuve, Sainte-Ruffine.
11. **Council of Europe (2005b)** Sodium pertechnetate (^{99m}Tc) injection (nonfission).
Monograph No. 283. European Pharmacopoeia, 5th edn. Maisonneuve, Sainte-Ruffine.
12. **D.A Charu**. The future of healthcare in India. Home Healthcare: June 28, 2022.
13. **Décret n° 2014-1359 du 14 novembre 2014** relatif à l'obligation de certification des logiciels d'aide à la prescription médicale et des logiciels d'aide à la dispensation prévue à l'article L. 161-38 du code de la sécurité sociale (JORF n°0264 du 15 novembre 2014 page 19255, texte n° 17.
14. **Dominique DESUZINGES**, Les Radiopharmaceutiques Et La Radiopharmacie : Aspects Réglementaires Et Techniques, 2000.
15. **-European Medicines Agency**, Guideline on core SmPC and Package Leaflet for technetium (^{99m}Tc) sestamibi, 2013.
16. **European Pharmacopoeia**, Technétium (^{99m}Tc) Sestamibi Injection.
17. Has double-phase MIBI scintigraphy usefulness in the diagnosis of hyperparathyroidism? Nephrology Dialysis Transplantation; Vol 13, Issue 903 : 37-40, 1998.
18. **Horowitz G**. Undergraduate Separations Utilizing Flash Chromatography - *J. Chem. Educ* 2000: 77, p 263).
19. **IAEA**, Technetium-99m Radiopharmaceuticals: Manufacture of Kits, Technical Reports Series No. 466.
20. **Jeany POTDEVIN-VERDIER**, Évaluation Des Pratiques Professionnelles En Radiopharmacie Et Amélioration De La Sécurité Du Médicament Radiopharmaceutique Au CHR De Metz-Thionville, 2013.
21. **Jerry I. Hirsch et al**, Rapid Quality Control of Technetium-99m-2-Methoxy Isobutyl Isonitrile (Technetium-99m-Sestamibi).
22. **Judith DELAGE**, la médecine nucléaire, CHUV Lausanne, 2020.
23. **Kiswendsida Victor GANSONRE**, Etude du circuit du médicament radiopharmaceutique à l'hôpital Ibn Sina de rabat, 2021.

24. **Karine Félice**, Produits Radiopharmaceutiques, Mise Sous Forme Appropriée A L'administration.
25. **Laïla CHEMLAL**, Etude de la fixation aux protéines plasmatiques du ^{99m}Tc -DTPA: Produit Radiopharmaceutique utilisé en scintigraphie rénale, 2019.
26. **M.-L. Biechlin-Chassel et al**, Pénurie de technétium 99m : des pistes pratiques pour gérer les périodes de crise dans les services de médecine nucléaire, 2010.
27. **Maëlle PLASSE**, Mise En Place Des Contrôles Qualité Pour Les Essais Cliniques En Radiopharmacie Au Centre Hospitalier Universitaire De Grenoble, 2018.
28. **Manipulateur d'imagerie médicale et de radiothérapie**, Rayonnements Ionisants Et Radioprotection, 1999.
29. **Nalda Enrique et al**, Guide du service de médecine nucléaire, 2014, 30-32.
30. **Naoual Bentaleb**, Contrôle qualité des radiopharmaceutiques, 2022.
31. **Nathalie RIZZO-PADOIN**, Evolution des modes de préparation, à l'hôpital, des médicaments radiopharmaceutiques utilisés en imagerie TEP, 2016.
32. Performance and Quality Control of the $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ Generator.
33. Prospective evaluation of delayed technetium- 99m SESTAMIBI SPECT scintigraphy for preoperative localization of primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2002; 131:149-157.
34. **Rapport final de l'audit de l'OFSP**, Préparation et contrôle de qualité des produits radiopharmaceutiques en kit marqués au ^{99m}Tc .
35. **Rauth JD et al**. Comparison of ^{99m}Tc - MIBI and $^{201}\text{Tl}/^{99m}\text{Tc}$ pertechnetate for diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med*. 1996 Aug; 21 (8): 602-8.
36. **Riane E.Stene et al**, Reductive photo-chemical separation of the hexafluorides of uranium and molybdenum, 2020.
37. **Société Française de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire (SFMN)**, 2010, 6-8.
38. **SmPC-Mibi-FR**, Résumé des caractéristiques du produit.
39. **SNRPH**, Applications des Bonnes Pratiques de Préparation en radiopharmacie : Périodicité des contrôles, 2009.
40. **STAMICIS**, Kit for preparation of Technetium (^{99m}Tc), Sestamibi injection [Tetrakis (2-methoxy-2-methylpropyl-1 isocyanide) copper (I) tetrafluoroborate].
41. **SWISSMEDIC**, Autorisation d'un produit radiopharmaceutique HMV4, 2021.
42. **Taşdelen, B**. Étude HPLC de la pureté radiochimique de ^{99m}Tc -MIBI. *J Radioanal Nucl Chem* **290**, 283–287 (2011).

43. **Tristan MARTIN**, Création Et Utilisation De La « Radiopharmacie Des Erreurs » Au Service De La Qualité, 2019 : 40-50.
44. **The International Pharmacopoeia**, Technetium (^{99m}Tc) colloidal sulfur injection (Sulfuris colloidalis et technetii (^{99m}Tc) injectio), 2020.
45. **The International Pharmacopoeia**, Technetium (^{99m}Tc) sestamibi complex injection (Technetii (^{99m}Tc) sestamibi multiplex injectio), 2020.
46. **William T. Cooper**, *Normal Phase Liquid Chromatography, Encyclopedia of Analytical Chemistry*, 2006).
47. www.iaea.org/sites/default/files/publications/magazines/bulletin/bull58-1/5812626_fr.pdf
48. www.universalis.fr/encyclopedie/technetium/4-de-nouvelles-techniques-de-production/
49. **ZAITAR Meriem**, Les Médicaments Radiopharmaceutiques A Usage Diagnostique Et Thérapeutique, 2012, 20-44.
50. **Zoubir Brahim**, Organisation de la radiopharmacie hospitalière, 2022 : 10-30.

ANNEXES

ANNEXE I : Fiche de prescription du ^{99m}Tc -MIBI dans la scintigraphie cardiaque

ORDONNANCE DE MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES POUR SCINTIGRAPHIES CARDIAQUES

Patient				Rendez-vous	
Coller étiquette Gilda ou compléter					
Nom :		Date de naissance :		Le ____/____/____	
Prénom :		Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F		à ____ h ____	
(obligatoire pour les angiocardioS.)					
Taille : cm		Poids (indispensable) : kg			
Validation médicale de la demande d'examen par le médecin nucléaire				Validation pharmaceutique	
Examen (S = scintigraphie)	Prescription			Activité à dispenser	
	Médicament Radiopharmaceutique	Voie	Activité		
S. myocardique	<input type="checkbox"/> Sestamibi (Cardiolite [®]) marqué au [^{99m} Tc]	<input type="checkbox"/> Epreuve de stimulation*	IV	300 MBq	300 MBq
		<input type="checkbox"/> Repos		700 MBq	700 MBq
	(activité cumulée max : 1000 MBq)				
	<input type="checkbox"/> Repos seul		IV	8 MBq/kg (300-750 MBq)	
Epreuve de stimulation : effort et/ou pharmacologique	<input type="checkbox"/> Chlorure de Thallium [²⁰¹ Tl]	<input type="checkbox"/> Epreuve de stimulation	IV	1,7 MBq/kg (105-140 MBq)	
		<input type="checkbox"/> Réinjection		37 MBq	37 MBq
		<input type="checkbox"/> Repos seul		1,7 MBq/kg (105-140 MBq)	
AngiocardioS. (marquage <i>in vivo</i> des hématies)	<input type="checkbox"/> Pyrophosphate stanneux (Angiocis [®]) ou Médronate stanneux Amersham puis pertechnétate de sodium [^{99m} Tc] <input type="checkbox"/> pour mesure de la fraction d'éjection ventriculaire <input type="checkbox"/> pour recherche de DVDA <input type="checkbox"/> pour recherche d'hémorragie digestive	IV	0,65 µg/mL de sg		mL
			0,03 mL/kg		mL
			925 MBq		925 MBq
			1110 MBq		1110 MBq
400 MBq		400 MBq		400 MBq	
Autre	<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Dr PH	<input type="checkbox"/> Dr MCU-PH	<input type="checkbox"/> Dr MCU-PH	<input type="checkbox"/> Dr PH		
<input type="checkbox"/> Dr AHU	<input type="checkbox"/> Dr AHU	<input type="checkbox"/> Dr ATT	<input type="checkbox"/> Interne :		
Recommandations pour la réalisation de l'examen :		Date : ____/____/____		Date : ____/____/____	
		Signature :		Signature :	
Validation médicale par le médecin nucléaire réalisateur de l'examen					
<input type="checkbox"/> Dr PH	<input type="checkbox"/> Dr MCU-PH	<input type="checkbox"/> Dr MCU-PH	Date : ____/____/____		
<input type="checkbox"/> Dr AHU	<input type="checkbox"/> Dr AHU	<input type="checkbox"/> Dr ATT	Signature :		
Commentaires :					
Administration(s)					
Coller étiquette(s) Pharma 2000 ou compléter					
Médicament administré :			Médicament administré :		
Par : Site inj. :			Par : Site inj. :		
Activité : MBq le : à :			Activité : MBq le : à :		

ANNEXE II : Fiche hospitalière relatant le matériel nécessaire à la préparation du

^{99m}Tc-Sestamibi

Hôpital Service Central de Médecine Nucléaire	Laboratoire chaud – Préparations radiopharmaceutiques		Code : MRP - 6 - M - 1
	Préparation du Sestamibi (MIBI) marqué au ^{99m}Tc		Version / Indice : 1.001
Page : 1/ 4			
Rédigé le : Par :	Approuvé le : Par :	Validé le : Par :	Nbre d'exemplaires : 3
Destinataires : Manipulateurs Responsable du secteur Responsable AQ			Reproduction interdite

I - Documents de référence

Notice fabricant de la trousse Cardiolite®

II – Matériel

- ♦ Appareillage :
 - Enceinte blindée ventilée
 - Activimètre standardisé pour le ^{99m}Tc
 - Bain-marie
- ♦ Consommables et pièces nécessaires au déroulement du mode opératoire situés dans le laboratoire chaud :
 - *Consommables pour la réalisation de la préparation :*
 - des gants non stériles en vinyle
 - du papier Benchkote® absorbant
 - des monodoses Swabs®
 - 1 pince à manipulation à distance (« Longuette à manches bleues »)
 - 1 protège-seringue en plomb de 5 ml (de couleur rouge)
 - 1 seringue stérile de 5 ml
 - 2 aiguilles stériles 20 Gauge (0,9 x 25 mm) (de couleur jaune)
 - 1 flacon de CARDIOLITE® conservé à température inférieure à 25°C et à l'abri de la lumière et de l'humidité
 - 1 pot plombé spécifique au flacon de CARDIOLITE®
 - 1 flacon d'éluat de pertechnétate de sodium (Na^{99m}TcO₄)
 - 1 ampoule de 10 ml de solution injectable apyrogène de chlorure de sodium (NaCl) à 0,9%
 - 1 étiquette auto-collante prévue pour l'inscription à l'ordonnancier
 - *Consommables pour le conditionnement en seringue :*
 - des gants non stériles en vinyle
 - le coffret de transport vers la salle d'examen
 - des monodoses Swabs®
 - 1 protège-seringue de 2 ml en plomb (de couleur bleue)
 - 1 seringue stérile de 2 ml
 - 2 aiguilles stériles 20 Gauge (0,9 x 25 mm) (de couleur jaune)
 - 1 pince à manipulation à distance
 - 1 flacon de préparation radiopharmaceutique CARDIOLITE® - ^{99m}Tc
 - 2 étiquettes auto-collantes :
 - . l'une pour le registre des injections
 - . l'autre pour le dossier médical du patient
 - *Documents nécessaires :*
 - Ordonnancier des préparations radiopharmaceutiques
 - Registre des éluats de pertechnétate de sodium ^{99m}Tc
 - Prescription médicale (Fiche de suivi patient)

III – Mode opératoire

- ♦ Quand et pourquoi ?

Chaque fois que nécessaire, selon la prescription médicale

Pour la réalisation de scintigraphies myocardiques :
 - diagnostic de l'ischémie myocardique,
 - du diagnostic et localisation d'un infarctus du myocarde,
 - évaluation de la fonction ventriculaire.

Pour le diagnostic du cancer du sein.
 Pour la localisation du tissu parathyroïdien.
- ♦ Qui ?

Les manipulateurs en électroradiologie médicale

ANNEXE III : Fiche hospitalière expliquant les différentes étapes de préparation du ^{99m}Tc-Sestamibi

Hôpital	Laboratoire chaud – Préparations radiopharmaceutiques		Code : MIP - G - M - 1
Service Central de Médecine Nucléaire	Préparation du Sestamibi (MIBI) marqué au ^{99m}Tc		Version / Indec : ...001
			Page : 2 / 4
Émis le : Par :	Approuvé le : Par :	Validé le : Par :	Nbre d'exemplaires : 3
Destinataires : Manipulateurs Responsable du secteur Responsable AQ			Reproduction interdite

• Comment ?

Toutes les opérations suivantes sont à réaliser en respectant les règles d'hygiène et de radioprotection (voir les procédures et modes opératoires qui s'y rapportent).

> Réalisation de la préparation radiopharmaceutique CARDIOLITE® marquée au ^{99m}Tc

Compter 30 minutes de manipulation

1. Se laver les mains et mettre des gants.
Mettre le bain-marie à chauffer à 100°C.
S'assurer de la présence de papier Benchkote® dans l'enceinte blindée.

2. Après avoir vérifié la date de péremption et l'intégrité du flacon de CARDIOLITE®, remplir l'étiquette destinée à être collée dans l'ordonnancier.

Utiliser l'étiquette correspondante

CARDIOLITE® - ^{99m}Tc

Quantité de la CARDIOLITE® :

Quantité d'éluant :

Émis le :

Préparé par :

Conservation à température ambiante

3. Retirer l'opercule du flacon de CARDIOLITE®.
Nettoyer la surface du bouchon avec une monodose Swabs® avant de placer le flacon dans un pot plombé.

Toutes les opérations suivantes sont à réaliser impérativement dans l'enceinte blindée

4. Prendre le flacon d'éluant de pertechnétate de sodium. Il doit être positionné à l'envers, le bouchon toujours en contact avec une monodose Swabs®.

• **Activité : 6000 MBq**
(160 mCi)
soit 200 mCi
soit de 1 à 3 ml d'éluant

- A l'aide d'une seringue de 5 ml munie d'une aiguille et protégée, prélever aseptiquement la quantité nécessaire de pertechnétate de sodium à partir du flacon d'éluant.
Compléter si nécessaire le volume de la seringue à 3 ml avec du NaCl à 0,9%.

• **Ajuster le volume si besoin**
QSP 3 ml NaCl 0,9%

5. Injecter aseptiquement le pertechnétate de sodium dans le flacon de CARDIOLITE®.
A l'aide de la même seringue, aspirer un volume d'air équivalent.
6. Agiter par retournement quelques secondes pour dissoudre le lyophilisat.
7. Déposer le flacon dans le bain-marie à l'aide de la pince à manipulation à distance.
8. Retirer le flacon du bain-marie.
Laisser refroidir à température ambiante pendant 15 minutes environ.

Bain-marie
100°C pendant 10 minutes

9. Faire le contrôle-qualité de la préparation.

Se référer au mode opératoire correspondant

10. Terminer l'inscription à l'ordonnancier en y mentionnant l'heure de fin de la préparation.

Compléter l'étiquette correspondante

ANNEXE IV : Fiche hospitalière expliquant le mode de conditionnement en seringue de la préparation radiopharmaceutique (^{99m}Tc-Sestamibi).

Hôpital	Laboratoire chaud – Préparations radiopharmaceutiques		Code : MRP - 6 - M - 1
Service Central de Médecine Nucléaire	Préparation du Sestamibi (MIBI) marqué au ^{99m}Tc		Version / Indice : 1.001
			Page : 3/4
Rédigé le : Par :	Approuvé le : Par :	Validé le : Par :	Nbre d'exemplaires : 3
Destinataires : Manipulateurs Responsable du secteur Responsable AQ			Reproduction interdite

➤ Conditionnement en seringue de la préparation radiopharmaceutique **CARDIOLITE®** marquée au ^{99m}Tc

- Affecter à chaque seringue un numéro croissant par ordre de mise en seringue.
- Préparer deux étiquettes par numéro attribué :
 - l'une est destinée à être collée dans le registre des injections,
 - l'autre dans le dossier médical du patient.
- Prendre une seringue de 2 ml. Lui adapter une aiguille et un protège-seringue.



Utiliser les deux étiquettes correspondantes



CARDIOLITE® - ^{99m}Tc ①
 N° Ordonnancier :
 Activité préparée : mCi
 Heure de mesure : h
 Date d'injection : / /
 Heure : h Opérateur :

Dans l'enceinte blindée

- Vérifier que la durée de stabilité de la préparation de CARDIOLITE® - ^{99m}Tc n'est pas dépassée.
- Prélever l'activité nécessaire à l'examen pour un patient donné, selon la prescription médicale.
Et changer d'aiguille.
- Sortir de l'enceinte la seringue protégée.
- Compléter les deux étiquettes d'identification en indiquant l'activité prélevée et l'heure de mesure.
- Placer :
 - la seringue dans le coffret de transport vers la salle d'examen,



*Après marquage,
stabilité de 6 heures
à température ambiante
et à l'abri de la lumière*



*Activité recommandée
pour les adultes :
555 à 740 MBq
(15 à 20 mCi)*



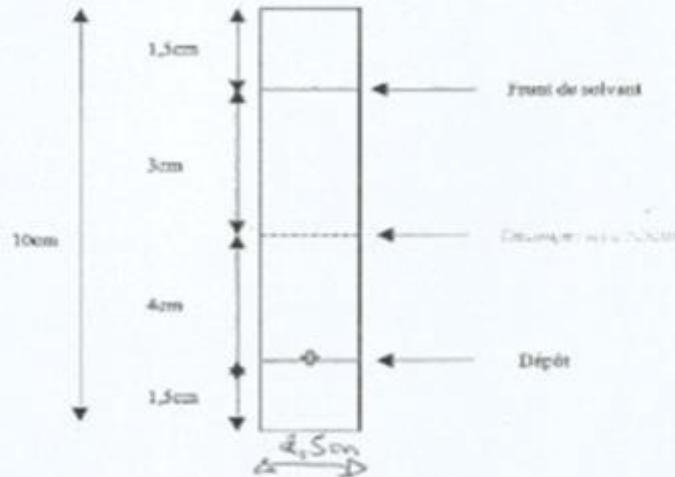
CARDIOLITE® - ^{99m}Tc ①
 N° Ordonnancier :
 Activité préparée : mCi
 Heure de mesure : h
 Date d'injection : / /
 Heure : h Opérateur :

ANNEXE V : Fiche hospitalière montrant le mode de calcul de la PRC du composé RP par CCM

• Détermination du pH de la solution & Mise en œuvre de la chromatographie sur couche mince (CCM)

Opération réalisée sur la paillasse du laboratoire chaud

- S'assurer de la présence de papier Benchkote® sur la paillasse.
- Déterminer le pH de la solution.
- Prendre une bande ITLC SG® n°1. Y tracer les repères (Dépôt, Découpe, Front de solvant) au crayon selon le schéma ci-dessous.



- Prélever l'activité nécessaire à l'examen pour un patient donné, selon la prescription médicale.
Et changer d'aiguille.



*Activité recommandée
pour les adultes :
555 à 740 MBq
(15 à 20 mCi)*

- Sortir de l'enceinte la seringue protégée.
- Compléter les deux étiquettes d'identification en indiquant l'activité prélevée et l'heure de mesure.



CARDIOLITE® - ^{99m}Tc Ⓢ
N° Ordonnancier :
Activité préparée : mCi
Heure de mesure : ... h
Date d'injection : ... / ... /
Heure : ... h Opérateur :

- Placer :
- la seringue dans le coffret de transport vers la salle d'examen

- Faire le contrôle-qualité de la préparation.



*Se référer au mode opératoire
correspondant*

- Terminer l'inscription à l'ordonnancier en y mentionnant l'heure de fin de la préparation.



*Compléter l'étiquette
correspondante*

ANNEXE VI : Fiche de Bonnes pratiques de laboratoire au service de médecine nucléaire
HIS

Bonnes pratiques de laboratoire

Avant la manipulation

- Veiller à la propreté du local, du plan de travail et du matériel.
- Placer sur la surface de travail un revêtement imperméable et jetable ou un bac facilement décontaminable (inox).
- Baliser les emplacements où sont manipulés des radionucléides.
- Baliser le gros matériel réservé aux manipulations radioactives (sorbonnes, bains-marie, agitateur...).

Pendant la manipulation

- Porter une blouse et des gants et les changer aussi souvent que nécessaire, si la manipulation est longue ou s'ils ont été contaminés.
- Porter un dosimètre individuel au niveau du poitrine.
- Identifier clairement la vaisselle, les instruments de travail utilisés pour la radioactivité.
- Utiliser au maximum de la vaisselle jetable.
- Utiliser les écrans de protection. Les placer le plus près possible de la source :
 - plexiglas ou matière plastique pour les émetteurs beta,
 - plomb ou verre au plomb pour les émetteurs X ou gamma .
- Utiliser des pinces pour manipuler la source.
- Ne pas déplacer de quantités importantes de produits radioactifs si ce n'est pas nécessaire.
- Éviter les projections et les aérosols à l'ouverture des flacons.
- Interdiction de boire, manger, fumer, se maquiller.
- Ne pas pipeter à la bouche.
- Ne pas porter les stylos ou marqueurs à la bouche.
- Entreposer les déchets solides dans des récipients spécifiques adaptés.
- Entreposer les déchets liquides dans des bonbonnes placées dans des bacs de rétention

Après la manipulation

- Vérifier l'absence de contamination :
 - pour les locaux : plan de travail, sol,
 - pour le matériel utilisé,
 - pour soi-même : gants, vêtements, chaussures.
- Éliminer toute trace de contamination.
- Quitter les gants et la blouse après la manipulation et pour tout déplacement hors de la zone de travail.
- Se laver et se contrôler systématiquement les mains avant de quitter la zone de travail.

SERVICE DE MEDECINE NUCLEAIRE HOPITAL IBN SINA

PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Les préparations doivent être effectués dans des conditions aseptiques. Les flacons ne doivent jamais être ouverts. Les solutions doivent être prélevées à travers le bouchon à l'aide d'une seringue stérile munie d'une protection blindée appropriée et d'une aiguille stérile à usage unique ou en utilisant un système automatique agréé.

Méthode de préparation

La solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium utilisée doit être conforme aux spécifications du fabricant.

- 1- Placer un flacon de la trousse dans une protection de plomb appropriée.
- 2- Le flacon ne doit jamais être ouvert. Après désinfection du bouchon, à l'aide d'une seringue, introduire à travers le bouchon 2 à 10 mL de solution injectable stérile et apyrogène de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium. L'activité varie en fonction du volume.
- 3- Ne pas utiliser d'aiguille de mise à l'air car le contenu du flacon est sous azote : après introduction du volume requis de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, prélever, sans retirer l'aiguille du bouchon, un volume équivalent d'azote afin d'éviter toute surpression dans le flacon.
- 4- Agiter régulièrement pendant 2 minutes et laisser reposer 15 minutes.
- 5- Mesurer dans un activimètre.
- 6- La solution obtenue doit être incolore, limpide et de pH conforme au recommandation du fournisseur.
- 7- Le flacon doit être conservé à l'intérieur de sa protection de plomb.
- 8- Après désinfection du bouchon, la solution doit être prélevée aseptiquement à travers le bouchon à l'aide d'une seringue stérile, protégée par un étui de plomb, et d'une aiguille stérile.

ANNEXE VIII : Fiche de contrôle qualité des générateurs ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) et des préparations radiopharmaceutiques (service de médecine nucléaire HIS)

SERVICE DE MEDECINE NUCLEAIRE
HOPITAL IBN SINA

Mme K.Eddaoui
Mlle H.Benyahya

Date : 10/09/2018
Validé par Pr. N.Ben rais

Contrôle qualité des Générateurs(Mo^{99}/Tc^{99m}) et des préparations radio pharmaceutiques

La limpidité et l'aspect de la solution après élution et préparation, le pH, l'activité et la pureté radiochimique doivent être vérifiés avant utilisation.

1- Limpidité et aspect

Vérifier l'aspect de la solution : doit être incolore

2- Pureté radio nucléidique :

- Cliquer sur le test du Mo^{99} ,
- Mettre le flacon de plomb de 6mm et mesurer le bruit de fond,
- Mettre l'éluât dans le flacon de plomb puis Mesurer,
- Mettre l'élution dans l'activimètre sans protection de plomb et mesurer,

L'activité due au Mo^{99} ne doit pas dépasser 0,1 % de l'activité totale au moment de l'administration. En cas de présence de ^{99}Mo dans l'éluat, la teneur en aluminium est déterminée. En effet, de fines particules d'alumine constituant la colonne ont pu être libérées dans la solution et former un hydroxyde colloïdal d'aluminium entraînant du ^{99}Mo et fixant du technétium. Les colloïdes retenus par le foie et la rate sont à l'origine d'images parasites et d'une irradiation non prévue de ces organes

3- PH

- Déposer une goutte d'éluât ou de la préparation sur le papier PH.
- Comparer avec le papier coloré.

Le PH recherché doit être entre 2.5 et 8 Conformément au Valeurs données par le fabricant. Une valeur hors ces limites est la preuve d'une radiolyse (présence d'ions d'alumine ou d'ions aluminiums), altération du marquage, anomalie de conservation

4- La pureté radiochimique



SERVICE DE MEDECINE NUCLEAIRE HOPITAL IBN SINA

Méthode d'éluotion

- 1-Ouvrir le robinet de sécurité le jour de réception du générateur.
- 2-Enlever le capuchon protecteur de l'aiguille d'éluotion
- 3-Placer un conteneur d'éluotion dans lequel a été placé un flacon d'éluotion.
- 4-Après l'éluotion enlever le conteneur muni de l'éluât.
- 5-Après chaque éluotion, protéger l'aiguille avec un des capuchons d'aiguille stérilisés fournis.
- 6-Mesurer l'éluât par l'activimètre.

ANNEXE X : Règles générales à respecter avant toute injection de médicaments radiopharmaceutiques (service de médecine nucléaire HIS)



SERVICE DE MEDECINE NUCLEAIRE

Mme K.Eddaoui
Mlle H.Benyahya

HOPITAL IBN SINA

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

Règles générales à respecter avant toute injection de médicaments radio pharmaceutiques

1-Objet

Cette instruction a pour objet de décrire les contrôles à effectuer systématiquement avant toute injection de médicament radiopharmaceutique en médecine nucléaire.

2- Definition

Médicament radio pharmaceutique : Tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales.

3-Description du processus

Avant toute administration de médicaments radiopharmaceutiques

3.1 Vérification de l'identité du patient

L'infirmier doit :

- ✓ Demander au patient son identité (NOM et prénom) et sa date de naissance.
- ✓ Vérifier la concordance entre l'identité figurant sur la carte d'identité et celle énoncée par le patient.
- ✓ vérifier la concordance entre le nom figurant sur le bon d'examen et l'identité déclinée par le patient.

3.2 Vérification de l'absence de grossesse

Chez les femmes en âge de procréer l'infirmier et le manipulateur s'assure de l'absence de grossesse en cours et vérifie la date des dernières règles.

3.3 Vérification de l'absence d'allaitement

Chez les femmes en âge de procréer l'infirmier et le manipulateur s'assure de l'absence d'allaitement en cours.

3.4 Préparation de la seringue

Le manipulateur avant de préparer la seringue doit vérifier le bon d'examen pour s'assurer du nom du patient, le numéro d'identité(IPP), le genre de l'examen et de la dose prescrite. Il faut mentionnée sur l'étiquette IPP, la dose prescrite, l'heure d'injection.

ANNEXE XI : Radioprotection des travailleurs (service de médecine nucléaire HIS)

RADIOPROTECTION DES TRAVAILLEURS Médecine nucléaire

EXPOSITION EXTERNE

Le personnel peut être soumis à une exposition externe :

- Lorsqu'il est exposé à une grande quantité de matières radioactives non protégées.
- Lorsqu'il manipule des fioles, des seringues ou des boîtes de transport contenant des matières radioactives.
- Lorsqu'il est en contact avec un patient auquel un radiopharmaceutique a été administré, par ex. lors d'un traitement à l'iode radioactif.

Portabilité de contrôler l'exposition externe en prenant en considération les facteurs durée, distance et blindage.

Distance Pour réduire les doses de rayonnement, le temps passé dans une zone sous rayonnement doit être le plus court possible. Plus il est long, plus la dose reçue est élevée. Dans une zone où le débit de dose est de 100 µSv/h, la dose reçue est :

0 minutes	15 minutes	30 minutes	1 heure	2 heures
0 µSv	15 µSv	30 µSv	100 µSv	200 µSv

Blindage Le matériau de protection doit être adapté au type de rayonnement. Par exemple :

1 cm de plomb protège totalement de tous les rayons bêta.	plomb	plomb	lâton
La plomb et le laiton protègent des rayons gamma et X.			

EXPOSITION INTERN

Des matières radioactives peuvent pénétrer dans l'organisme par inhalation, ingestion et absorption à travers la peau ou par le biais de lésions cutanées. Il existe un risque d'exposition interne pour le personnel par chacune de ces voies d'exposition en cas de contamination radioactive.

CONTAMINATION

Il peut y avoir contamination :

- En cas de projections ou de déversement de substances liquides.
- En cas de débâcles sur des paillasse de laboratoires.
- Par contact avec le transpiration, la salive et les excréments de patients.

En cas de contamination :

- Porter des vêtements de protection.
- Porter des gants en caoutchouc.
- Porter des surchaussures.
- Recouvrir de pansements les coupures et plaies.
- Ne pas manger, boire, fumer ou appliquer des produits cosmétiques.
- Épouser les substances répandues, même les échaboussures minimes, dès que possible.
- Ne toucher des objets qu'en cas de besoin.
- Se laver les mains immédiatement.

DÉCHETS

Il faut appliquer des contrôles et des procédures stricts pour stocker les déchets.

TRAITEMENT À L'IODE RADIOACTIF

Les activités menées au titre d'un traitement à l'iode radioactif sont si nombreuses que l'exposition externe à partir d'un patient devient importante.

PROCÉDURES

PROTECTION

Utiliser des pinceaux-seringues pour la préparation et l'administration des radiopharmaceutiques.

Les débits de dose peuvent être réduits grâce à l'utilisation d'écrans de plomb.

Utiliser des pinces pour manipuler les sources.

Tc-99m
10 GBq

560 mSv/h

2 mm plomb

1 mSv/h

À retenir

- Éviter de travailler quoi que ce soit.
- Une personne contaminée ne doit contacter la responsable de la radioprotection.
- Les autres personnes doivent :
- Se tenir à l'écart des substances contaminées, à moins que la personne contaminée ne soit blessée et ait besoin d'aide.

DOSE ET EFFETS

Unités de dose

L'unité de dose absorbée est le Gray (Gy).

L'unité utilisée pour quantifier la dose en radioprotection est le sievert (Sv).

Un millisievert (mSv) est le millième d'un sievert.

Les doses annuelles dues au rayonnement de fond naturel dans le monde varient en moyenne entre 1 mSv et 6 mSv.

Un microsievert (µSv) est le millième d'un millisievert.

La dose radiante administrée lors d'une radiographie du thorax est de 0,02 Sv.

Débit de dose

Le débit de dose est la dose reçue dans une lapse de temps donné. L'unité retenue est le microsievert par heure (µSv/h).

Si une personne passe deux heures dans une zone, où le débit de dose est de 10 µSv/h, elle recevra une dose de 20 µSv.

Effets de la radioprotection sur la santé

En médecine nucléaire, il y a fort peu de risque que des effets déterministes se manifestent chez le personnel, sauf s'il a été gravement contaminé par voie externe (moins ou plus).

AUSSI BAS QUE RAISONNABLEMENT POSSIBLE (ALARA)

Les dosimètres ne protègent pas contre une exposition aux rayonnements ionisants. Ils permettent d'évaluer la dose reçue par ceux qui les portent.

CONTRÔLE RADIOLOGIQUE

Vérifier régulièrement s'il y a contamination!

Toujours effectuer un contrôle radiologique :

- Dans le laboratoire de médecine nucléaire, plus particulièrement après avoir fini de travailler.
- Des mains et des chaussures du personnel chaque fois qu'il quitte le laboratoire.
- Du matériel qui a été utilisé et nettoyé.
- Du lieu où sont entreposés les matières radioactives.

Les zones contaminées doivent être soigneusement nettoyées puis de nouveau contrôlées.

ROYAUME DU MAROC
MINISTRE DE LA SANTÉ
CENTRE HOSPITALIER IBN SINA

MINISTRE DE LA SANTÉ
CENTRE HOSPITALIER IBN SINA

SERVICE DE MÉDECINE NUCLÉAIRE HOPITAL IBN SINA

ANNEXE XII : Présentation schématique des modalités de gestion des déchets radioactifs (service de médecine nucléaire HIS)

SERVICE DE MEDECINE NUCLEAIRE HOPITAL IBN SINA

Mme K.Eddaoui
Mlle H.Benyahya

révision : 07/03/2019
validé par : Pr N.Benrais

Présentation schématique des modalités de gestion des déchets radioactifs

