

UNIVERSITE MOHAMED V –SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE-RABAT-

ANNEE : 2014

THESE N° :49

**LES RADIOPHARMACEUTIQUES DE LA
PRODUCTION A L'INJECTION AUX PATIENTS :
L'EXEMPLE DU ¹⁸ FDG**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le:

PAR

Mlle. EL HORMAOUI Majdouline

Née le 02/04/1988 à Province de BERRECHID

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : ¹⁸FDG, Production industrielle, Tomographie par émission de positons,
Dosimétrie.

JURY

Mr. O.CHOKAIRI

Professeur d'Histologie-Embryologie

Mr. A.DOUDOUH

Professeur de Biophysique

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Mr. A. BIYI

Professeur de Biophysique

Mr. B.ZOUBIR

Membre associé- Radiopharmacien

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie



Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*	Cardiologie
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUAZZANI Taibi Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale



Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. MANSOURI Aziz*
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie
 Urologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M^hbarek*
 Pr. MOHAMMADI Mohamed
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. CHAOUIR Souad*
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Noureddine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. OUAHABI Hamid*
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
 Urologie
 Neurologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neurologie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. EZZAITOUNI Fatima
 Pr. LAZRAK Khalid *
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOURI ALI*
 Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Traumatologie Orthopédie
 Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
 Pr. AIT OUAMAR Hassan
 Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. EL OTMANY Azzedine
 Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AIT OURHROUI Mohamed
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. HSSAIDA Rachid*
 Pr. LAHLOU Abdou
 Pr. MAFTAHI Mohamed*
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. NASSIH Mohamed*
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2000

Pr.ZOHAIR ABDELLAH *

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
 Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BELMEKKI Mohammed
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BENYOUSSEF Khalil
 Pr. BERRADA Rachid
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*

Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale

Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. GOURINDA Hassan
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL BARNOUSSI Leila
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HADDOUR Leila
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. ISMAEL Farid
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOULE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie

Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale



Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. LEZREK Mohammed*
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENHALIMA Hanane
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina *
 Pr. HAJJI Leila

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)

Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *

Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Pr. AMMAR Haddou *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 Pr. LOUZI Lhousain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha *
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

ORL
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Anesthésier réanimation
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim *
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham *
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KADI Said *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Traumatologie orthopédique
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie
Microbiologie



PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*

Anesthésie réanimation
Médecine Interne
Physiologie
ORL
Microbiologie

Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique



Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BELAIZI Mohamed *
 Pr. BENCHEBBA Driss *
 Pr. DRISSI Mohamed *
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek *
 Pr. EL OUAZZANI Hanane *
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal *
 Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID SAMIR
 Pr. AIT EL CADI MINA
 Pr. AMRANI HANCI LAILA
 Pr. AMOR MOURAD
 Pr. AWAB ALMAHDI
 Pr. BELAYACHI JIHANE
 Pr. BELKHADIR ZAKARIA HOUSSAIN
 Pr. BENCHEKROUN LAILA
 Pr. BENKIRANE SOUAD
 Pr. BENNANA AHMED*
 Pr. BENSEFFAJ NADIA
 Pr. BENSGHIR MUSTAPHA *
 Pr. BENYAHIA MOHAMMED *
 Pr. BOUATIA MUSTAPHA
 Pr. BOUABID AHMED SALIM*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB ALI *
 Pr. DENDANE TAREK
 Pr. DINI NOUZHA *

Pharmacologie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Immunologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI MOHAMED ALI
 Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI NAJWA
 Pr.ELFATEMI NIZARE
 Pr.EL HARTI JAOUAD
 Pr.EL JAOUDI RACHID *
 Pr.EL KABABRI MARIA
 Pr.EL KHANNOUSSI BASMA
 Pr.EL KHLOUFI SAMIR
 Pr.EL KORAICHI ALAE
 Pr.EN-NOUALI HASSANE *
 Pr.ERRGUIG LAILA
 Pr.FIKRI MERYIM
 Pr.GHANIMI ZINEB
 Pr.GHFIR IMADE
 Pr.IMANE ZINEB
 Pr.IRAQI HIND
 Pr.KABBAJ HAKIMA
 Pr.KADIRI MOHAMED *
 Pr.LATIB RACHIDA
 Pr.MAAMAR MOUNA FATIMA ZAHRA
 Pr.MEDDAH BOUCHRA
 Pr.MELHAOUI ADYL
 Pr.MRABTI HIND
 Pr.NEJJARI RACHID
 Pr.OUBEJJA HOUDA
 Pr.OUKABLI MOHAMED *
 Pr.RAHALI YOUNES
 Pr.RATBI ILHAM
 Pr.RAHMANI MOUNIA
 Pr.REDA KARIM *
 Pr.REGRAGUI Wafa
 Pr.RKAIN HANAN
 Pr.ROSTOM SAMIRA
 Pr.ROUAS LAMIAA
 Pr.ROUIBAA FEDOUA *
 Pr.SALIHOUN MOUNA
 Pr.SAYAH ROCHDE
 Pr.SEDDIK HASSAN *
 Pr.ZERHOUNI HICHAM
 Pr.ZINE ALI *

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *
 Pr.GHOUNDALE OMAR *
 Pr.ZYANI MOHAMMAD*
 * Enseignants Militaires

Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie



Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique



*Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines*



DEDICACES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

A

Mes chers parents Mohamed ELHORMAOUI et Najat KINANE :

*Aucune dédicace ne saurait traduire la profondeur des sentiments d'affection,
d'estime et de respect que je vous porte.*

*Sans votre amour, vos encouragements, votre patience, votre compréhension
et vos énormes sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation, je n'aurais
pu arriver à ce jour mémorable.*

Ma chère sœur Soukaina :

*Je suis fière et reconnaissante envers Dieu de m'avoir donné une sœur, je me
sens moins seule dans la vie.*

*Tu étais toujours présente à ma côté. Je te souhaite tout le bonheur et le
succès que tu mérites.*

La mémoire de :

Mes grandes mères Moumna BADRI et Fatna BENSABER

Mes grands parents Ahmed ELHORMAOUI et Sghir KINANE

*Que ce travail soit une prière pour le repos de vos âmes, et que Dieu puisse
vous accueillir en sa sainte miséricorde.*

Mes chères amies :

*Zineb ELBOUSAADANI, Nadia ELKASSOUANI, Bouchra
ELOUAHIDI, Najma ELIDRISSI, Fatima Zahra ELNOUARI, Safaa
GUEZZAR, Safiya BELKEBIR, Nihal EZZEKARI, Houdafatir
BOUYAALLAOUI ...*

*Dans notre monde, tout change, mais une chose reste certaine, vous resterez
toujours mes amies, au-delà des mots, au-delà du temps et au-delà de la distance.*

Et enfin, j'ai une pensée particulière pour les personnes souffrant du cancer.



REMERCIEMENTS

Le travail de synthèse que nécessite la rédaction d'une thèse est difficile, mais à présent que je me retrouve face à mes remerciements, je me sens toute aussi impuissante.

Mes remerciements vont tout d'abord au corps professoral et administratif de la Faculté des sciences de Rabat et la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat,

pour la richesse et la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée

A Notre honorable Maître et Président de Jury

Monsieur le Professeur

Omar CHOKAIRI

Pour nous avoir fait l'honneur de présider notre jury de thèse,

*Pour nous avoir fait bénéficier de votre savoir, de vos compétences
et de votre rigueur scientifique lors de vos enseignements durant notre
cursus universitaire,*

*Permettez nous, cher Maître, de vous exprimer nos sincères
remerciements et notre haute considération.*

A notre honorable Maître et Directeur de thèse

Monsieur le Professeur

Abdrahim DOUDOUH

Pour m'avoir proposé ce sujet, pour avoir accepté de diriger ce travail et pour le temps que vous m'avez accordé malgré votre planning chargé

Pour votre dévouement, votre souci de perfection, votre disponibilité, votre grande modestie et vos qualités humaines et scientifiques,

Veillez accepter ici, le témoignage de ma profonde estime et l'assurance de toute ma gratitude.

A notre honorable maître et membre de jury

Madame le Professeur

Saida TELLAL

*Vous nous avez honorés par la spontanéité avec laquelle vous avez
accepté de juger ce travail.*

*Nous sommes très heureux de votre présence dans notre jury de
thèse.*

*Nous vous prions de trouver dans cette modeste œuvre, l'expression
de notre sincère reconnaissance et notre respectueuse admiration.*

A notre honorable maître et membre de Jury

Monsieur le Professeur

Abdelhamid BIYI

Nous sommes très honorés de vous compter dans ce jury et de pouvoir bénéficier de votre apport pour l'amélioration de ce travail.

Vous nous avez marqués dès notre arrivée dans cette faculté par vos qualités pédagogiques et votre simplicité. C'est un réel plaisir pour nous de vous retrouver au moment où nous terminons notre formation de pharmacien.

Nous vous témoignons ici notre profond respect.

A

Dr. Brahim ZOUBIR

(Radiopharmacien à l'unité pharmaceutique Cyclopharma)

Vous m'avez guidé tout au long de l'exécution de ce travail. Votre humanisme, votre disponibilité et votre grande sagesse auxquels s'ajoutent vos qualités professionnelles et humaines, rendent le travail agréable à vos côtés.

Vos encouragements et vos conseils sont d'une valeur inestimable.

Veillez trouver ici mes remerciements les plus sincères.

Cette thèse de Doctorat a été réalisée sur deux sites,

Par ces quelques lignes, je tiens à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin au bon déroulement de cette thèse, en espérant n'avoir oublié personne

A

** Mr Khalid BOUAYKHLLEF*

Ce travail est aussi le tien... Merci de m'avoir prêté le radiamètre de mesure des débits de doses et de m'avoir offert la possibilité de réaliser cette étude dosimétrique.

Que ce travail soit un témoignage de ma gratitude et mon profond respect.

** Tout le personnel du service de médecine nucléaire de l'HMIMV et l'équipe de la société CYCLOPHARMA.*



LISTE DES ABREVIATIONS

- AIEA** : Agence Internationale de l'Energie Atomique
- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- BPF** : Bonne Pratique de Fabrication
- CCM** : Chromatographie sur couche mince
- CNRP** : Centre National de radioprotection
- CPG** : Chromatographie sur Couche Gazeuse
- CSM** : CorticoSurréalome Malin
- DCI** : Dénomination Commune Internationale
- FDG** : Fluoro-2-Desoxy-Glucose
- HMIMV** : Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V
- HPLC** : Chromatographie en Phase Liquide à Haute Performance
- IRSN** : Institut de Radioprotection et de Sureté Nucléaire
- MA** : Maladie d'Alzheimer
- MRP** : Médicaments Radiopharmaceutiques
- PHEO** : Phéochromocytome
- SN**: Substitution nucléophile
- TDM**: Tomodensitomètre
- TEP** : Tomographie par Emission de Positons

LISTE DES FIGURES

FIGURE N°	TITRE	PAGE
1	▪Les cyclotrons médicaux: unités de production du Fluor 18 (a : vue d'ensemble, b : schéma simplifié montrant la trajectoire de la particule chargée et sa sortie de l'enceinte).	7
2	▪Schéma simplifié montrant naissance, vie et mort d'un positon.	9
3	▪Premier synthétiseur de 18F-FDG en 1978. (Photo tirée de la collection du professeur J. Brookhaven, laboratoire national, new York, USA).	12
4	▪Prototype du premier automate de synthèse nucléophile du 18F (collection personnelle du Professeur A. LUXEN).	12
5	▪Synthèse du ¹⁸ F-DG par fluoration électrophile.	14
6	▪Synthèse du ¹⁸ F-DG par substitution nucléophile.	14
7	▪Annihilation du positon, issu d'une molécule de FDG, avec un électron et émission de deux photons gamma et leur détection en coïncidence par détecteur TEP.	21
8	▪Exemple de caméra TEP (caméra type identique à celle installée à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V)	21

9	▪Schéma du métabolisme normal du glucose.	24
10	▪Schéma du métabolisme du ¹⁸ FDG.	25
11	▪Schéma de l'accumulation excessive du FDG dans la cellule néoplasique.	25
12	▪Modèle compartimental de la cinétique du FDG.	26
13	▪Tumeur stromale rectale A) Stadification par TEP/TDM au FDG d'une tumeur stromale rectale. B) Réponse métabolique complète au traitement par le Glivec®; l'activité n'est plus visible que dans la vessie.	29
14	▪Image TEP-FDG en coupe TDM à gauche, coupe TEP au milieu et image de fusion à droite : foyer pulmonaire supérieur gauche unique fixant le FDG avec un SUV max à 6,7 en faveur de la malignité (HMIMV).	29
15	▪Image TEP-TDM : récurrence ganglionnaire d'un cancer de sein gauche traité. Visualisation de foyers hyper métaboliques au niveau axillaire droit en faveur d'adénopathies métastatiques.	32
16	▪Patiente de 22 ans présentant une maladie de Hodgkin. Série 1 : TEP-TDM réalisée avant traitement avec présence d'une masse ganglionnaire médiastinale visible sur les coupes TDM (1a). Les coupes TEP, TDM de fusion (1b, 1c) et le volume scintigraphique 3D (1d) montrent que les	32

	cibles ganglionnaires fixent très intensément le ¹⁸ F-FDG. Série 2 : Coupes médiastinales TDM, TEP, TDM de fusion (2a, 2b, 2c) et volume scintigraphique 3D (2d) réalisés après chimiothérapie montrant un aspect de réponse métabolique complète.	
17	▪Représentation schématique de l'absorption du ¹⁸ F-FDG par le cerveau vieillissant normal (à gauche) et par celui atteint de la maladie d'Alzheimer (à droite).	33
18	▪Schéma de la réaction de production du ¹⁸ F par bombardement de l'oxygène ¹⁸ O.	39
19	▪Module de synthèse dans un automate.	40
20	▪Etapas de synthèse du ¹⁸ F-FDG .	41
21	▪Structure chimique du triflate mannose.	44
22	▪Structure chimique du kryptofix.	44
23	▪Distribution de la solution dans les flacons.	45
24	▪Etiquetage d'une préparation radiopharmaceutique.	47
25	▪Etiquetage des flacons de ¹⁸ F-FDG dans une boîte à gants.	47
26	▪Conditionnement du radiopharmaceutique ¹⁸ F-FDG à l'unité CYCLOPHARMA.	48

27	▪Coupe schématique longitudinale d'un activimètre.	51
28	▪Pic énergétique d'un test d'efficacité par du Cs137 (CYCLOPHARMA).	52
29	▪Pic énergétique d'un échantillon radioactif contenant du 18F (CYCLOPHARMA).	52
30	▪Schéma de chromatographie sur phase gazeuse.	54
31	▪Chromatogramme de a :Etalon, b: Echantillon ▪(CYCLOPHARMA-Maroc).	55
32	▪Prélèvement et dépôt de l'échantillon à analyser.	57
33	▪Chromatographie sur couche mince.	57
34	▪Scanner de chromatogrammes.	58
35	▪Profil de la pureté radiochimique par CCM (CYCLOPHARMA-Maroc).	59
36	▪Schéma classique d'un équipement analytique de Radio-HPLC comprenant deux détecteurs (UV, radioactivité).	60
37	▪Détecteur à scintillation type NaI : conversion photon incident ionisant en photon de scintillation.	60
38	▪Chromatogramme d'un échantillon radioactif du	62

	¹⁸ FDG (CYCLOPHARMA).	
39	▪Test des taches -kryptofix (CYCLOPHARMA).	62
40	▪Etiquetage du colis de transport (l'HMIMV).	73
41	▪Enceinte blindée réservée aux mesures des activités de ¹⁸ FDG.	73
42	▪Protège seringue hautes énergies en tungstène.	74
43	▪Schéma montrant les différentes composantes de la protège seringue en tungstène.	74
44	▪Injecteur automatique (service de radioisotope de HMIMV).	74
45	▪Déroulement d'une acquisition TEP-Scanner.	77
46	▪Répartition des pathologies tumorales recrutées au service de médecine nucléaire pour examen TEP-FDG .	80
47	▪Répartition des patients en fonction du sexe.	80
48	▪Radiamètre de mesure vectoreen® 190N (l'HMIMV).	92
49	▪Estimation du débit de dose moyen (en $\mu\text{Sv/h}$) et du temps de manipulation (en s) pour chaque poste de travail.	93
50	▪Répartition de l'exposition par poste de travail ($\mu\text{Sv/mois}$).	94

51	▪ Débit de dose en fonction de la distance(en $\mu\text{Sv/h}$).	94
52	▪ Estimation des débits doses avec et sans paravent (en $\mu\text{Sv/h}$).	96
53	▪ Moyenne de débit de dose après libération des patients injectés par du FDG et des patients injectés par du MDP-Tc99m (en $\mu\text{Sv/h}$).	96

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU N°	TITRE	PAGE
I	▪ Contrôles de qualité du ¹⁸ FDG.	64
II	▪ Etiquetage des colis.	68
III	▪ Débit de dose à la réception des colis (en $\mu\text{Sv/h}$).	83
IV	▪ Doses du ¹⁸ FDG injectées en MBq.	83
V	▪ Débits de dose mesurés (en $\mu\text{Sv/h}$).	85
VI	▪ Débits de doses mesurés pour les patients injectés au ¹⁸ FDG et au MDP-Tc99m (en $\mu\text{SV/h}$).	91
VII	▪ Dose moyenne/examen/technicien en μSv .	106
VIII	▪ Limites annuelles d'exposition pour les travailleurs.	107
IX	▪ Débits de doses calculés pour différents radionucléides, pour différentes distances et pour différentes activités.	107

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE N°	TITRE	PAGE
I	•Fiche de demande d'examen PET au ¹⁸ FDG.	115
II	•Recommandations du comité scientifique pour la prescription d'examens PET-Scanner au ¹⁸ FDG.	116
III	•Fiche d'exploitation.	119
IV	•Récapitulatif des caractéristiques des principaux radionucléides utilisés ou susceptibles d'être utilisés dans les prochaines années.	121

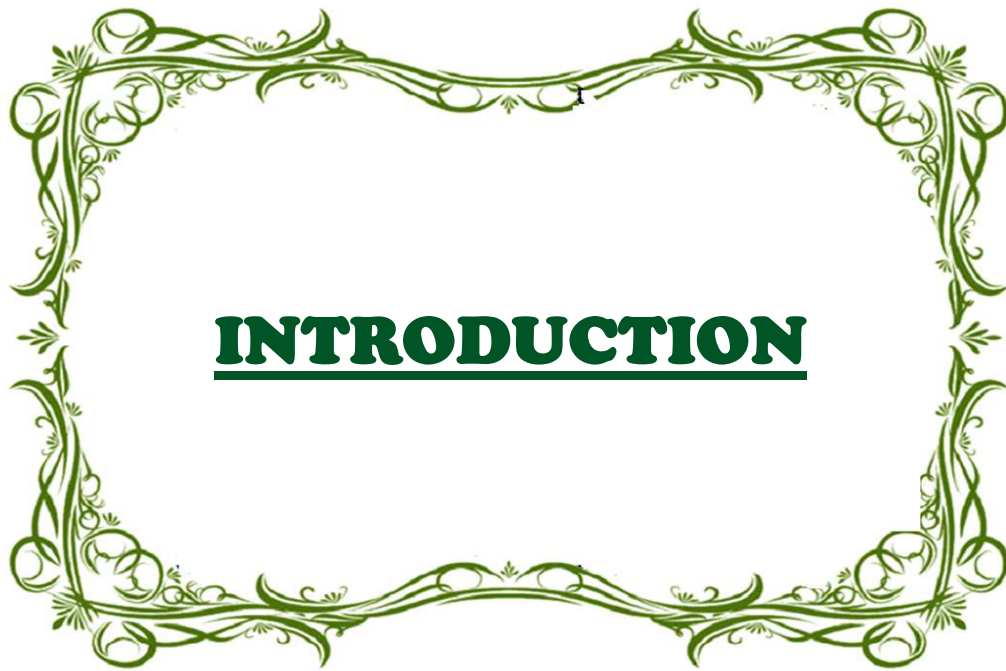
SOMMAIRE

<i>INTRODUCTION :</i>	<i>1</i>
<i>PARTIE 1 :PARTIE THEORIQUE :</i>	<i>4</i>
<i>I. PRODUCTION DU ¹⁸FDG :</i>	<i>5</i>
<i>1. Propriétés physiques du radio fluor ¹⁸F:</i>	<i>6</i>
<i>2. Synthèse du Fluor 18 :</i>	<i>10</i>
<i>3. Synthèse du ¹⁸FDG :</i>	<i>11</i>
<i>a. Forme chimique du ¹⁸FDG .:</i>	<i>11</i>
<i>b. Réactions de marquage par ¹⁸F :</i>	<i>13</i>
<i>4. Normes définissant la production industrielle des radiopharmaceutiques :.....</i>	<i>15</i>
<i>a. Pharmacopée européenne:.....</i>	<i>15</i>
<i>b. Bonnes pratiques de fabrication :</i>	<i>15</i>
<i>II. UTILISATION DU ¹⁸FDG :</i>	<i>17</i>
<i>1. Bases physiques et biologiques d'utilisation du ¹⁸FDG en médecine :</i>	<i>18</i>
<i>a. Bases physiques de l'utilisation du ¹⁸FDG :</i>	<i>18</i>

b.	<i>Bases biologiques de l'utilisation du ¹⁸FDG :</i>	22
2.	<i>Applications cliniques du ¹⁸FDG :</i>	27
a.	<i>Oncologie :</i>	27
b.	<i>Neurologie :</i>	33
c.	<i>Cardiologie :</i>	34
3.	<i>Contre indications:</i>	34
4.	<i>Interactions médicamenteuses :</i>	34
5.	<i>Limites et contraintes de l'utilisation du FDG en médecine :</i>	35
	<i>PARTIE 2: PARTIE PRATIQUE :</i>	37
I.	<i>PRODUCTION INDUSTRIELLE DU RADIOPHARMACEUTIQUE ¹⁸FDG : CAS DE CYCLOPHARMA.....</i>	38
1.	<i>Unité de production du ¹⁸FDG CYCLOPHARMA :</i>	39
2.	<i>Etapes de production du ¹⁸FDG :</i>	39
a.	<i>Irradiation au niveau du cyclotron :</i>	39
b.	<i>Transfert vers un module de synthèse :</i>	40
c.	<i>Distribution au niveau de l'automate:</i>	45
3.	<i>Conditionnement et étiquetage :</i>	46

4.	<i>Contrôles de qualité du ¹⁸FDG :</i>	49
a.	<i>Contrôles galéniques :</i>	49
b.	<i>Contrôles physiques :</i>	50
c.	<i>Contrôles chimiques :</i>	53
d.	<i>Contrôles biologiques :</i>	63
5.	<i>Expédition :</i>	66
6.	<i>Transport du radiopharmaceutique ¹⁸FDG :</i>	66
a.	<i>Etiquetage des colis :</i>	66
b.	<i>Acheminement du ¹⁸FDG :</i>	69
II.	<i>UTILISATION CLINIQUE DU ¹⁸FDG :</i>	70
1.	<i>Circuit d'utilisation du ¹⁸FDG :</i>	71
a.	<i>Réception des colis de ¹⁸FDG :</i>	71
b.	<i>Préparation des doses à injecter aux patients :</i>	72
c.	<i>Déroulement de l'examen TEP :</i>	75
2.	<i>Indications du TEP-FDG au service de médecine nucléaire de l'HMIMV :.....</i>	78
3.	<i>Dosimétrie et optimisation de la radioprotection dans l'unité de tomographie par émission de positons du service de médecine nucléaire de l'HMIMV :.....</i>	81

<i>a. Protocole de mesure :</i>	83
<i>b. Appareillage de mesure :</i>	92
<i>c. Résultats :</i>	93
<i>4. Gestion des déchets du ¹⁸FDG :</i>	97
<i>III. DISCUSSION</i>	98
<i>CONCLUSION</i>	108



INTRODUCTION

Les radiopharmaceutiques de la production à l'injection aux patients : L'exemple du ¹⁸ FDG

Les médicaments radiopharmaceutiques sont des médicaments contenant un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, émetteurs de rayonnements ionisants. Ils sont utilisés en médecine nucléaire, principalement à des fins diagnostiques dans plus de 90% des cas. Les applications thérapeutiques représentent en revanche moins de 10%.

La production industrielle des médicaments radiopharmaceutiques doit suivre les concepts de bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique, avec des particularités liées à leur nature et à leur utilisation : lots de taille réduite, durée de vie courte pour certains produits, exigence des règles de radioprotection.

L'utilisation des médicaments radiopharmaceutiques en médecine a connu ces dernières années une grande évolution avec la possibilité d'utiliser des isotopes émetteurs de positrons (β^+ ou e^+), ceci grâce ; d'une part, aux développements des cyclotrons performants dans la production de ces traceurs et d'autre part, aux progrès technologiques réalisés au niveau des systèmes de détection en imagerie médicale.

La possibilité de marquage des molécules biologiques impliquées dans des fonctions métaboliques chez l'homme ou chez l'animal par des isotopes émetteurs de positrons, permet actuellement de réaliser ce qu'on appelle l'imagerie TEP : Tomographie par Emission de Positron, désignée aussi par l'acronyme anglais PET (Positron Emission Tomography).

Parmi les médicaments radiopharmaceutiques largement utilisés dans ce domaine, figure le ¹⁸ FDG (2-[¹⁸F] fluoro-2-déoxy-D-glucose), seul produit émetteur de β^+ ayant eu une AMM au Maroc. Ce radiopharmaceutique, qui empreinte les mêmes voies métaboliques que le glucose, renseigne sur plusieurs processus physiopathologiques et permet d'établir l'expression de sa distribution dans l'organisme sous forme d'image fonctionnelle.

Le présent travail, s'intéressant à ce radiopharmaceutique, s'est déroulé conjointement au service de médecine nucléaire de l'Hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat et au sein des locaux de la Société pharmaceutique CYCLOPHARMA spécialisée dans la production des radiopharmaceutiques et installée à Bouskoura, à proximité de Casablanca. Il

Les radiopharmaceutiques de la production à l'injection aux patients : L'exemple du ¹⁸FDG

se propose d'apporter des éclaircissements sur le circuit de fabrication et d'utilisation clinique du radiopharmaceutique ¹⁸FDG, et insistant en fin sur les particularités dosimétriques de sa manipulation.

PARTIE 1 :
PARTIE THEORIQUE



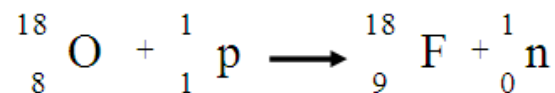
I. PRODUCTION DU ¹⁸FDG :

Le 18-FDG est un radiopharmaceutique formé par la fixation d'un atome radioactif : le Fluor 18, et d'une molécule de D-Glucose, formant le « 2-[18F] Fluoro-2-désoxy-D-glucose » dit simplement ¹⁸FDG. Au Maroc, l'apparition de cette molécule dans le marché date de 3 ans et son utilisation connaît une augmentation rapide atteignant la 2^{ème} place après les molécules phosphatés marquées au Technétium 99m du moins pour le service de médecine nucléaire de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V.

L'étude de sa production nous amène à étudier l'atome de Fluor 18 quant à ses propriétés physiques avant de passer à l'étude des propriétés du ¹⁸FDG proprement dite et de sa production industrielle en prenant comme exemple l'unité de production Cyclopharma.

1. Propriétés physiques du radio fluor ¹⁸F:

Le fluor 18 est un radionucléide émetteur de positon produit dans des accélérateurs de particules circulaires : les cyclotrons. Ces accélérateurs font usage de la force magnétique sur des particules chargées en mouvement, introduites au centre d'une enceinte où règne un vide poussé. Les particules décrivent une trajectoire en spirale depuis le centre du cyclotron jusqu'à ses bords, en même temps leur vitesse s'accroît. Elles parcourent plusieurs tours avant d'être extraites de l'accélérateur puis projetées à très grande vitesse sur une cible [1,2] (Figure 1). Lorsqu'il s'agit d'une cible d'oxygène 18 par exemple, il s'en suit une transmutation de ce dernier en Fluor 18 avec émission d'un neutron selon la réaction de transformation suivante :



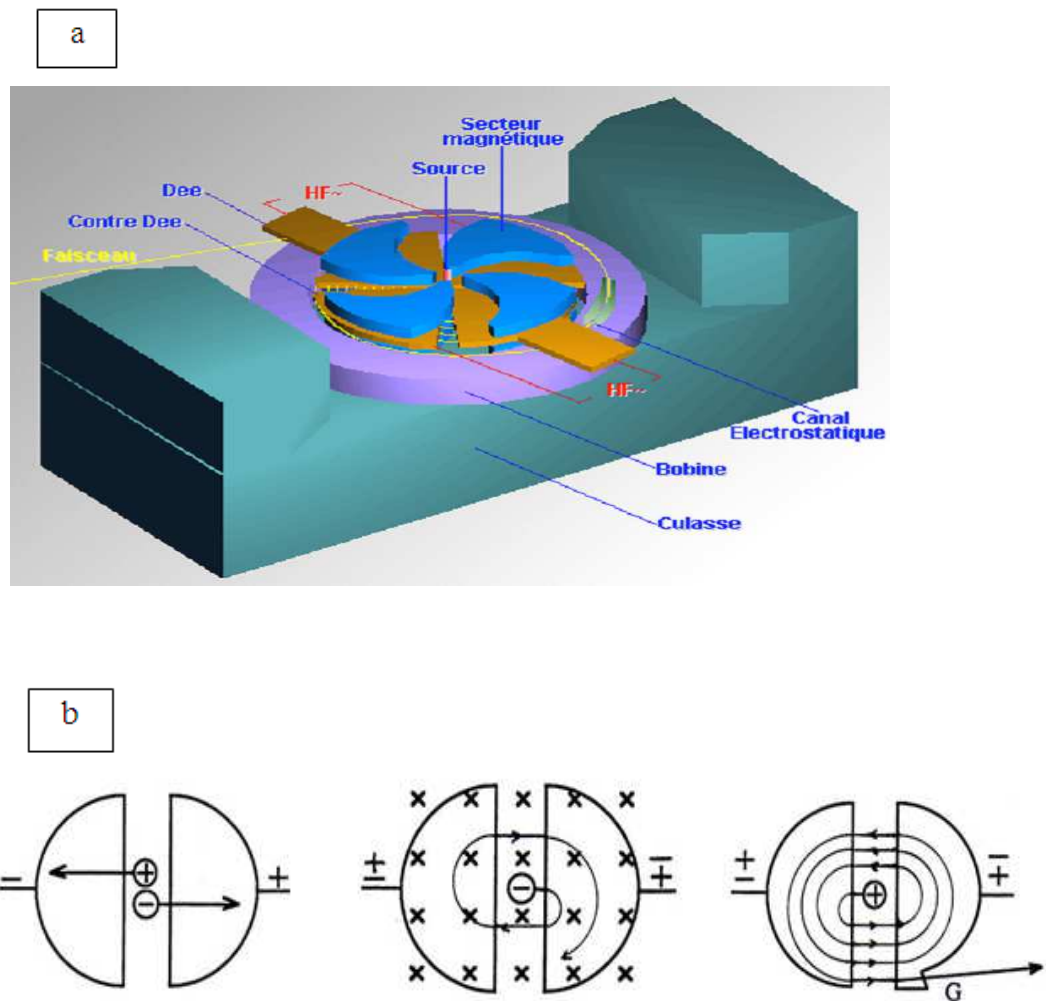


Figure 1 : Les cyclotrons médicaux: unités de production du Fluor 18 (a : vue d'ensemble, b : schéma simplifié montrant la trajectoire de la particule chargée et sa sortie de l'enceinte).

La réaction conduit donc à la production d'un atome de Fluor 18 (¹⁸₉F) radioactif de dont le noyau se trouve composé de 9 protons et de 9 neutrons. Ses caractéristiques physiques sont très favorables en radiochimie à tel point qu'il est considéré comme l'isotope de choix dans ce domaine. En effet, dans les molécules d'intérêt biologique l'atome de fluor est fréquemment retrouvé avec environ 30 % des molécules utilisées en thérapeutique qui sont fluorées [3,4], ajouté à cela, la possibilité d'introduire un atome de fluor dans plusieurs molécules sans bouleverser leurs pharmacocinétiques et la possibilité d'automatisation des réactions de fluoration et de radio synthèse.

De point de vue physique, la demi-vie assez longue du Fluor 18 de 110 minutes permet synthèse et imagerie dans des délais raisonnables avec même une distribution locorégionale des traceurs fluorés. En plus, le faible parcours moyens des particules β⁺ émises par la désintégration du Fluor 18 rend théoriquement possible une imagerie de haute résolution. Ce parcours de particules positoniques est, en effet, le plus faible parmi ceux des mêmes particules émises par d'autres isotopes utilisés dans le marquage de radiopharmaceutiques, comme le carbone 11, l'azote 13 ou l'oxygène 15 (Figure 2).

Après son émission et un trajet très court, le positon rencontre un électron du milieu et subissent tous les deux la réaction d'annihilation conduisant à la disparition des deux particules électroniques et l'émission de deux photons gamma à 180° l'un par rapport à l'autre, dans des sens opposés et d'énergie égale à 511 KeV pour chacun (Figure 2).

Finalement, la désintégration du radio fluor 18 se résume à l'émission de deux photons d'énergies égales, émis sur la même direction, permettant leur repérage par des détecteurs appropriés placés sur leur trajectoire. Le parcours des photons gamma avant leur interception par les détecteurs, permet de repérer leur point de départ et d'approcher le foyer contenant la molécule fluorée.

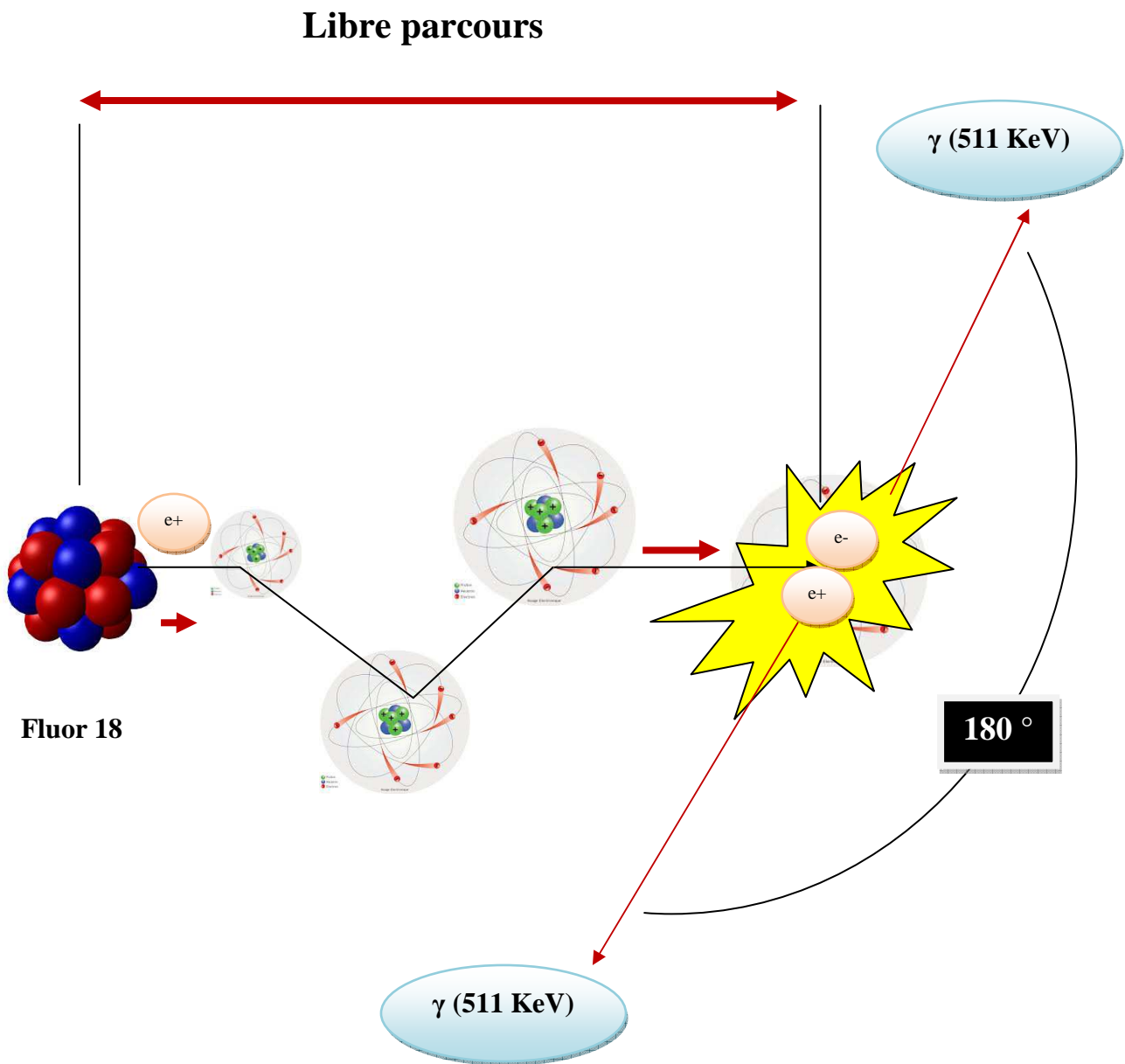


Figure 2 : Schéma simplifié montrant la naissance, la vie et la mort d'un positon.

2. Synthèse du Fluor 18 :

A l'heure actuelle, les cyclotrons médicaux classiques permettent une production du fluor 18 sous deux formes chimiques, possédant des réactivités très différentes, en fonction de la nature de la cible et de la particule incidente mises en œuvre au sein du cyclotron [5,6]

Les formes chimiques obtenues sont dites "électrophile" ou "nucléophile"[7].

Ainsi, pour une cible de Néon 20 et des particules incidentes «deuton» (réaction: $^{20}\text{Ne}(\text{d}, \alpha) ^{18}\text{F}$), on obtient du fluor sous forme électrophile extrêmement réactive, obtenue par addition de fluor gazeux froid comme entraîneur dans la cible. Une irradiation d'une heure avec 20 μA de deutons de 8 MeV permet d'obtenir environ 200 mCi de [^{18}F] F₂. Lors de la radiosynthèse, seulement 50 % de la radioactivité est disponible (un atome sur deux de F₂ est marqué) et l'on est souvent conduit à modérer la réactivité de [^{18}F] F₂ en le transformant en formes moins agressives telles que Xe¹⁸F₂ ou AcO¹⁸F.

Lorsque la cible est faite d'eau enrichie en oxygène 18, isotope stable mais rare, avec des particules incidentes protoniques (réaction : $^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n}) ^{18}\text{F}$), on obtient du fluor 18 sous forme nucléophile.

Le fluor obtenu est sous forme de fluorure ¹⁸F, avec haute activité spécifique. L'irradiation pendant une heure avec 20 μA par des protons de 16 MeV permet, selon le volume de la cible d'eau enrichie, une production d'au moins 1 Ci de ¹⁸F. En plus, les cyclotrons médicaux récents donnent des possibilités de double irradiation avec production de 2 à 3 Ci de ¹⁸F sur deux cibles.

Chimiquement, le fluorure cette fois ci doit être activé par un catalyseur de type cryptant, qui va encager l'ion alcalin et dénuder le fluorure, rendu alors disponible pour les réactions radiochimiques.

Il est à préciser que la dernière réaction est la plus utilisée et que le prix de l'eau enrichie est non négligeable avec des tendances actuelles à l'utilisation de cibles de petits

volumes (500µl) avec des faisceaux de plus en plus focalisés, et à la récupération par distillation après piégeage du fluor 18 sur une résine échangeuse d'ions .

3. Synthèse du ¹⁸FDG :

a. Forme chimique du ¹⁸FDG [6,8-12]:

L'histoire de la synthèse du ¹⁸F-FDG est un bon exemple de progrès techniques réalisés dans le domaine de la chimie TEP .Ce radiopharmaceutique a été synthétisé pour la première fois par Tatsuo Ido et Alfred Wolf en 1977(Figures 3 et 4). En 1984, Ehrenkafer et al.décrivent la synthèse du ¹⁸F-FDG par fluoration directe du D-glucal en présence de ¹⁸F-hypofluorite d'acétyle. Deux ans après, Hamacker a introduit du triflate de tétra acétyl mannose comme précurseur du ¹⁸F-FDG et du cation K/K222+ comme contre - ion du [¹⁸F] F-. Depuis, les méthodes de synthèse ont constamment évolué et optimisées.

Le nom chimique du principe actif FDG est le 2-Fluoro-2-désoxy-D-glucose, avec comme formule moléculaire C₆H₁₁¹⁸FO₅ et une masse moléculaire de 181,1 daltons. Il s'agit d'un radiopharmaceutique réservé à l'usage hospitalier dont l'AMM a été obtenu au Maroc en 2007 et en France en 2002.

La structure chimique du FDG s'écrit :

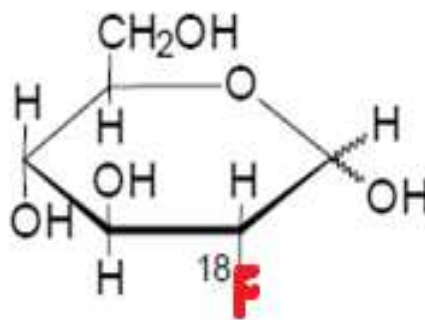




Figure 3: Premier synthétiseur de ^{18}F -FDG en 1978. (Photo tirée de la collection du professeur J. Brookhaven, laboratoire national, new York, USA) [8].

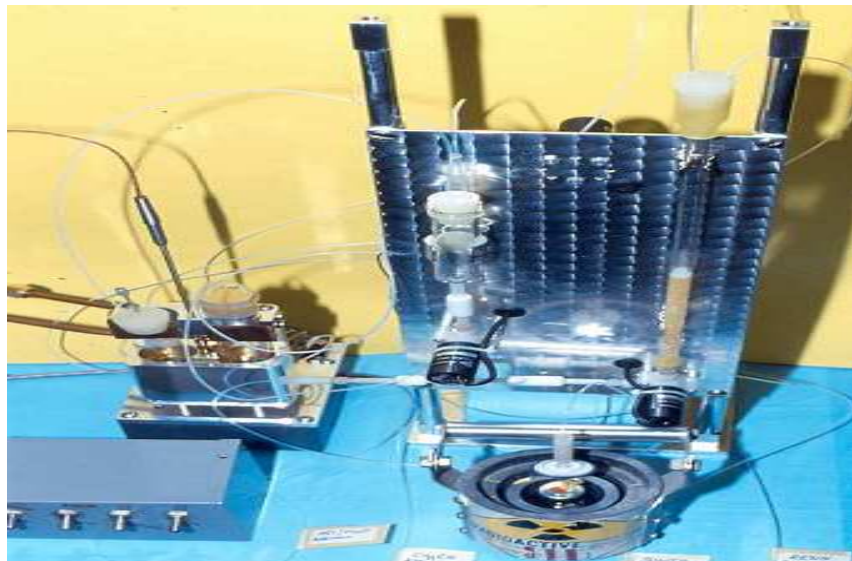


Figure 4 : Prototype du premier automate de synthèse nucléophile du ^{18}F (collection personnelle du Professeur A. LUXEN) [8].

b. Réactions de marquage par ¹⁸F [13,14] :

↳ Synthèse du ¹⁸F FDG par substitution électrophile :

La synthèse originale du ¹⁸F FDG a été réalisée par Ido et al. en 1977, en utilisant le difluor F₂ comme source de fluor, par une addition électrophile sur un triacétyl glucal pour produire un mélange de ¹⁸F* difluoro-glucose et de difluoro-mannose.

Le dérivé difluoro-glucose est en suite séparé et hydrolysé par de l'acide chlorhydrique pour former du 2-Fluoro-2-désoxyglucose. (Figure 5).

¹⁸F* : fluor marqué.

↳ Synthèse du ¹⁸F FDG par substitution nucléophile :

La substitution nucléophile est une réaction chimique impliquant l'addition d'une molécule nucléophile dans une molécule avec un groupe partant (un groupe d'étirage d'électrons fixé à la molécule parent par l'intermédiaire d'une liaison chimique stable).

La molécule nucléophile possède une affinité élevée vers le centre déficient en électrons dans la molécule parente créée par l'électron tirant groupe partant. En conséquence, la molécule nucléophile formant une liaison covalente avec la molécule parente et déplace le groupe partant.

Dans la synthèse de ¹⁸F FDG, ¹⁸F ion est le nucléophile. Le précurseur est le triflate de mannose, dans lequel les 1, 3, 4,6 atomes de carbone de la position d'une molécule mannose sont protégés par un groupe acétyle et le triflate est le groupe partant à l'atome de carbone 2.

En présence de Kryptofix 2.2.2 comme catalyseur et de l'acétonitrile comme solvant, le ¹⁸F ionique s'approche du triflate de mannose sur le carbone 2, tandis que le groupe triflate laisse la molécule de mannose protégée pour former du ¹⁸F FDG.

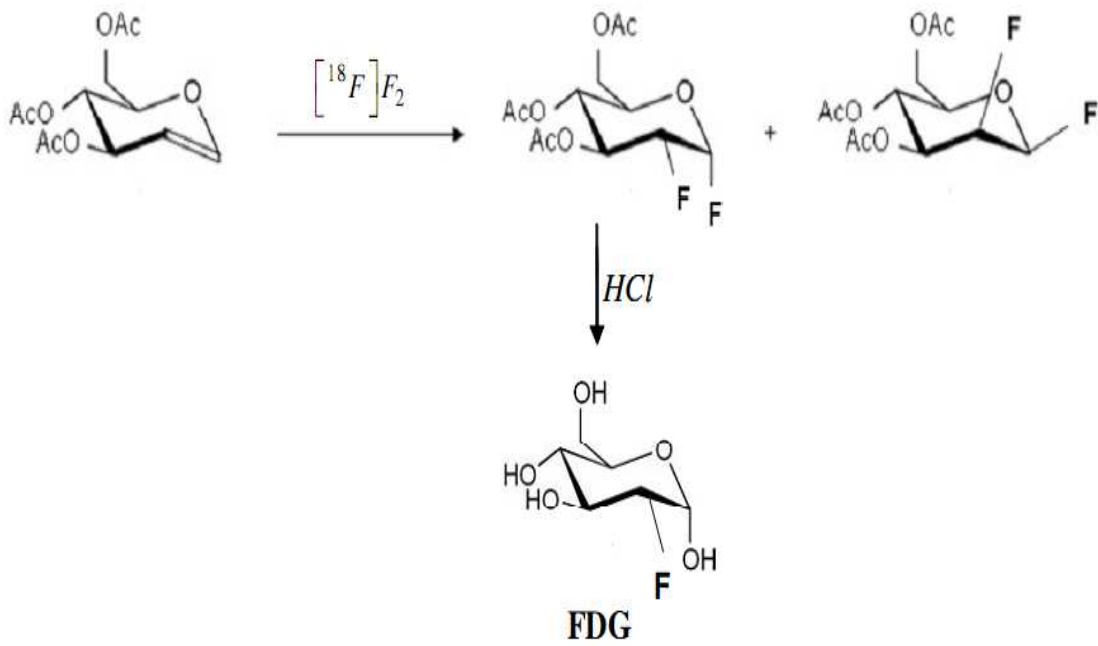


Figure 5 : Synthèse du ¹⁸FDG par fluoration électrophile [13].

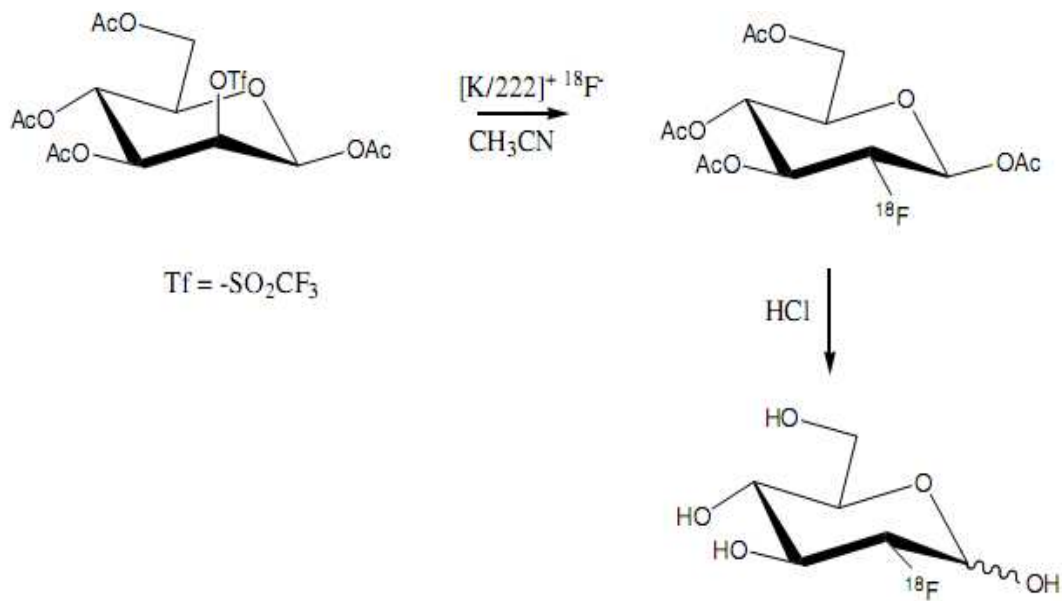


Figure 6 : Synthèse du ¹⁸FDG par substitution nucléophile [13].

4. Normes définissant la production industrielle des radiopharmaceutiques :

a. Pharmacopée européenne [15] :

Il s'agit d'un recueil de référentiels techniques scientifiquement validés par des experts qui s'adressent aux fabricants de matières premières et de médicaments, ainsi qu'à des autorités compétentes. Ces référentiels se présentent sous forme de chapitres généraux, de monographies générales et de monographies particulières.

La Pharmacopée européenne contient une monographie générale intitulée « préparations radiopharmaceutiques » qui s'applique à toutes les préparations de cette classe. A cela, s'ajoutent des monographies particulières dont les méthodes spécifiées ont statut de méthodes de référence pour la préparation radiopharmaceutique considérée, par rapport à la monographie générale. Elles présentent l'intérêt d'introduire les différentes méthodes de production, les moyens d'identification des radionucléides et les méthodes de contrôle.

b. Bonnes pratiques de fabrication [16] :

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments se définissent comme étant l'un des éléments de l'assurance de la qualité qui garantit que les produits soient fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi.

Elles s'appliquent donc à la fois aux moyens matériels et aux consommables mis en œuvre pour obtenir un produit fini répondant aux spécifications fixées préalablement.

Le guide des BPF comporte 9 chapitres dans lesquels des lignes directrices sont édictées pour les fabricants de médicaments :

1. Gestion de la Qualité ;
2. Personnel ;
3. Locaux et Matériel ;
4. Documentation ;
5. Production ;
6. Contrôle de qualité ;

7. Fabrication et analyse en sous-traitance ;
8. Réclamation et rappels de médicaments ;
9. Auto-inspections.

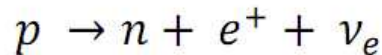
II. UTILISATION DU ¹⁸FDG :

1. Bases physiques et biologiques d'utilisation du ¹⁸FDG en médecine :

a. Bases physiques de l'utilisation du ¹⁸FDG [8,11, 17-20] :

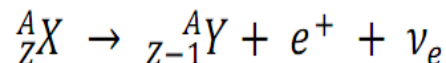
Lorsqu'un noyau possède un excès de nucléons, protons ou neutrons, il devient instable. Son retour à l'équilibre est permis par une succession d'une ou plusieurs désintégrations radioactives. Lorsque que ces atomes, ou radionucléides, présentent un excès de protons, ils se désexcitent de deux manières distinctes: soit par émission β+ soit par capture électronique.

- La première de ces désexcitations met en jeu la désintégration élémentaire suivante :

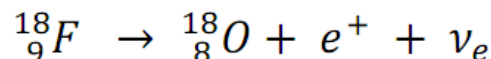


Avec p correspondant à un proton, n un neutron, un positon, antiparticule de l'électron, de masse égale à celle d'un électron mais de charge opposée et ν_e un neutrino, particule élémentaire de charge électrique nulle et de masse négligeable.

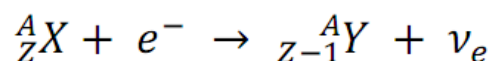
Appliquée au noyau mère X de numéro atomique Z et de nombre de masse A, encore noté on obtient la formation du noyau fille telle que :



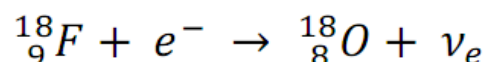
Appliquée au fluor 18, noté ¹⁸F, élément instable de nombre de masse A=18 et de numéro atomique Z=9, par exemple, la désintégration s'écrit :



- La seconde, appelée capture électronique, s'écrit :



Soit dans le cas du ¹⁸F :



L'émission d'un positon, comme c'est expliqué plus haut, s'accompagne du phénomène d'annihilation, donc de l'émission de deux photons gamma d'énergie 511 KeV sur la même direction et de sens opposés (Figure 7).

La détection de ces deux photons se fait à l'aide de détecteurs sensibles placés l'un face à l'autre. Et, une couronne faite de détecteurs adjacents l'un contre l'autre permet d'assurer la détection en coïncidence des photons d'annihilation autour d'un objet, en particulier le corps humain injecté par du 18-FDG. Les détecteurs permettent d'identifier la ligne sur laquelle se situe l'émission des photons et un système informatique reconstitue ensuite, à l'aide d'un algorithme de reconstruction, la distribution et la répartition des lieux d'annihilation, donc du radio traceur au niveau d'une partie ou de la totalité du corps sous la forme d'une image 2D ou d'un objet 3D. La technique est appelée tomographie par émission de positons ou tout simplement TEP (PET en anglais : Positron Emission Tomography). C'est une technique d'imagerie qui permet de mesurer la densité des émetteurs de positons et le devenir des molécules auxquelles ils sont associés.

L'arrivée à ce point, nous amène à chercher à connaître cette technique, en particulier d'étudier l'appareillage de détection avant de passer aux processus biologiques qui expliquent la distribution du traceur au niveau de l'organisme.

L'appareillage de détection repose sur une camera TEP ressemblant morphologiquement à un scanner, mais de principe de fonctionnement différent. La caméra TEP est un instrument qui permet la détection de rayonnements gamma d'énergie 511 KeV et de mesurer la radioactivité de façon tridimensionnelle. Elle est composée de: [21]

- Un statif, contenant un système de détection, fait d'un ou plusieurs blocs de détecteurs, et d'une électronique de coïncidence ;
- Un lit réglable en hauteur et en profondeur, rigide capable de supporter des poids pouvant atteindre 180 kg, selon les systèmes.
- Un système informatique pour l'acquisition, le stockage et le traitement des images.

Les radiopharmaceutiques de la production à l'injection aux patients : L'exemple du ¹⁸ FDG

Les détecteurs dans la caméra TEP sont des cristaux scintillateurs de type BGO, LSO ou LYSO capables d'absorber les photons de 511 KeV issus du processus d'annihilation. Ils sont choisis pour leurs capacités à réduire le temps d'émission de la scintillation, limitant le temps mort de la caméra TEP.

En plus des détecteurs à scintillation fixés au niveau du statif, les dernières générations de caméra TEP sont munies de tubes à rayons X formant des systèmes TEP-TDM dits aussi TEP-Scanner, et certaines caméra sont munies de système IRM formant ce qu'on appelle des systèmes TEP-IRM.

Le Scanner X est intégré dans le statif de la camera TEP pour assurer d'une part la correction de l'atténuation des rayonnements émis, et d'autre part, pour assurer le repérage anatomique des foyers de concentration de la radioactivité et la production des images scintigraphiques fusionnées à des images morphologiques. Son apport s'étend aussi à l'amélioration de la spécificité de l'examen.

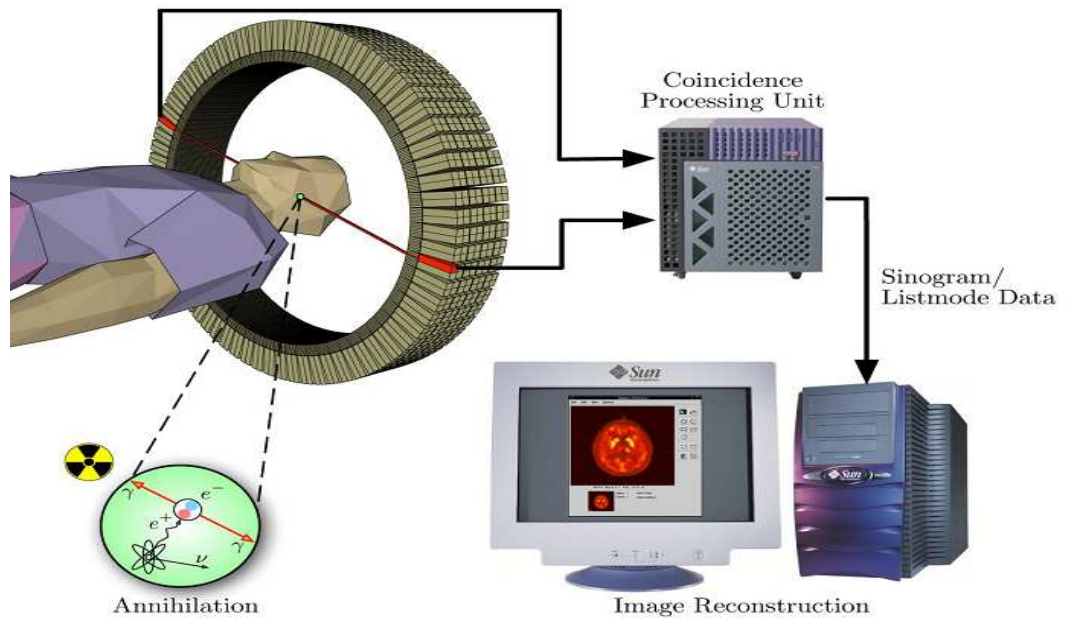


Figure 7: Annihilation du positon, issu d'une molécule de FDG, avec un électron et émission de deux photons gamma et leur détection en coïncidence par détecteur TEP [33].



Figure 8: Exemple de caméra TEP (caméra type identique à celle installée à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V).

b. Bases biologiques de l'utilisation du ¹⁸FDG :

L'essor actuel en cancérologie de l'utilisation in vivo, du Fluoro-2-désoxy-glucose (FDG) marqué au fluor-18 réactualise la notion, établie depuis les travaux de Warburg, d'une hyperconsommation de glucose comme l'une des principales caractéristiques métaboliques des cellules cancéreuses. Cette caractéristique quasi constante suggère que les modifications du métabolisme glucidique, même sans être indispensables, reflètent des altérations sous-jacentes de la régulation cellulaire essentielles dans le processus de transformation.

↳ La fixation cellulaire [20,22-27]:

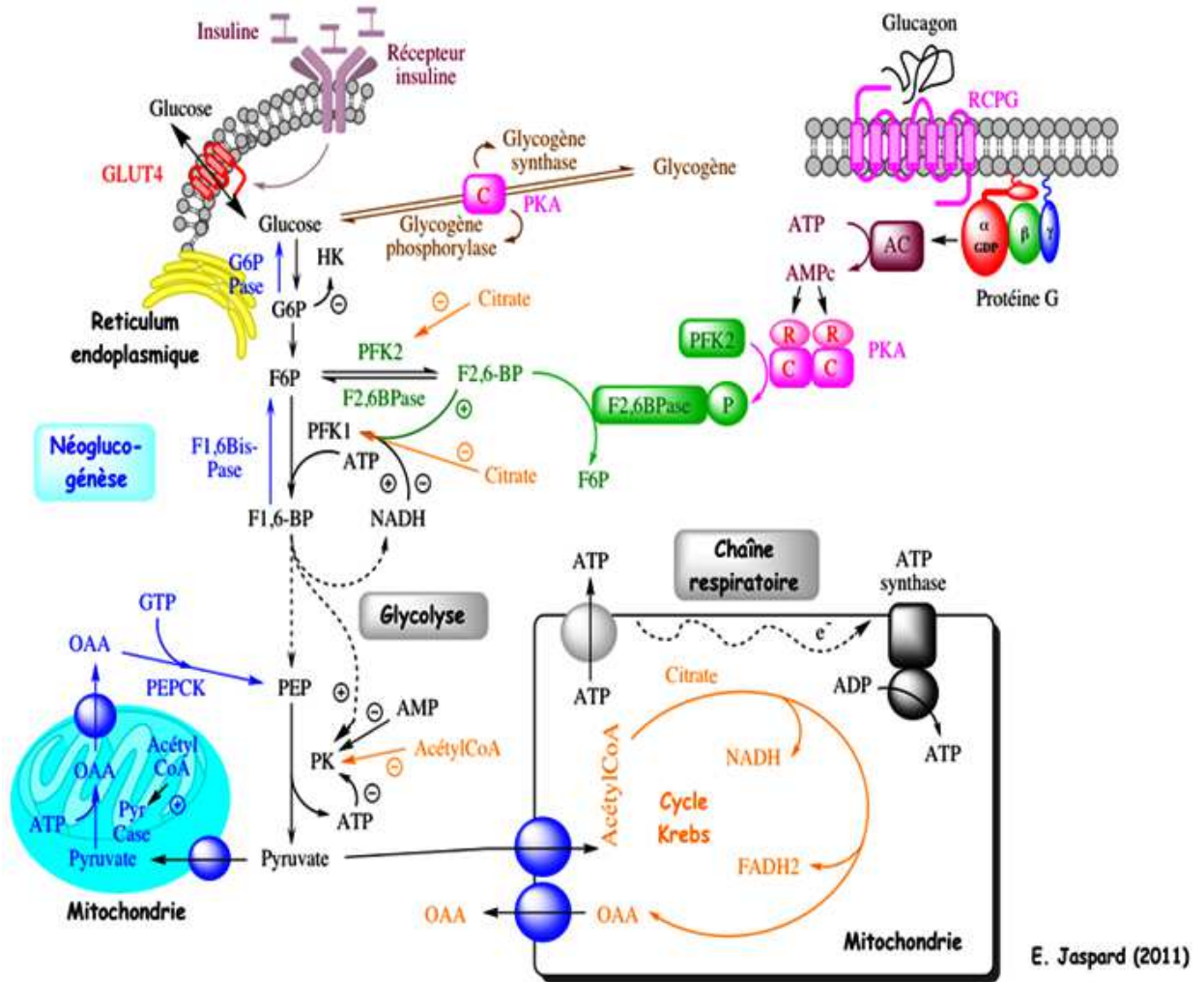
Il est bien connu que l'activité cellulaire, y compris sa division, se base sur l'utilisation et la consommation d'énergie fournie par le glucose. Premièrement, la molécule de glucose pénètre dans la cellule via les récepteurs GLUT, et subit après, deux phosphorylations et une isomérisation, avant d'être scindée en trioses phosphate, faisant apparaître un investissement d'énergie sous forme de molécule d'ATP. Et, deuxièmement, la glycolyse conduit à la formation de pyruvate et l'intégration au cycle de Krebs (Figure 9).

Le [¹⁸F] FDG, analogue de glucose, est transporté à l'intérieur de la cellule par diffusion facilitée. Son comportement in vivo, est similaire à celui de son analogue biologique, le glucose. Il est transporté vers les tissus cibles par le plasma, incorporé dans les cellules et phosphorylé par une Hexokinase en position 6 formant le FDG-6-P. A ce niveau, ce métabolite reste bloqué du fait de la présence d'un atome de fluor 18 à la place du groupement hydroxyle en position 2. Il ne peut ni poursuivre la voie métabolique normale ni subir la déphosphorylation pour quitter la cellule. L'accumulation du FDG-6-P à l'intérieur de la cellule permet le repérage et la visualisation des tissus concernant (Figure 10).

Au cours du métabolisme pathologique, la transformation tumorale s'accompagne d'une hyper expression du gène codant pour GLUT-1, (transporteur principal du glucose au niveau de la barrière cellulaire) ce qui se traduit par une augmentation des ARNm correspondants et donc par une augmentation du nombre total de transporteurs GLUT-1

Les radiopharmaceutiques de la production à l'injection aux patients : L'exemple du ¹⁸ FDG

exprimés à la surface des cellules tumorales (Figure 10).L'augmentation du transport du 18-FDG par diffusion facilitée en vue de sa consommation accrue dans la glycolyse entraine son accumulation dans la cellule sous forme de FDG-6-phosphate (Figure 11).



E. Jaspard (2011)

Figure 9 : Schéma du métabolisme normal du glucose.

Légende :

	<u>Glycolyse</u>	<u>Néoglucogénèse</u>
RCPG : récepteur couplé à une protéine G	HK : hexokinase	Pyr Case = pyruvate carboxylase : pyruvate + HCO ₃ ⁻ + ATP ---> oxaloacétate + ADP + Pi
OAA : oxaloacétate	G6P et F6P : glucose 6-phosphate et fructose 6-phosphate	PEPCK = PEP carboxykinase : oxaloacétate + GTP ---> phosphoénolpyruvate + GDP + CO ₂
AC : adénylate cyclase	PFK1 : phosphofructokinase 1	F1,6Bis-Pase = fructose-1,6-bisphosphatase : fructose-1,6-bisphosphate + H ₂ O ---> fructose-6-phosphate + Pi
PKA : protéine kinase AMPC dépendante	F1,6-BP : fructose-1,6-bisphosphate	G6P Pase = glucose-6-phosphatase : glucose-6-phosphate + H ₂ O ---> glucose + Pi
	PK : pyruvate kinase	
	PEP : phosphoénol pyruvate	
	PFK2 : phosphofructokinase	
	2F2,6BPase :fructose-2,6-bisphosphatase	
	F2,6-BP : fructose-2,6-bisphosphate	

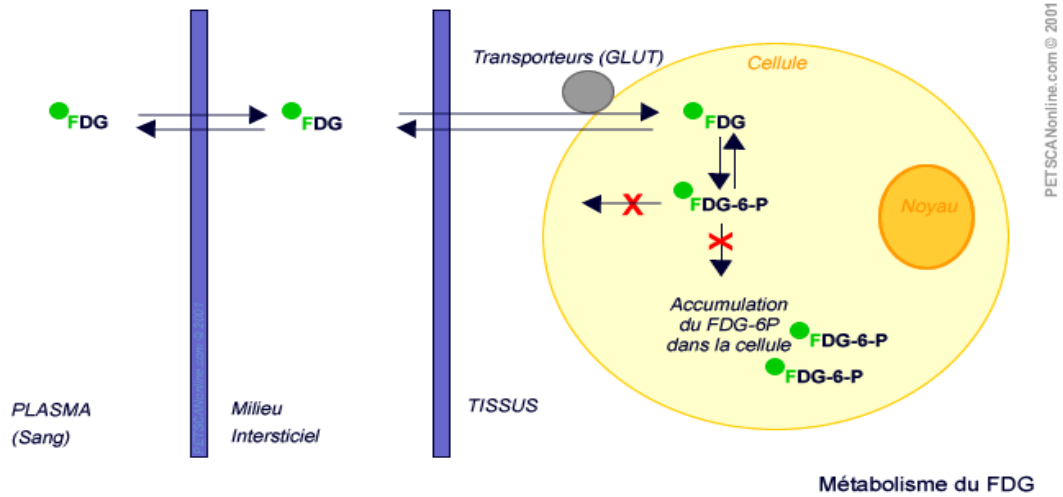


Figure 10: Schéma du métabolisme du ^{18}F FDG [25].

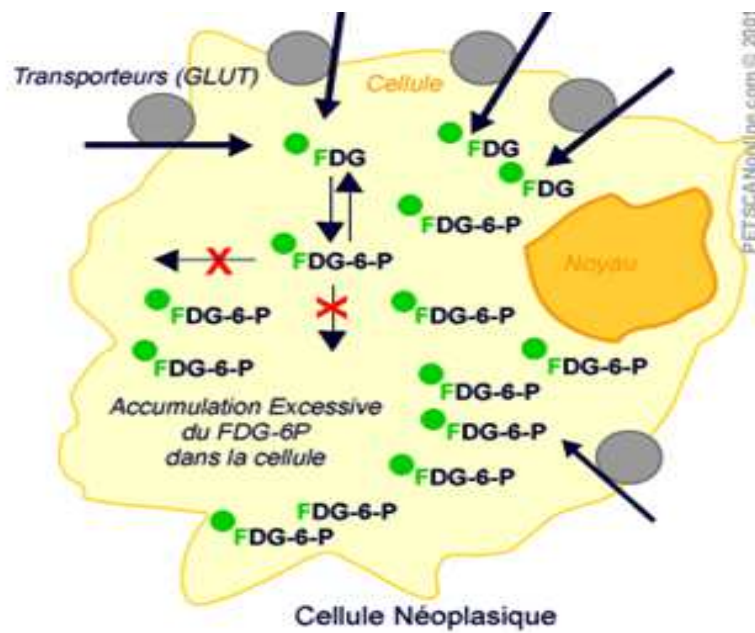


Figure 11: Schéma de l'accumulation excessive du ^{18}F FDG dans la cellule néoplasique [25].

Après injection intraveineuse, le ¹⁸FDG suit une cinétique bi exponentielle dans le compartiment vasculaire, avec une période de distribution inférieure à 1 minute et une période d'élimination d'environ 12 minutes.

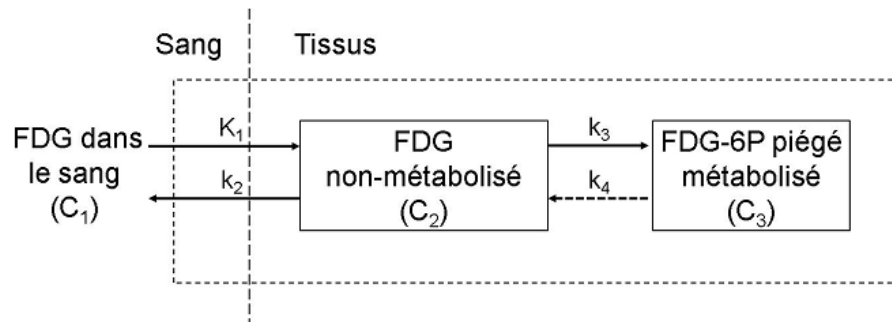


Figure 12 : Modèle compartimental de la cinétique du FDG [33].

Dans ce modèle, K_1 et k_2 correspondent respectivement à l'entrée cellulaire du FDG (FDG circulant) et sa sortie (FDG intracellulaire), k_3 à l'action de l'Hexokinase (La phosphorylation du FDG en FDG-6-PO₄ par l'Hexokinase une fois dans la cellule) et k_4 à une éventuelle déphosphorylation du ¹⁸FDG 6 phosphate. Selon les cas, k_4 peut être négligé ou pris en compte.

L'accumulation cellulaire du ¹⁸FDG se fait par des mécanismes de transport actifs qui sont en partie dépendants de l'insuline et qui, par conséquent, peuvent être influencés par l'alimentation, les conditions nutritionnelles et l'existence d'un diabète sucré. Chez les diabétiques, l'accumulation du ¹⁸FDG dans les cellules est plus faible à cause d'une modification de la distribution tissulaire et du métabolisme du glucose.

Chez les sujets sains, le fluorodésoxyglucose se distribue partout dans le corps et se concentre plus particulièrement dans le cerveau, le myocarde, et dans une moindre mesure au niveau du foie et du tractus digestif.

La fixation cérébrale est élevée notamment au niveau de la substance grise corticale, celle cardiaque est imprévisible, fonction du degré de jeûn. Une fixation musculaire élevée peut être observée en cas d'exercice musculaire avant l'injection. Les reins, les uretères et la

vessie sont également visualisés du fait de l'élimination. Enfin, la fixation digestive est variable, en partie liée au péristaltisme par le biais d'une captation par les muscles lisses et peut interférer avec les fixations digestives pathologiques.

La captation par le système réticuloendothélial et, tout particulièrement, par la moelle osseuse est significative. Chez les patients présentant une fièvre, la fixation médullaire est élevée par le biais très probablement d'une sur-régulation interleukine dépendante des transporteurs du glucose.

À l'inverse, la corticale osseuse et la cavité médullaire des os longs sont vierges de toute activité. Une fixation modérée est en revanche souvent observée au niveau de la synoviale articulaire où les macrophages sont avides à fixer le radionucléide.

Le 18-FDG se fixe également, mais plus faiblement, au niveau des muscles oculaires et du pharynx. Une fixation musculaire peut être notée en cas d'effort récent ou en cas de tension musculaire au cours de l'examen.

L'élimination du 18-FDG est principalement rénale : 20% de l'activité injectée étant excrétée dans les urines dans les 2 heures qui suivent l'injection [34].

2. Applications cliniques du 18-FDG :

Les applications cliniques du 18-FDG sont multiples et intéressent plusieurs domaines médicaux, mais le domaine de l'oncologie reste de loin le domaine où le 18-FDG est le plus utilisé.

a. Oncologie :

Le FDG présente un intérêt majeur en cancérologie. Sa polyvalence permet de détecter du tissu tumoral en reflétant la viabilité cellulaire, l'index de prolifération, l'augmentation du métabolisme énergétique et l'inflammation péri tumorale. Ses indications dans ce domaine se sont élargies depuis les premières utilisations aux années 90 du siècle dernier. Elles sont

classées et à chaque fois réactualisées, en fonction des données des études cliniques, et précisées dans des standards, options et recommandations (SOR) [35].

• Cancers des voies digestives [36-40] :

Dans cette rubrique, il existe plusieurs indications possibles du TEP au FDG. On peut citer l'exemple de la caractérisation d'une masse tumorale suspecte de néoplasie, de l'évaluation du stade d'une néoplasie primitive avant décision thérapeutique, de la recherche de récurrence, qu'elle soit systématique ou motivée par des signes cliniques, des images douteuses sur les examens d'imagerie conventionnelle et/ou par l'élévation de la concentration d'un marqueur tumoral, de l'évaluation précoce de l'efficacité de la chimiothérapie et finalement, la recherche de tissu tumoral viable au sein de masses résiduelles (Figure 13).

• Cancers broncho-pulmonaires [41] :

La TEP présente un intérêt considérable qui doit conduire à une modification des modes de raisonnement et des attitudes thérapeutiques. Elle permet entre autre de différencier un nodule pulmonaire bénin d'une tumeur maligne, réduisant les résections chirurgicales de 20 à 40% des nodules bénins (figure 14).

La TEP, grâce à l'étude métabolique qu'elle procure, offre une sensibilité et une spécificité supérieure à celles de la TDM dans le cadre du bilan d'extension et de recherche de récurrences. Le couplage des 2 examens s'impose comme technique de référence non invasive.

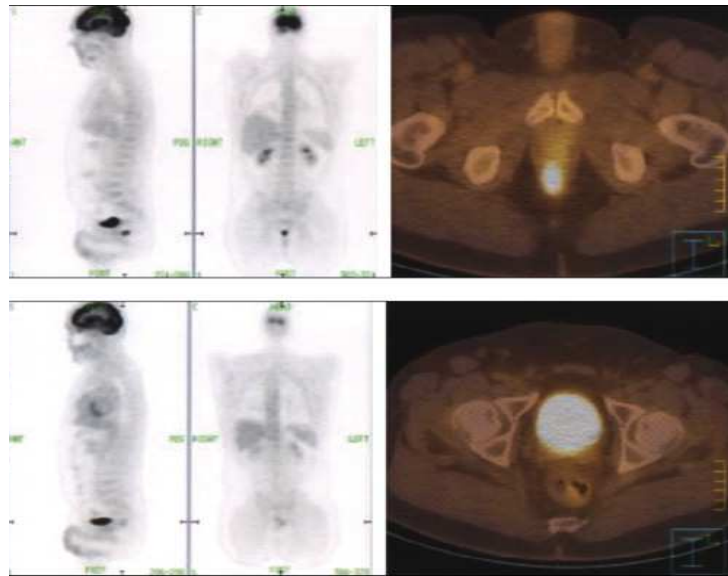


Figure 13: Tumeur stromale rectale A) Stadiation par TEP/TDM au FDG d'une tumeur stromale rectale. B) Réponse métabolique complète au traitement par le Glivec®; l'activité n'est plus visible que dans la vessie [36].

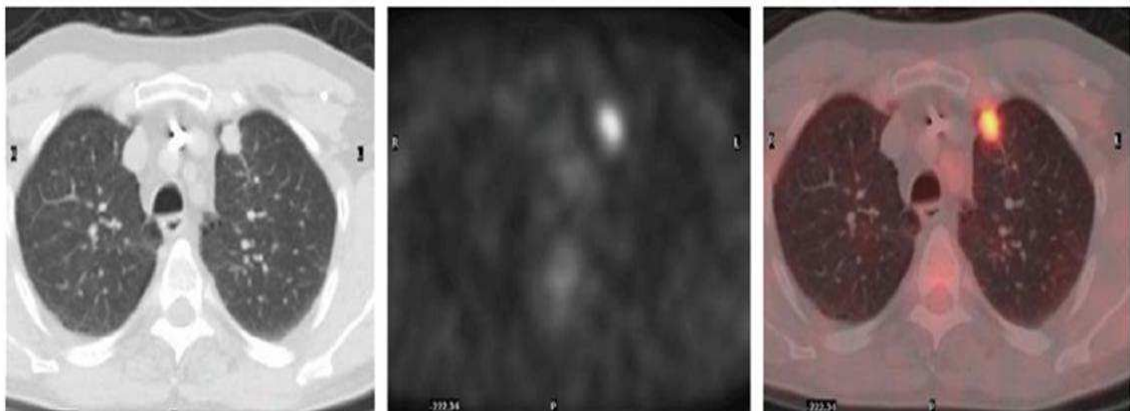


Figure 14 : Image TEP-FDG en coupe TDM à gauche, coupe TEP au milieu et image de fusion à droite : foyer pulmonaire supérieur gauche unique fixant le FDG avec un SUV max à 6,7 en faveur de la malignité (HMIMV).

• Cancers gynécologiques [42,49]:

L'essor connu par la TEP au FDG dans le domaine de la cancérologie touche également la cancérologie gynécologique. La TEP améliore la précision du bilan d'extension, aide au diagnostic de récurrence, et peut ainsi modifier les propositions de prise en charge thérapeutique.

Dans le cancer du sein, le TEP-FDG a déjà montré un intérêt pour le staging ganglionnaire axillaire (Figure 15) et extra-axillaire ou pour la détection de métastases à distance, mais ne reste pour l'instant qu'un examen de deuxième intention pour la stadification initiale

Dans le cancer de l'ovaire, la TEP-FDG peut être proposée en cas de suspicion de récurrence locale ou métastatique (marqueurs tumoraux augmentés avec imagerie morphologique négative). Dans le cancer du col utérin, elle est proposée dans le bilan d'extension initial pour tous les cancers de stade supérieur à IB.

• Tumeurs surrenaliennes [50,51]:

Les glandes surrenales sont composées de deux structures fonctionnellement distinctes : la médullosurrénale et la corticosurrénale. Chacune d'entre elles peut être à l'origine de tumeurs bénignes et malignes. Plusieurs approches peuvent aider à caractériser ces lésions.

La TEP au ¹⁸FDG est un examen utile dans l'exploration des pathologies surrenaliennes, en complément du bilan hormonal et d'imagerie morphologique, en particulier dans les situations suivantes:

- Bilan d'une masse surrenalienne de nature indéterminée pour l'imagerie radiologique;
- Bilan d'extension initial et suivi des CSM ;
- Bilan initial ou dépistage d'un PHEO (phéochromocytome) chez un patient porteur d'une mutation.

La TEP au ¹⁸FDG n'a pas été validée dans l'indication des Corticosurréalomes malins et ne doit pas se substituer à l'imagerie radiologique. Il peut être en effet sous-estimer le

nombre de sites atteints, notamment en cas de lésions de petites tailles du fait de l'effet de volume partiel et de l'avidité relativement modérée de ce type de tumeur pour le 18FDG .

Le statut génétique influence considérablement l'avidité des tumeurs pour le 18FDG et donc la sensibilité de la technique. Ainsi, les PHEO liés à une mutation de SDHx sont le plus souvent très avides de 18FDG. La TEP au 18FDG est l'examen de référence dans le bilan des PHEO métastatiques liés à une mutation du gène SDHB.

Les tumeurs malignes ont une fixation plus intense de 18FDG que les lésions bénignes avec une fixation légèrement supérieure des lésions bénignes sécrétantes par rapport aux lésions bénignes non sécrétantes.

• Lymphomes : [51-56]

La tomographie par émission de positons (TEP) au ¹⁸FDG a un rôle très important dans le bilan d'extension de certains lymphomes notamment les lymphomes Hodgkiniens(Figure 16)et non Hodgkiniens agressifs. Son utilité dans l'évaluation de la réponse en fin de traitement est également établie, en particulier lors de la présence de masses résiduelles dont la TDM ne permettant pas de déterminer le caractère cicatriciel ou actif.

La TEP au ¹⁸FDG est plus performante que la scintigraphie au gallium-67, en particulier pour l'étude de l'abdomen et du pelvis et plus performante que la TDM pour la détection des atteintes extra-ganglionnaires et de la moelle.

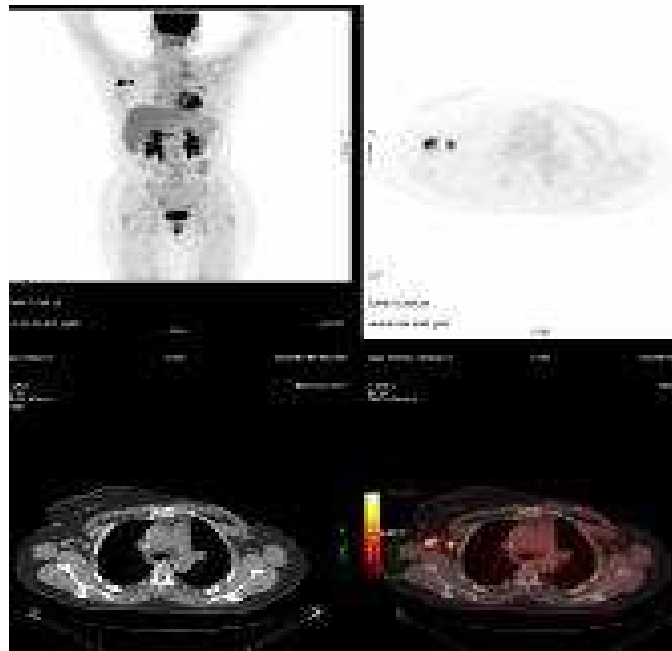


Figure 15 : Image TEP-TDM : récurrence ganglionnaire d'un cancer de sein gauche traité. Visualisation de foyers hyper métaboliques au niveau axillaire droit en faveur d'adénopathies métastatiques.

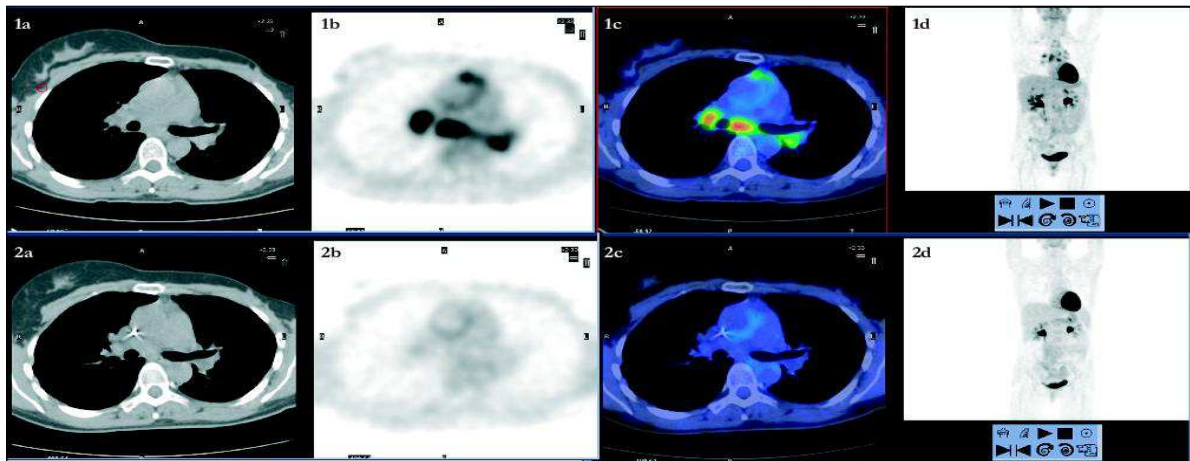


Figure 16 : Patiente de 22 ans présentant une maladie de Hodgkin. Série 1 : TEP-TDM réalisée avant traitement avec présence d'une masse ganglionnaire médiastinale visible sur les coupes TDM (1a). Les coupes TEP, TDM de fusion (1b, 1c) et le volume scintigraphique 3D (1d) montrent que les cibles ganglionnaires fixent très intensément le ¹⁸FDG. Série 2 : Coupes médiastinales TDM, TEP, TDM de fusion (2a, 2b, 2c) et volume scintigraphique 3D (2d) réalisés après chimiothérapie montrant un aspect de réponse métabolique complète.

b. Neurologie [57-67]:

Des études ont démontré l'efficacité de la TEP au ¹⁸FDG pour le diagnostic de pathologies cérébrales, en particulier les tumeurs, la maladie d'Alzheimer (MA) et certaines formes d'épilepsie. La consommation du glucose est reconnue comme un indicateur de la fonction cérébrale. La TEP mesure la quantité de ¹⁸FDG accumulée dans les neurones. Elle permet de mettre en évidence une diminution focale du métabolisme cérébral, considéré comme un élément d'orientation pour la délimitation des zones épileptogènes.

Dans le cas des démences, l'étude au ¹⁸FDG vise la mesure quantitative du processus de fixation, lequel se trouve altéré chez les patients atteints de démence. La faible activité synaptique attribuable au processus pathologique de la MA réduit le métabolisme du glucose et, par conséquent la réduction de la fixation du FDG dans le cerveau de ces patients.

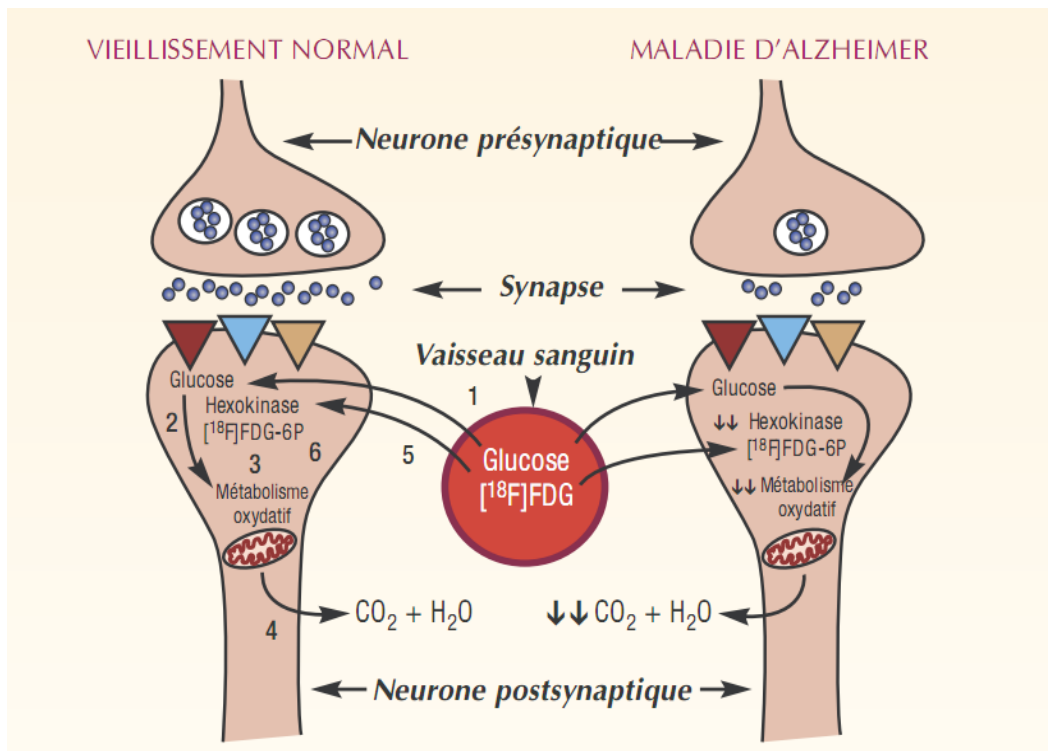


Figure 17 : Représentation schématique de l'absorption du ¹⁸FDG par le cerveau vieillissant normal (à gauche) et par celui atteint de la maladie d'Alzheimer (à droite) [65].

c. Cardiologie [22, 68,69] :

la TEP au 18-FDG est indiquée dans la recherche de viabilité myocardique ou celle de l'innervation dans l'évaluation pronostique de l'insuffisance cardiaque. Le FDG peut également être utilisé pour détecter une augmentation de l'activité métabolique associée aux atteintes inflammatoires du myocarde, aux infections cardiovasculaires, et aux tumeurs cardiaques primitives

3. Contre indications [70] :

L'utilisation du FDG est une contre indication absolue chez la femme enceinte.

La contre indication relative se présente chez la femme allaitante car le FDG est excrété dans le lait maternel. Avant d'administrer du FDG à une mère qui allaite, il faut envisager s'il est raisonnable de reporter l'examen jusqu'à la fin de l'allaitement. Lorsque l'administration en période d'allaitement est indispensable, l'allaitement doit être suspendu pendant au moins 12 heures après l'administration du radiopharmaceutique et le lait produit pendant cette période doit être éliminé.

4. Interactions médicamenteuses [5, 70,71]

Les interactions médicamenteuses avec le FDG sont presque toujours révélées par une modification de la distribution prévue du FDG, ce qui peut influencer l'interprétation des examens.

A part l'insuline qui modifie complètement la distribution du FDG au niveau de l'organisme (voir figure), les autres médicaments qui sont susceptibles d'entraîner une modification de la sensibilité de l'examen TEP-FDG sont :

* Les médicaments entraînant une modification de la glycémie : corticoïdes, valproate de sodium, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, catécholamine.

* Les facteurs stimulant de l'hématopoïèse : augmentation la fixation du FDG au niveau de la moelle osseuse et de la rate pendant plusieurs jours. Un écart d'au moins 5 jours

est à prévoir entre le traitement par ces facteurs et l'examen TEP pour réduire cette interférence.

5. Limites et contraintes de l'utilisation du ¹⁸FDG en médecine [11,32]:

L'utilisation du TEP au ¹⁸FDG fait consensus pour évaluer le métabolisme glucidique des tumeurs. Cependant, il existe de nombreux mécanismes biologiques pouvant altérer l'interprétation de ces examens:

↳ Fixations pathologiques non cancéreuses :

Des hyperfixations du ¹⁸FDG sont mises en évidence dans différentes pathologies non tumorales, comme des pathologies infectieuses (tuberculose, aspergillose...), inflammatoires (sarcoïdose, polyarthrite...), bénignes (hyperthyroïdies). Ces hyperfixations bénignes peuvent conduire à des faux positifs dans un contexte de néoplasie. De même, dans les suites d'un traumatisme (fracture, biopsie, injection IM...), des hyperfixations peuvent se voir et conduire à des interprétations erronées.

Des hyperfixations sont souvent présentes en post-thérapeutique suite aux phénomènes inflammatoires locaux générés par les traitements. Ces fixations peuvent gêner le suivi thérapeutique. Il est conseillé d'attendre trois semaines après une cure de chimiothérapie et trois à quatre mois après un traitement de radiothérapie pour éviter des faux positifs. Après l'administration de facteurs de croissance, des fixations importantes sont observées au niveau médullaire.

↳ Absence de fixations de ¹⁸FDG :

La fixation de FDG peut être diminuée si le patient est en hyperglycémie au moment de l'examen. En pratique, l'examen est réalisé chez des patients à jeun d'au moins 6 heures et des précautions particulières sont prises pour réaliser l'examen chez les patients diabétiques.

Certaines tumeurs ne seront pas visualisées à l'aide du FDG. Etant donné la résolution des caméras et le parcours du positon avant annihilation, les tumeurs de trop petites tailles ne

pourront être visualisées, et ceci d'autant plus qu'elles sont situées dans une région fixant déjà fortement le FDG. En général, on considère qu'in vivo les tumeurs infra-centimétriques ne sont pas toujours mises en évidence. D'autre part, certaines tumeurs, telles que les tumeurs à faible activité métabolique (cancers de la prostate), les tumeurs bien différenciées (tumeurs neuroendocriniennes) ou encore les tumeurs ayant une activité élevée en glucose-6-phosphate phosphatase (hépatocarcinome) fixent peu le FDG. Après une cure de chimiothérapie, il est possible aussi d'observer des absences de fixation dues à des phénomènes de sidération cellulaire.

↳ Autres contraintes :

La concentration du produit dans les organes fortement consommateurs de glucose (cerveau) ou constituant des voies d'excrétion pour le produit (reins et vessie) entraîne une réelle contrainte à la mise en évidence de foyers hyper métaboliques pathologiques à leurs niveaux ou dans leurs voisinages.

PARTIE 2:

PARTIE PRATIQUE



I. PRODUCTION INDUSTRIELLE DU
RADIOPHARMACEUTIQUE ¹⁸FDG :
CAS DE CYCLOPHARMA

1. Unité de production du 18FDG CYCLOPHARMA :

L'industrie CYCLOPHARMA créée en 2007, est la deuxième unité de fabrication du FDG installée au Maroc après RIM (Radio Isotope Méditerranée). Elle est située à la province de Nouaceur près de Casablanca. Sa création remonte à 2007. Elle comprend un cyclotron situé au sous-sol de l'industrie, un laboratoire de contrôle et un plateau technique adapté.

La production de cette unité s'adresse aux Services de Médecine Nucléaire qu'ils soient publics ou privés.

2. Etapes de production du 18-FDG :

a. Irradiation au niveau du cyclotron [11,12, 72-74]:

Le Fluor 18 est produit à l'aide d'un cyclotron par bombardement d'une cible contenant de l'eau enrichie en Oxygène 18 par des protons accélérés. Lorsque les protons atteignent une énergie cinétique suffisante, une réaction nucléaire se produit (Figure 18).

L'oxygène 16 présent dans l'eau de la cible conduit à l'obtention du ¹³N est considéré comme une impureté radionucléide. L'Azote 13 est un radionucléide se désintégrant par émission de positons avec une demi-vie de 10 minutes. Une plus grande partie du ¹³N se désintègre lors de la synthèse du 18-FDG.

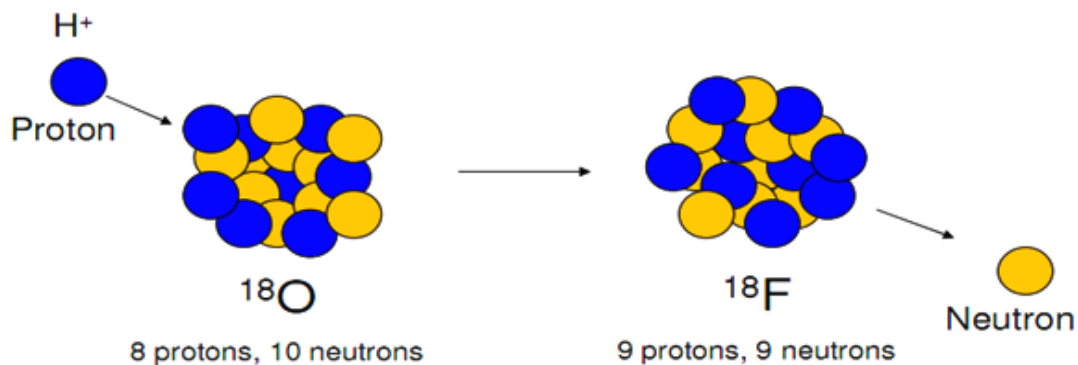


Figure 18: Schéma de la réaction de production du 18F par bombardement de l'oxygène ¹⁸O.

b. Transfert vers un module de synthèse [73, 76,77] :

La synthèse du 18-FDG se fait dans un automate sans aucune intervention humaine assurant la radioprotection du personnel (figure 19). Ce type d'automate est composé de nombreuses parties faisant intervenir de nombreuses vannes de V1 à V34 (utilisées principalement pour l'alimentation du procédé) et de différentes colonnes correspondant à :

- ↵ *Colonne C1* : permet de piéger le fluor radioactif et de le séparer de l'eau.
- ↵ *Colonne C2* : colonne chromatographique qui permet la séparation du sucre fluoré du milieu réactionnel.
- ↵ *Colonnes C3 et C4* : permettent de piéger les traces de fluorure et d'enlever les traces de sucre non hydrolysé.



Figure 19 : Module de synthèse dans un automate [22].

Les radiopharmaceutiques de la production à l'injection aux patients : L'exemple du ¹⁸F FDG

Après irradiation de l'eau enrichie, le mélange ¹⁸F / [¹⁸O] H₂O est transféré à partir de la cible sur une cartouche de séparation par échange d'anions pré-conditionné.

Les ions sont retenus sur la cartouche, tandis que le [¹⁸O] H₂O inutilisé est éliminé de la cible, et il est recueilli dans une fiole de déchets. Le ¹⁸F est ensuite élué de la cartouche avec une solution contenant du K₂CO₃ qui est un catalyseur de transfert de phase (Kryptofix 2.2.2) dans l'acétonitrile.

Le kryptofix est traité avec un triflate de mannose protégé (1), l'anion fluorure déplace le groupement partant de triflate dans une réaction(SN2), ce qui donne le désoxyglucose fluoré protégé (2). Le sucre fluoré encore protégé est alors séparé du milieu réactionnel par passage sur une micro colonne de chromatographie, en présence de l' HCl (hydrolyse acide) pour assurer la dé protection de tous les hydroxyles (3).

Le FDG est finalement stérilisé par filtration sur membrane 0,22 µm.

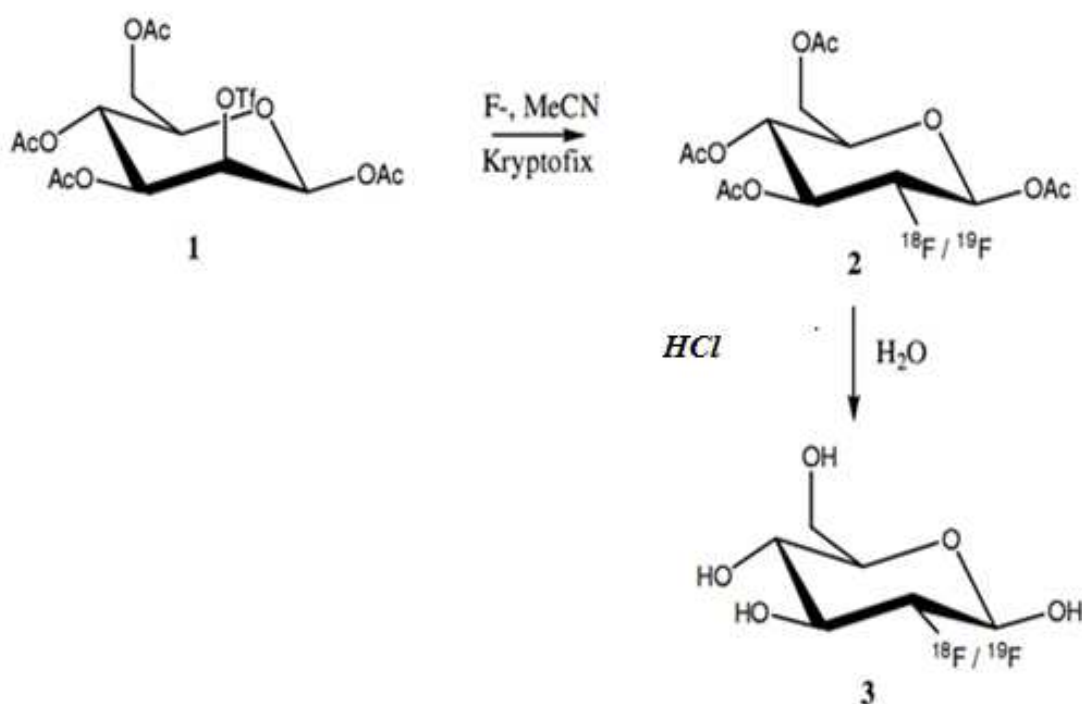


Figure 20 : Etapes de synthèse du 18-FDG [13].

↳ Rôles des Matières premières :

Les BPF définissent les matières premières comme toute substance utilisée dans la fabrication d'un médicament, à l'exclusion des articles de conditionnement.

Ces matières premières doivent répondre aux spécifications de la Pharmacopée quand elles existent et sont conformes avec la monographie de la Pharmacopée

- Triflate mannose

Le triflate mannose de nom chimique (1, 3, 4,6 -tétra -O- acétyl-2 -O-trifluoromethanesulfonyl -BD- mannopyranose), constitue le précurseur de la synthèse du FDG.

Il s'agit d'une molécule de sucre contenant un groupe partant approprié (de trifluoromethane- sulfonyl, appelé aussi triflate) (Figure 21) pour une réaction nucléophile facile au carbone 2 dans la molécule, tandis que les quatre autres sites réactionnels potentiels sont bloqués par des groupes protecteurs (tétra -acétyl) afin d'accomplir le marquage radioactif du glucose, le groupe partant (triflate) est déplacé par une substitution nucléophile.

- Acétonitrile (Cyanure de méthyle, Cyanométhane, Ethane nitrile) [78] :

C'est la matière première pour la synthèse de substances chimiques, principalement les produits pharmaceutiques.

Son utilisation dans la synthèse du ¹⁸ FDG vient pour favoriser la réaction de substitution à l'endroit souhaité dans la molécule du précurseur. En effet l'anion fluorure a tendance à former des liaisons hydrogène très fortes avec les groupements polaires que sont les groupes hydroxyle présents dans le sucre, ce qui empêcherait alors le fluorure de réagir à la substitution nucléophile désirée.

Par conséquent, la protection des groupes hydroxyles du précurseur par groupement ester acétyl s'impose.

– kryptofix

Il appartient à la famille des cryptands qui sont des ligands synthétiques bi- ou polycycliques pour une sorte de cation. C'est le 1,10-diazote-4, 7, 13, 16, 21,24-hexaoxobicyclo [8.8.8] hexacosane. (Figure 22)

Ce composé est appelé cryptand [2, 2,2], où les chiffres indiquent le nombre de fonctions éthers dans chacun des trois points entre les « capsules » d'azote amine. Beaucoup de cryptands sont commercialisés sous la marque « Kryptofix ».

IL s'agit d'un catalyseur de transfert de phase permettant de solubiliser le [18F] anion fluorure dans un solvant réactionnel anhydre (acétonitrile) et de séparer la paire d'ions solide formée entre [18F] fluorure de potassium et de « mise en cage » le cation potassium.

– L'hydroxyde de sodium

L'hydroxyde de sodium est un solide ionique de formule chimique NaOH. La solution issue de la dissolution de ce cristal est appelée soude.

L'hydroxyde de sodium se présente généralement sous la forme de pastilles ou de billes blanches, corrosives et hygroscopiques. En outre, l'hydroxyde de sodium réagit avec le dioxyde de carbone (CO₂) de l'air et permet l'élimination des groupes ester acétyl par hydrolyse alcaline, conduisant à la formation du produit final, le FDG.

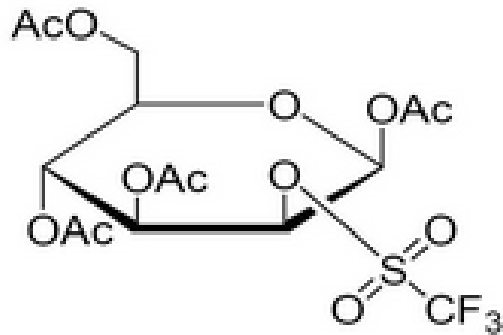
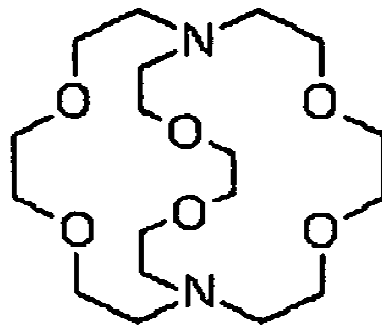


Figure 21: Structure chimique du triflate mannose.



c. Distribution au niveau de l'automate [79] :

Le système de distribution est composé d'une pompe, d'un carrousel, d'une pince et d'une chambre d'ionisation. La solution (provenant d'une des cellules de fabrication) est distribuée dans les flacons stériles après double filtration stérilisante.

Un tunnel à ouverture automatique, se trouvant au bas de la cellule, permet le passage du flacon rempli vers le blindage étiqueté. Le blindage est ensuite sorti de la zone pour expédition vers les clients

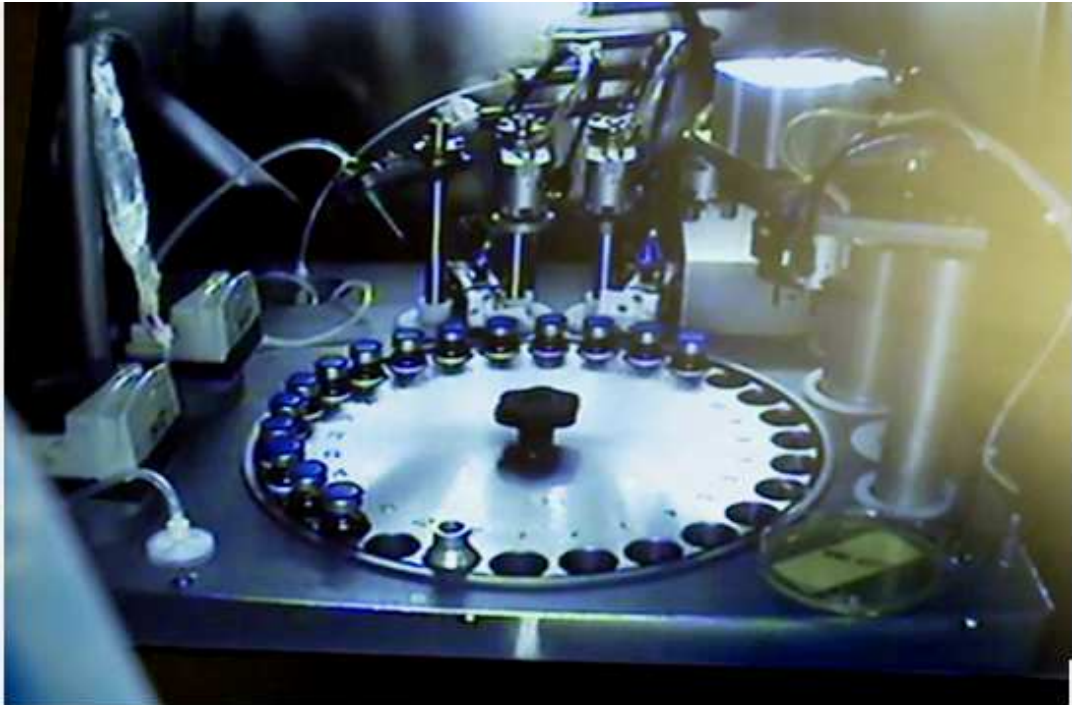


Figure 23: Distribution de la solution dans les flacons.

3. Conditionnement et étiquetage :

Le nom est l'une des caractéristiques distinctives d'un produit pharmaceutique .Il se trouve à côté d'autres caractéristiques ; telles que le dosage et la forme pharmaceutique.

L'étiquetage suit les règles générales des présentes bonnes pratiques et de la réglementation en vigueur. Il comporte, de plus, les mentions permettant d'indiquer les conditions particulières de conservation, de transport et d'élimination (Figure 24).

Le FDG est conditionné dans des flacons multi doses et étiqueté comme suit :

➤ **Étiquetage du conditionnement primaire**

C'est le conditionnement qui est directement en contact avec le flacon. Il comprend :

Le nom ou le code du médicament y compris le nom ou le symbole chimique du radionucléide

- L'identification du lot et la date de péremption ;
- Le symbole international de la radioactivité ;
- Le nom du fabricant ;
- La quantité de radioactivité ;

➤ **Étiquetage du conditionnement secondaire**

C'est le conditionnement: qui protège le flacon et sur lequel figure les renseignements obligatoires. Il comprend :

- La dénomination du médicament
- La forme pharmaceutique et/ou le dosage doivent figurer dans la dénomination du médicament et la liste des constituants du coffret
- Le mode d'administration
- La date de péremption

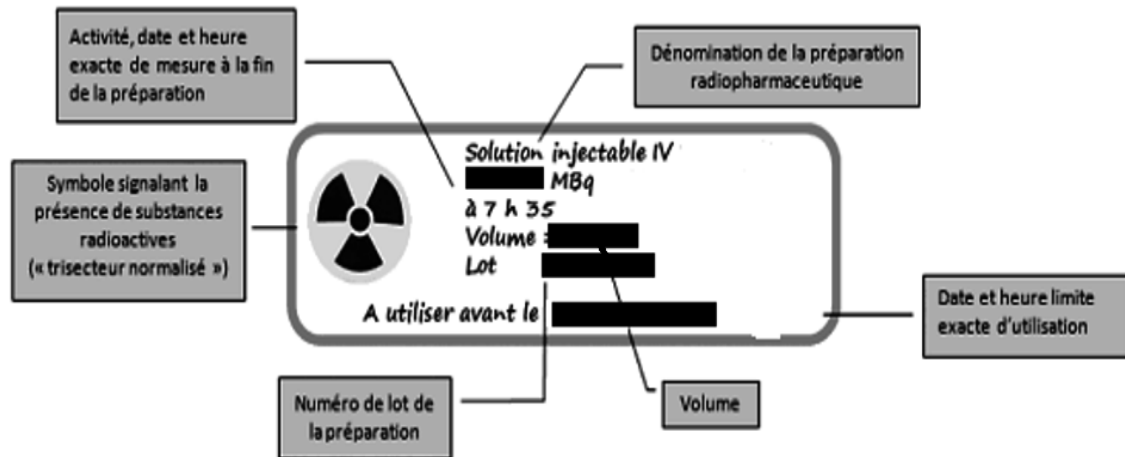


Figure 24 : Etiquetage d'une préparation radiopharmaceutique



Figure 25 : Etiquetage des flacons de ¹⁸FDG dans une boîte à gants.

Les radiopharmaceutiques de la production à l'injection aux patients : L'exemple du ¹⁸ FDG

Les flacons de solution injectables de 18-FDG sont conditionnés dans des pots tungstène assurant la sécurité radiologique des personnes amenées à manipuler ce médicament. Chaque pot tungstène contenant les flacons destinés à l'hôpital est placé dans une valise de transport, réservée à cet effet, et dont la fermeture est ensuite scellée.

Conformément à la réglementation en vigueur relative au transport des matières radioactives, cette valise de transport constitue un colis de type A.

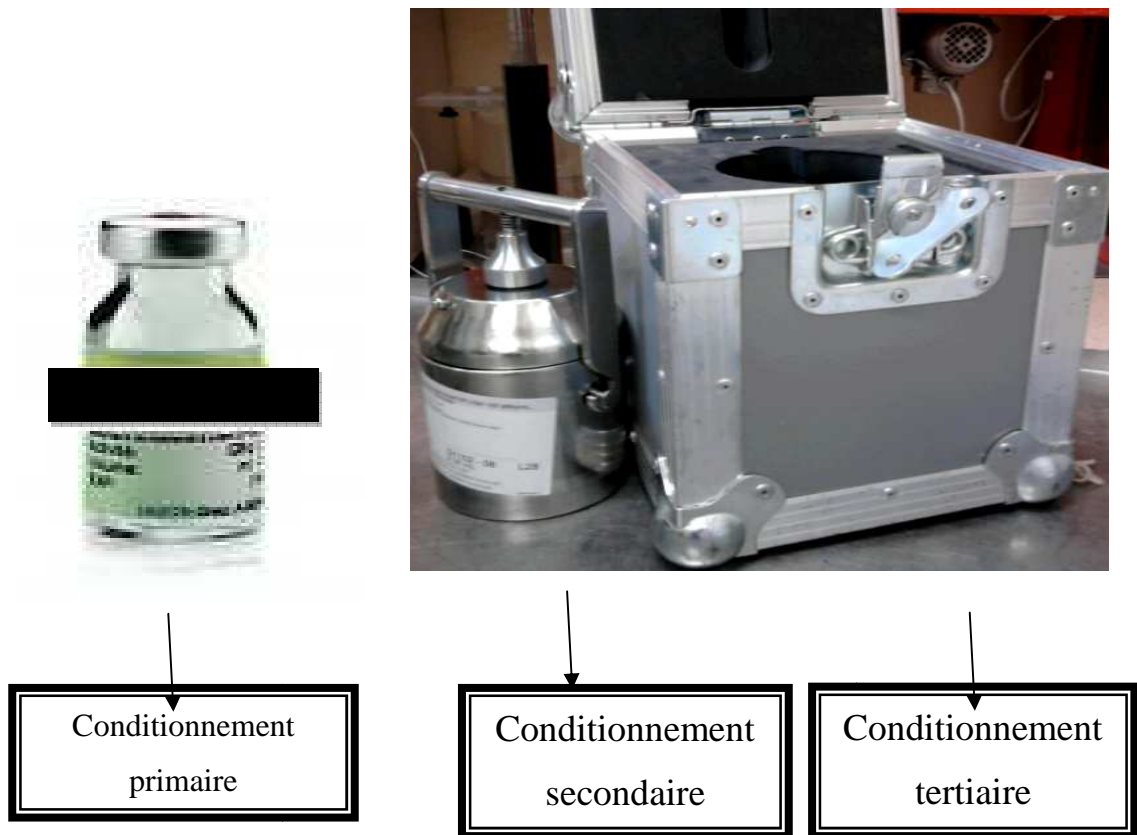


Figure 26 : Conditionnement du radiopharmaceutique ¹⁸ FDG à l'unité CYCLOPHARMA.

4. Contrôles de qualité du ¹⁸FDG :

Le [18F] FDG dispose d'une monographie à la pharmacopée européenne qui décrit les différents contrôles de qualité à réaliser par le fabricant avant de libérer le lot.

Comme pour les autres radiopharmaceutiques, les contraintes de temps pour réaliser ces contrôles sont importantes. Certains contrôles seront donc libératoires comme la pureté chimique, radiochimique ou radio nucléidique du produit, alors que d'autres, comme la stérilité du produit, ne seront connus qu'a posteriori. La validation du procédé de fabrication doit donc être stricte. [79]

a. Contrôles galéniques [15,80] :

↳ Aspect :

Solution limpide, incolore ou légèrement jaune.

↳ Limpidité :

L'aspect de la solution donne une indication de son état de conservation. L'apparition d'une coloration anormale ou le changement de couleur indiqueront une altération de la préparation.

Ces modifications seront mises en évidence par un examen visuel du récipient sur fond blanc, ou par comparaison à un témoin ou à une gamme étalon.

Il existe des appareils automatiques, utilisant des principes électroniques ou photoélectriques, pour détecter les particules : les flacons sont soumis en rotation rapide, puis sont brusquement immobilisés au moment où ils sont traversés par un faisceau lumineux .seuls les particules en suspension sont détectées, celles qui adhèrent aux parois passe inaperçues.

b. Contrôles physiques :

➤ Identification de l'isotope :

L'identification de l'isotope peut s'effectuer par :

- la mesure de sa période physique (courbe de décroissance radioactive),
- la détermination de la nature et de l'énergie des rayonnements émis (courbe d'atténuation dans l'aluminium pour les rayonnements β , spectrométrie pour les rayonnements γ)

➤ Pureté radio nucléidique (spectro gamma) [75,81] :

La pureté radio nucléidique est définie par le rapport, exprimé en pourcentage, de la radioactivité du radionucléide considéré à la radioactivité totale de la source.

le contrôle de la pureté radio nucléidique permet de mettre en évidence des erreurs d'isotope, la présence d'impuretés qui auraient comme conséquences des irradiations anormalement élevées du patient et des images de mauvaise qualité liées aux caractéristiques des impuretés.

L'identification radionucléidique est réalisée par spectrométrie gamma à l'aide d'activimètre calibré et étalonné : L'activimètre.

Elle permet de vérifier qu'il n'y a que le radioélément fluor 18 dans la solution finale.

Le contrôle de qualité est réalisé avec une source étalon certifiée de longue durée de vie, tel que le césium – 137 de demi vie 30 ans, émetteur de photons de 662 KeV, relativement proches de celle des photons générés par les marqueurs utilisés en TEP (Figure 28).

Pour cela quelques microlitres de solution finale sont placés devant un spectrophotomètre gamma calibré (NaI).Un pic unique doit être observé à 511 KeV.

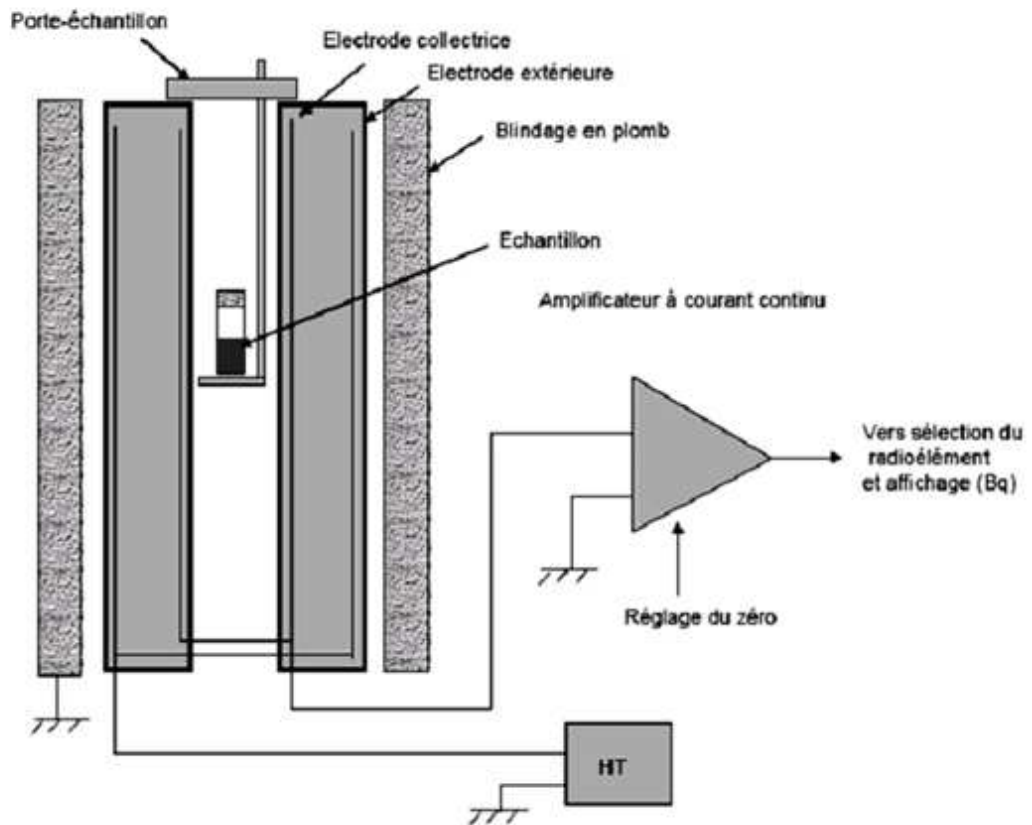


Figure 27 : Coupe schématique longitudinale d'un activimètre.

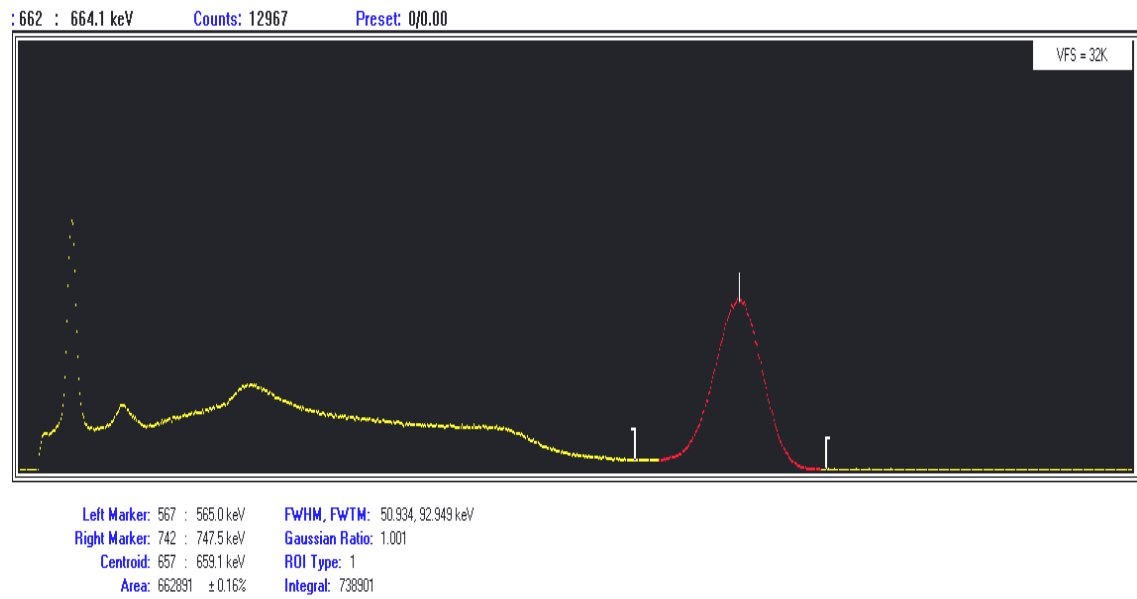


Figure 28 : Pic énergétique d'un test d'efficacité par du Cs137 (CYCLOPHARMA)

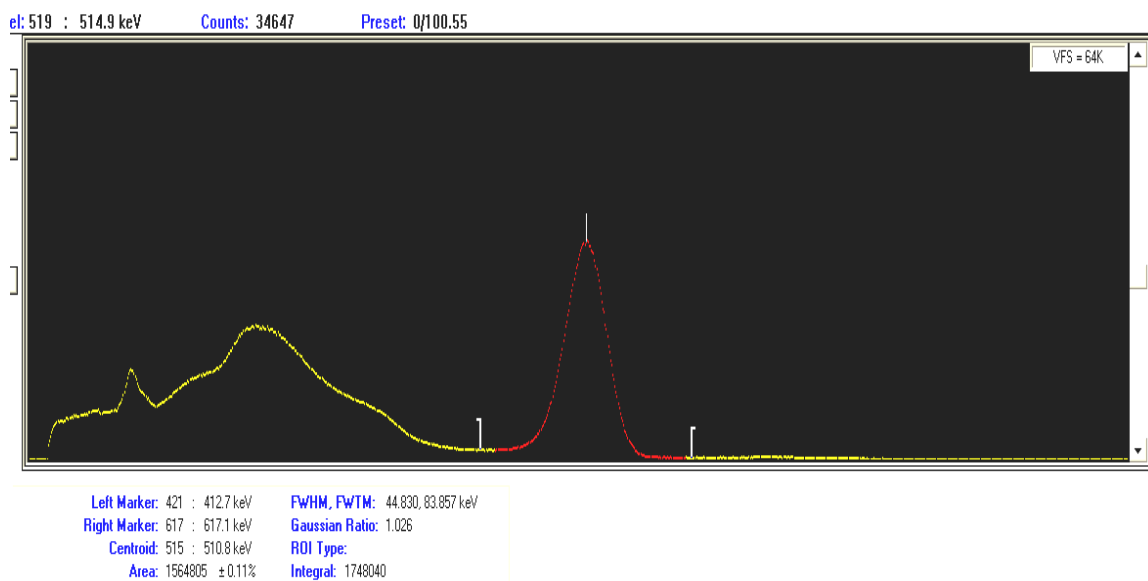


Figure 29 : Pic énergétique d'un échantillon radioactif contenant du 18F (CYCLOPHARMA)

c. Contrôles chimiques :

➤ Pureté chimique :

La pureté chimique est définie par le rapport, exprimé en pourcentage, de la masse de matière présente sous la forme chimique indiquée, à la masse totale de matière contenue dans la source, exception faite des excipients et solvants éventuels. [75]

↪ **pH [5,15]:**

Pour chaque radiopharmaceutique, il existe un intervalle de pH dans lequel la stabilité du produit est optimale. Il doit être le plus proche du pH physiologique possible.

L'essai doit être effectué sur la préparation non diluée, sauf indication contraire. La valeur du pH peut être déterminée par potentiomètre ou en utilisant une solution appropriée de réactif indicateur ou une bandelette.

Le contrôle se fait en dernier temps pour ne pas contaminer le produit fini vu le volume faible du radiopharmaceutiques.

↪ **Chromatographie sur phase gazeuse (CPG) :**

C'est une technique de séparation basée sur la distribution des solutés d'un mélange entre une phase stationnaire (solide, liquide) et une phase mobile (liquide, gaz)

Cette technique est utilisée pour la recherche des composés résiduels : l'acétonitrile et l'éthanol.

L'acétonitrile et l'éthanol sont utilisés lors de la synthèse. Des traces de ces solvants organiques peuvent potentiellement contaminer FDG, et devraient donc être contrôlée

Le contrôle consiste à injecter un volume d'environ 2–5 µL dans la colonne de la CPG après étalonnage de l'appareil.

❖ Principe et appareillage

Un appareil de chromatographie en phase gazeuse comporte trois parties : injecteur, colonne et détecteur à travers lesquels un gaz vecteur entraîne les substances d'un mélange à séparer. Le débit du gaz est ajusté par un régulateur.

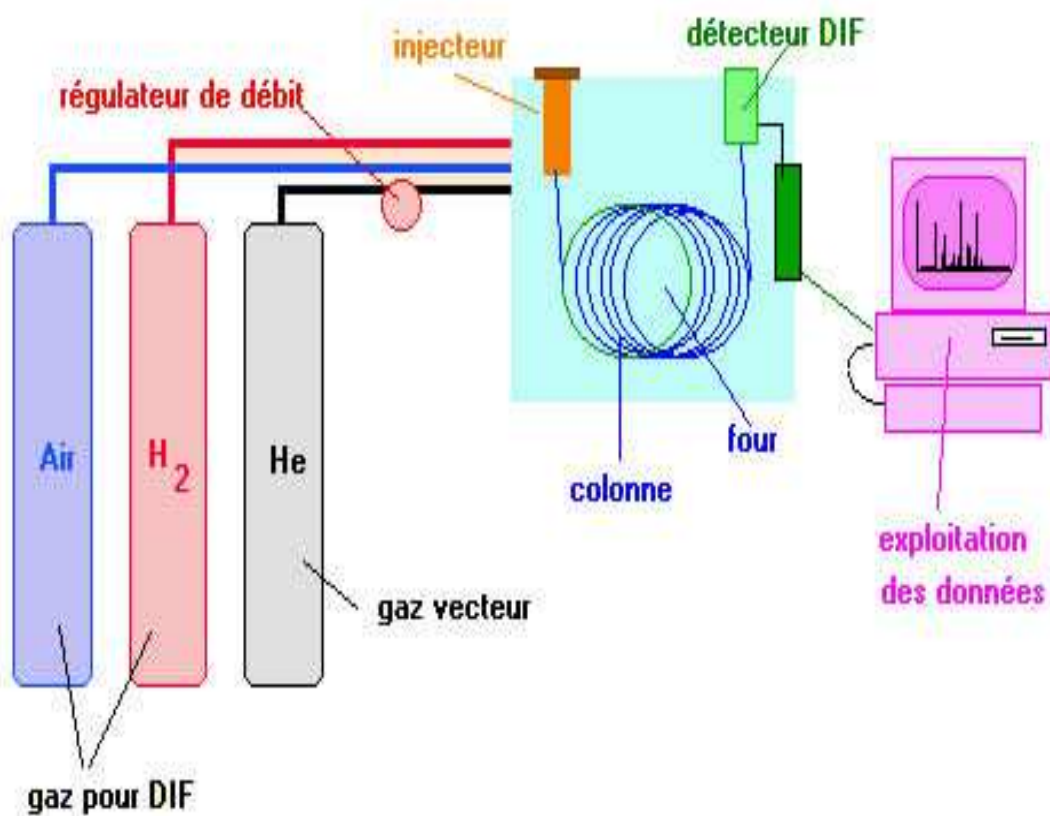


Figure 30: Schéma de chromatographie sur phase gazeuse [84].

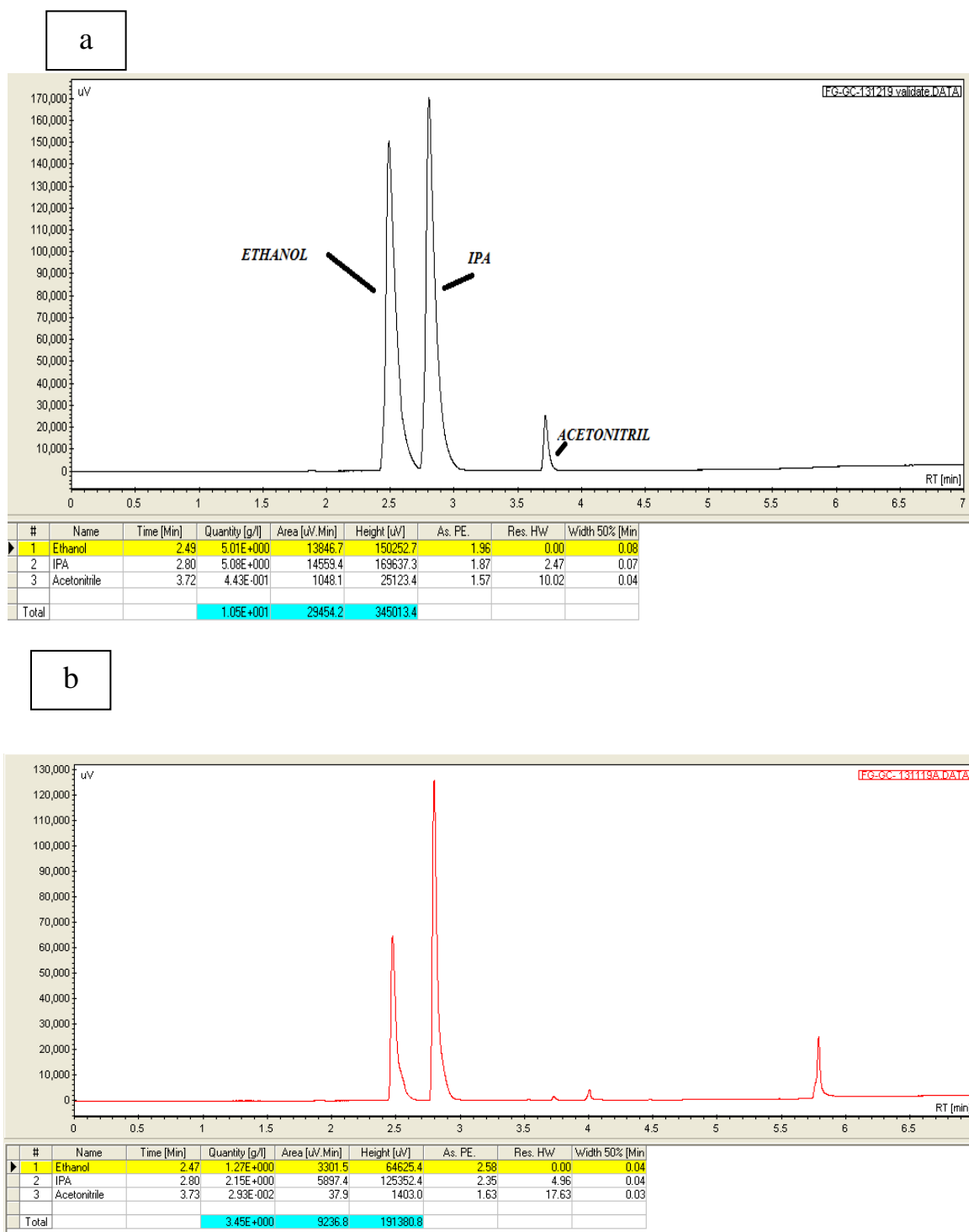


Figure 31 : Chromatogramme de a:Etalon,b: Echantillon (CYCLOPHARMA).

➤ Pureté radiochimique

Appelée aussi rendement de marquage, c'est le taux de radioactivité du radionucléide concerné sous la forme chimique recherchée, à la radioactivité totale du radionucléide présent dans la préparation. [75]

✚ Chromatographie sur couche mince (CCM) [15,83] :

La chromatographie sur couche mince est une méthode de séparation qui repose principalement sur des phénomènes d'adsorption : la phase mobile est un solvant ou un mélange de solvants (eau+ acétonitrile), qui progresse le long d'une phase stationnaire : un gel de silice (d'environ 250 µm de diamètres) sur un parcours de 8 cm.

La pureté radiochimique permet de confirmer l'absence d'un produit radioactif parasite, notamment du fluor libre, qui peut fausser la qualité de l'imagerie. Elle est effectuée sur chromatographie sur couche mince (CCM) et analysée à l'aide d'un analyseur linéaire de radioactivité. Il détecte la présence d'activité sur la plaque en fonction de la migration du produit.

❖ Protocole de contrôle :

Nous utilisons des plaques de silice modifié sur aluminium sur lequel nous déposons une goutte de solution finale dilué. Ensuite, nous faisons migrer cette plaque dans un éluant éthanol/solution aqueuse comme décrit dans la pharmacopée européenne .Puis nous analysons la plaque à l'aide de l'analyseur linéaire de radioactivité (Figure 34 et 35).

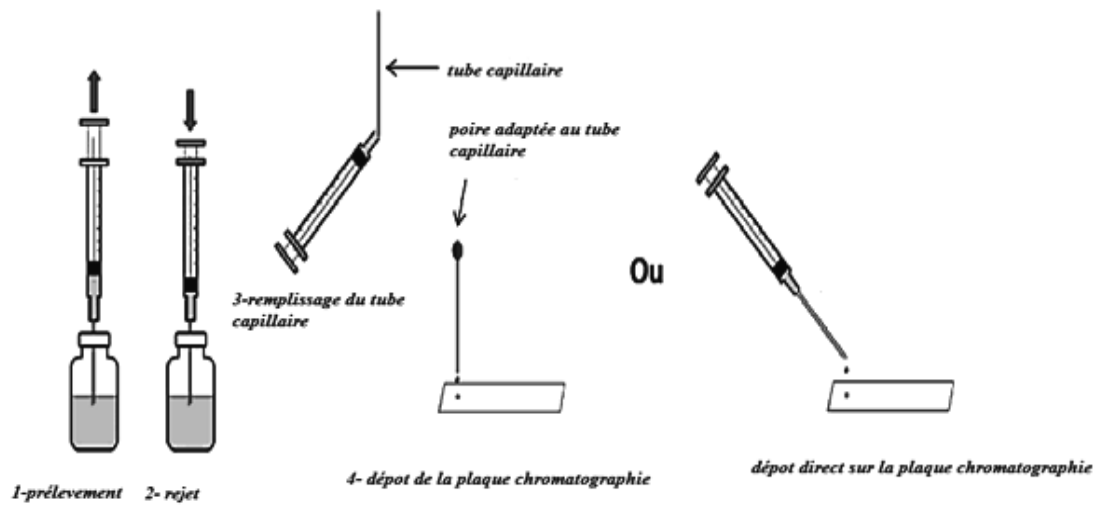


Figure 32 : Prélèvement et dépôt de l'échantillon à analyser [83].

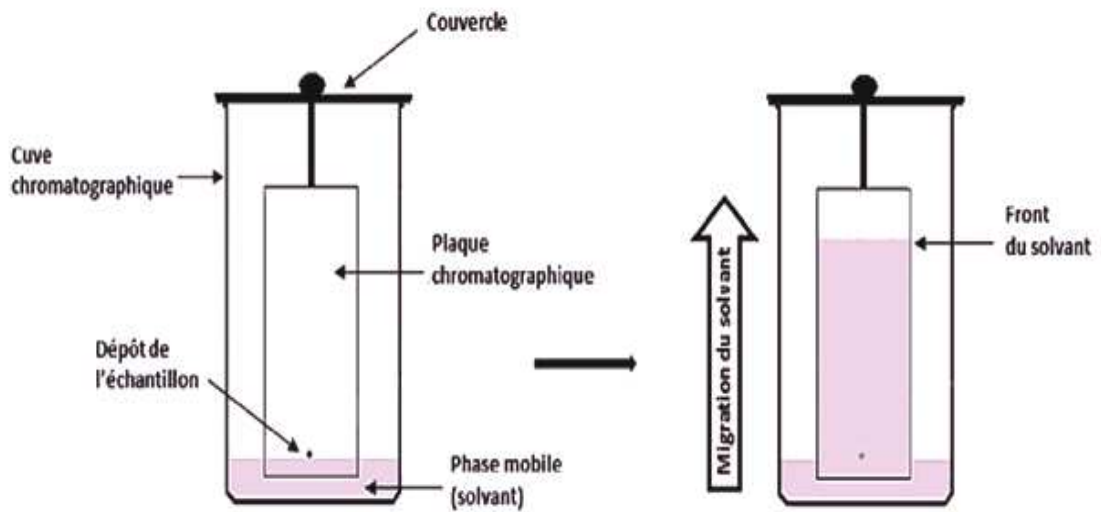


Figure 33 : Chromatographie sur couche mince [83].

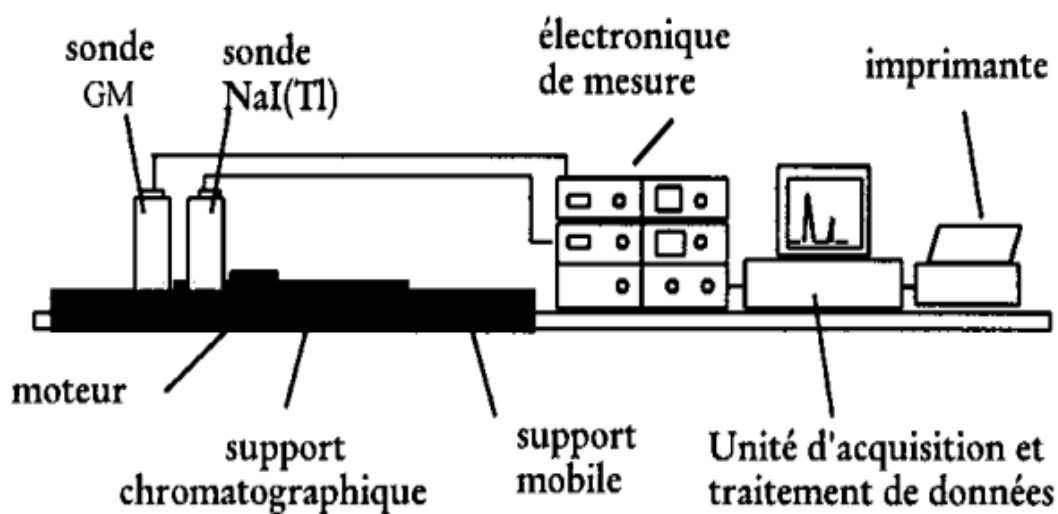


Figure 34 : Scanner de chromatogrammes [90].

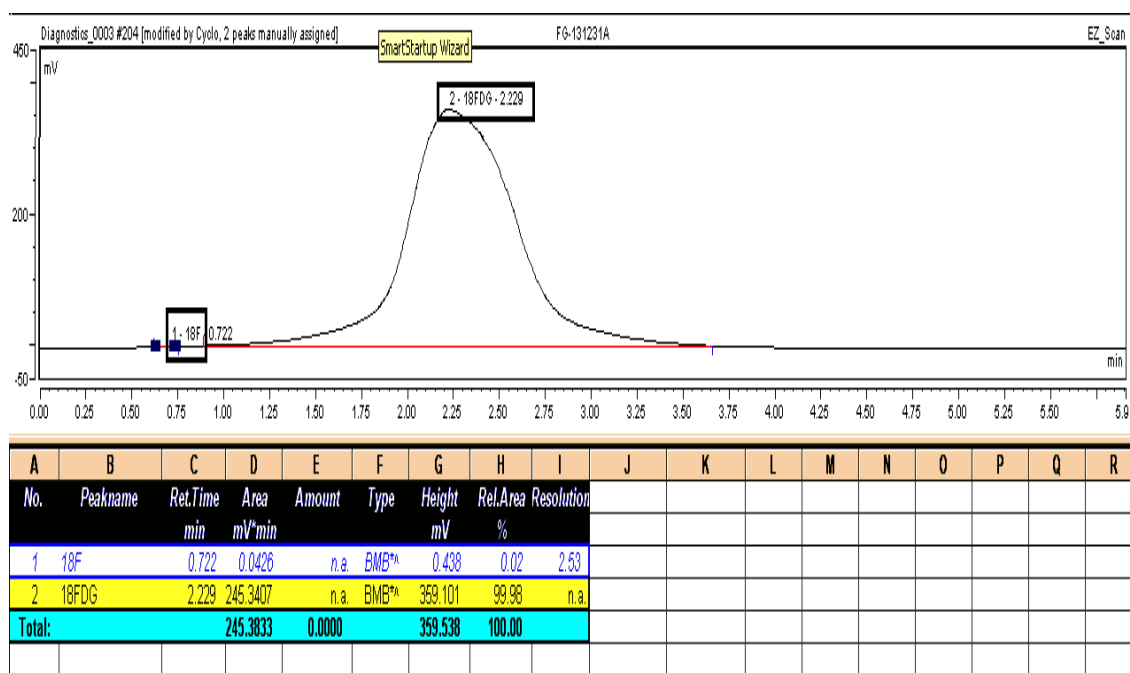


Figure 35 : Profil de la pureté radiochimique par CCM (CYCLOPHARMA).

↳ Chromatographie en Phase Liquide à Haute Performance(HPLC)

La détermination de la pureté radiochimique par HPLC fait appel à un équipement standard complété d'une détection radioactive [86,87]

L'utilisation de la haute pression améliore l'efficacité des séparations et réduit fortement les temps d'analyse.

❖ Principe et appareillage [88-90] :

L'échantillon à analyser est poussé par un liquide (appelée phase mobile) dans une colonne remplie d'une phase stationnaire. Le débit d'écoulement de la phase mobile est élevé ce qui entraîne une augmentation de la pression dans le système.

La chromatographie liquide utilise des colonnes en acier de petite dimension (10 – 50 cm de longueur sur quelques mm de diamètre). Ces colonnes sont remplies sous haute pression avec une phase stationnaire constituée d'un absorbant greffé sur des petites particules de silice (5 – 10 µm). L'équipement de base consiste en un réservoir de phase mobile qui est pompée et envoyée sous pression dans la colonne chromatographique.

L'échantillon à analyser est injecté en amont de la colonne au moyen d'un injecteur on-line. Le volume d'échantillon est de l'ordre de 1 à 20 µL. La sortie de la colonne est directement branchée au détecteur. Selon le type d'analyse, on utilisera un détecteur UV, un détecteur de radioactivité, ou les deux en série (Figure 36).

Le détecteur utilisé pour la radioactivité est le NaI qui est un détecteur à scintillation de formes diverses. Il détecte les ionisations mais aussi les excitations produites par les rayonnements dans le matériau détecteur (Figure 37).

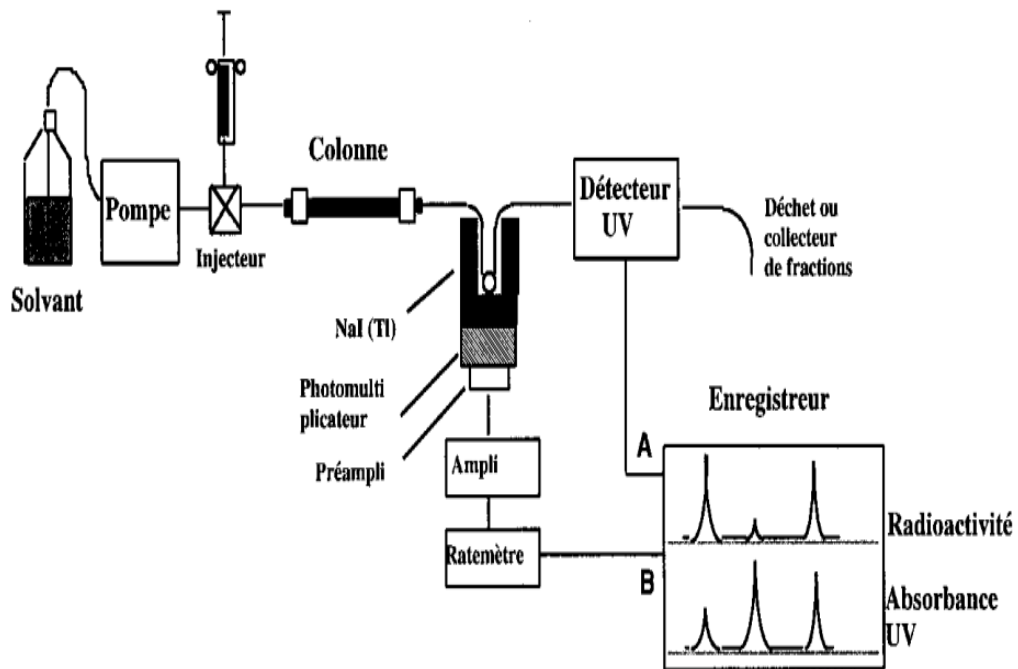


Figure 36: Schéma classique d'un équipement analytique de Radio-HPLC comprenant deux détecteurs (UV, radioactivité) [90].

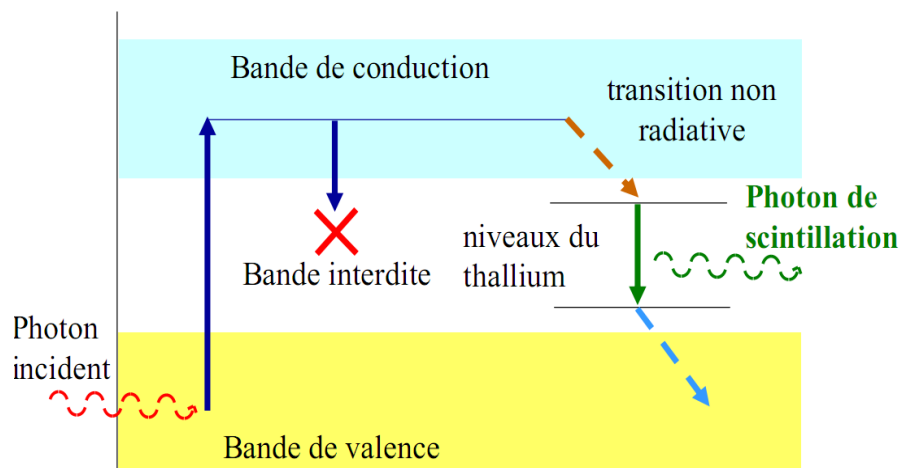


Figure 37: Détecteur à scintillation type NaI :conversion photon incident ionisant en photon de scintillation.

La méthode HPLC est décrite dans la Pharmacopée européenne pour la recherche des impuretés (le 2-Fluoro-2-désoxy-D-glucose (FDG), le 2-désoxy-2-chloro-D-glucose (CLDG) et le [18F] Fluorodésoxymannose (FDM)) [15].

L'hydrolyse alcaline ne produit aucun CLDG (produit au cours de l'hydrolyse acide avec de l'HCl). [18 F] FDM est rarement trouvé dans quantités notables que [18 F] FDG est stable vers épimérisation dans des conditions réactionnelles normales [82,85] (Figure 38).

C'est pour ce la HPLC utilise à la fois un solvant (NaOH 0,1 M) et une colonne "résine basique échangeuse d'anions pour la chromatographie", qui sont très sensibles à des ions carbonates et des tampons présenter dans les analytes [79].

➤ Kryptofix [91-93]

Le contrôle se fait par une méthode colorimétrique selon les étapes suivantes :

- Préparation des solutions témoins (eau et l'aminopolyéther)
- Préparation des bandes indicatrices Iodoplatinate (plaque au gel de silice en couche mince trompée dans le réactif iodoplatinate)
- Déposition d'une goutte de la solution d'aminopolyéther, de l'eau et de la préparation à contrôler sur la plaque au gel de silice au même endroit.

↳ Résultats :

- Le spot due à la solution témoin de l'eau présente un disque intérieur plus diffus, rose-brun et sans marge distincte le séparant de la zone extérieure plus claire
- Le spot dû à la solution témoin de l'aminopolyéther est nettement différente de la solution de l'eau.
- Le spot Kryptofix apparu comme un cercle bleu - noir plus faible dans le centre.

Les radiopharmaceutiques de la production à l'injection aux patients : L'exemple du ¹⁸ FDG

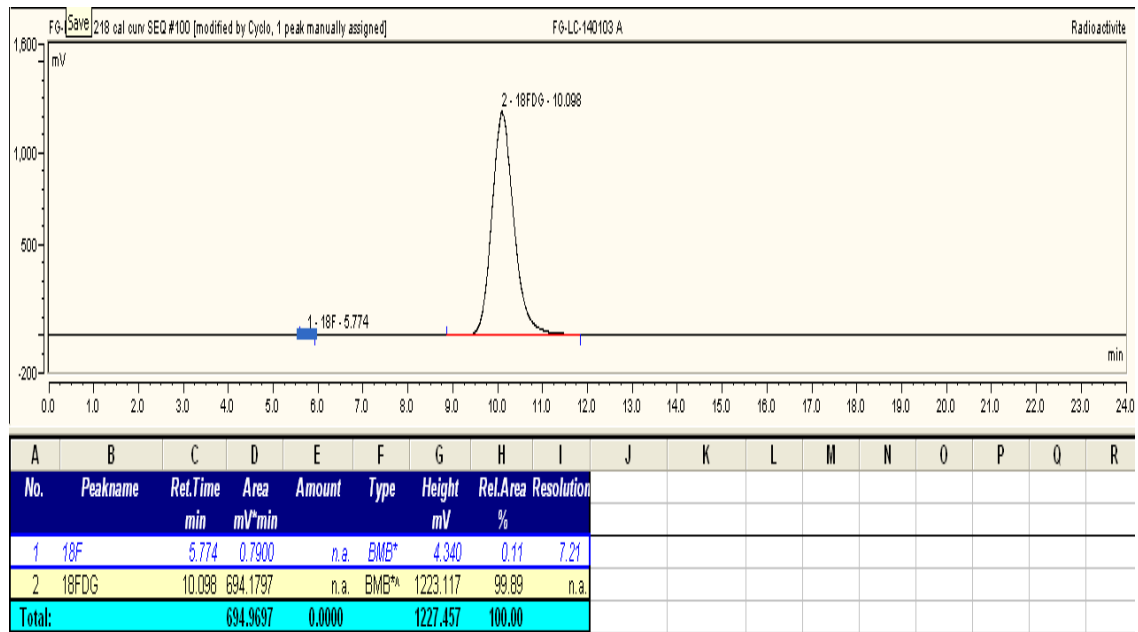


Figure 38 : Chromatogramme d'un échantillon radioactif du ¹⁸ FDG (CYCLOPHARMA)

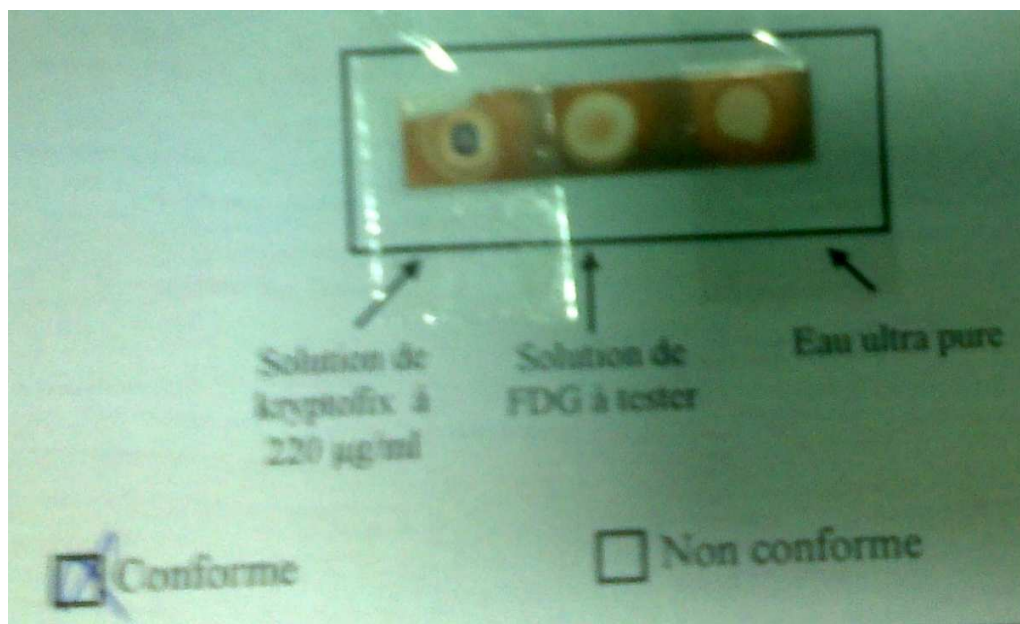


Figure 39 : Test des taches- kryptofix (CYCLOPHARMA).

d. Contrôles biologiques

↳ Stérilité [5,83] :

Le contrôle de stérilité é des préparations radiopharmaceutiques se heurte à un trois obstacles:

– Le temps

Le test de stérilité préconisé par la pharmacopée e prolonge sur 7à14 jours, durée difficilement compatible avec la durée de vie des préparations radiopharmaceutiques.

– Le volume

Un ensemencement nécessite un certain volume minimum. Or, les préparations radiopharmaceutiques n'offrent qu'un faible volume

– La radioactivité

Le test ne peut se faire que dans un environnement contrôlé de préférence sous une hotte à flux lumineaire. Un laboratoire de bactériologie ne pourra prendre en charge les préparations que si elles ne sont plus radioactives.

Pour les MRP, la libération du lot doit très souvent être effective avant de connaître le résultat du test de stérilité.les tests de stérilité ne servent pas uniquement à valider les préparations terminées, mais évaluent également la quantité de toute la chaîne de production.

Chaque préparation est ensemencée sur deux milieux liquides :

- Milieu de thioglycolate pour les bactéries anaérobies (et anaérobies).
- Milieu de trypcase caséine soja pour les aérobies, levures et moisissures

↪ Apyrogénicité [5,94]:

Le niveau d'endotoxines bactériennes est couramment testé en utilisant la technique de gel-caillot. La technique utilise un lysat d'amoebocytes de limule. L'addition d'endotoxines bactériennes à une solution de lysat produit une turbidité, une précipitation ou une gélification du mélange.

Le niveau d'endotoxines bactériennes peut également être déterminé par spectrophotométrie. La méthode chromogénique utilise le changement de couleur d'un substrat produit par la formation d'une enzyme qui, à son tour, résulte de l'addition des endotoxines de *Limulus polyphemus* lysate.

Tableau I : Contrôles de qualité du ¹⁸ FDG [15].

CONTRÔLES	RÉSULTATS
Caractères organoleptiques	Limpide, incolore, sans particule
pH	4,5 < pH < 8,5
Identification isotopique	105 < T1/2 < 115 min
Activité volumique	74 MBq/ml
Vérification de l'intégrité des filtres 0,22 mm utilisés	Test du point de bulle
Pureté radiochimique	[18F]FMISO > 95% [18F]Fluor < 5%
Pureté chimique	Kryptofix < 2,2 mg/Vmax Éthanol < 25 mg/ml Acétonitrile < 4,1 mg/Vmax
Contrôles biologiques	Endotoxines < 175 UI/Vmax Stérile

5. Expédition :

Le FDG qualifié peut être remis à un centre TEP sous forme de flacons multi-doses distribués en doses unitaires à l'aide soit des systèmes manuels ou automatisés.

Lors de l'emballage et l'expédition une attention particulière sera accordée à la radioprotection des travailleurs et du public et au maintien et de l'intégrité du produit.

6. Transport du radiopharmaceutique ¹⁸FDG :

A travers le monde, le règlement du transport des matières radioactives repose sur les recommandations de l'agence internationale de l'énergie atomique (AIEA).

Entre la radiopharmacie et le service de médecine nucléaire le transport des médicaments radiopharmaceutique répond à des exigences particulières :

- Sécurité et radioprotection (valisettes, protèges seringues...);
- Conditions d'hygiène et de température si nécessaire ;
- Rapidité d'acheminement

Le transfert au lieu d'administration est effectué avec une protection absolue, répondant aux normes de radioprotection et d'asepsie. Le responsable du transport des MRP est identifié afin de limiter les risques et de simplifier le transport.

a. Etiquetage des colis [83,95] :

Afin d'assurer le contrôle des livraisons et de l'inventaire des substances radioactives, chaque arrivage doit être enregistré et acheminé au service destinataire dans les plus brefs délais. Tous les colis contenant des substances radioactives reçus à la réception des marchandises doivent être livrés dans les plus brefs délais au service ou au département destinataire.




Conformément aux règlements sur l'emballage et le transport des substances radioactives, tous colis contenant des produits ou fourniture radioactifs doivent être pourvue

Les radiopharmaceutiques de la production à l'injection aux patients : L'exemple du ¹⁸ FDG

d'un logo tels qu'illustré ci-dessous tableau II sous forme d'une étiquette autocollante apposée sur l'extérieure du colis et bien en vue.

Le symbole trifolié dans la portion triangulaire supérieure signifiant qu'il s'agit d'un colis contenant une source de rayonnement provenant d'une substance radioactive. La portion inférieure contient des informations pertinentes pour identifier la substance radioactive et la quantité. Le chiffre 7 dénote aussi qu'il s'agit d'une substance radioactive. Le mot RADIOACTIVE est inscrit suivi d'un chiffre cardinal I, II ou III écrit en rouge indiquant la catégorie.

Tableau II : Etiquetage des colis [95].

DÉBIT DE DOSE (D) AU CONTACT DU COLIS (MSV/H)	INDICE DE TRANSPORT (TI)	CATÉGORIE DU COLIS	ETIQUETTE SUR LE COLIS
$D \leq 0.005$ mSv/h	TI = 0	I-BLANC	
$0.005 < D \leq 0.5$ mSv/h	TI < 1 (ddd à 1 m < 10 μSv/h)	II-JAUNE	
$0.5 < D \leq 2$ mSv/h	TI > 1 (ddd à 1 m > 10 μSv/h)	III-JAUNE	

b. Acheminement du ¹⁸FDG :

Les colis contenant le MRP sont transportés par la compagnie industrielle dans des emballages de type A [96]

Le flacon dans un pot est transporté dans un colis étiqueté comme suit :

- Les coordonnées de la firme pharmaceutique ;
- Le nom de marque du FDG ;
- Le lot du FDG ;
- Le numéro du flacon ;
- L'activité volumique à l'heure de calibration ;
- La date d'expiration ;
- Le signe de la radioactivité

Le véhicule de transport utilisé est préalablement certifié valide pour assurer le transport des matières radioactives par l'organisme réglementaire, évitant tout risque de désamination ou de radio contamination de l'environnement en cas d'accident de la circulation par exemple.

II. Utilisation clinique du ¹⁸FDG :

1. Circuit d'utilisation du ¹⁸FDG :

a. Réception des colis de ¹⁸FDG :

La réception des colis contenant les flacons du ¹⁸FDG au service de médecine nucléaire de l'HMIMV se fait via la porte réservée à la réception des sources radioactives distincte de la porte d'accès au service par les patients ou le personnel.

A l'arrivée, le numéro de colis est systématiquement enregistré sur un registre réservé à cet effet. Il est mentionné en plus du numéro de colis, la date d'arrivage, la nature du radiopharmaceutique (ici le ¹⁸FDG), la dose totale contenue dans le flacon en GBq ou en MBq et le numéro de lot.

À l'ouverture du colis, le pot de ¹⁸FDG est à chaque fois vérifié. La vérification concerne (Figure 40) :

- Le nom de marque du ¹⁸FDG ;
- Le lot du ¹⁸FDG ;
- Le numéro du flacon ;
- L'activité volumique à l'heure de calibration ;
- La date d'expiration.

Le pot est ensuite transféré dans la boîte à gants pour mesurer l'activité du flacon à l'aide d'un activimètre réservé au FDG (Figure 41).

b. Préparation des doses à injecter aux patients :

Une fois cette opération terminée, la préparation des doses à injecter aux patients se fait, selon la disponibilité du matériel, de deux manières différentes :

↳ Méthode manuelle :

Pour cette méthode, la plus simple, l'activité reçue dans le flacon est fractionnée en différentes doses en fonction du nombre des patients prévus, de leur poids et de l'heure d'injection dans la journée. Les doses sont placées dans des seringues de 2,5 ou 5 ml, elles même protégées par des protèges seringues en tungstène spécifiques pour les hautes énergies, en l'occurrence le 18-FDG (Figure 42 et 43).

↳ Méthode automatique [97- 99] :

Ici, le flacon arrivé dans le pot est directement placé dans un injecteur automatique (Figure 44) permettant l'administration des doses aux patients via une voie veineuse préalablement mise en place dans une veine du pli de coude le plus souvent.

L'injecteur automatique permet l'injection de doses très précises, à 0,1 MBq près, préalablement fixées sur ordinateur. Les doses sont calculées en fonction du poids des patients, et sont archivées de façon automatique, facilitant ainsi cette opération et réduisant le nombre d'étapes et de temps passé dans la préparation et la perfusion des doses. En plus, cette méthode permet semble-t-il une meilleure radio protection du personnel techniciens et infirmiers manipulateur des sources La dose reçue au niveau des doigts lors d'injection manuelle se trouve réduite d'un facteur 5 en passant à l'injection automatique.



Figure 42: protège seringue hautes énergies en tungstène.

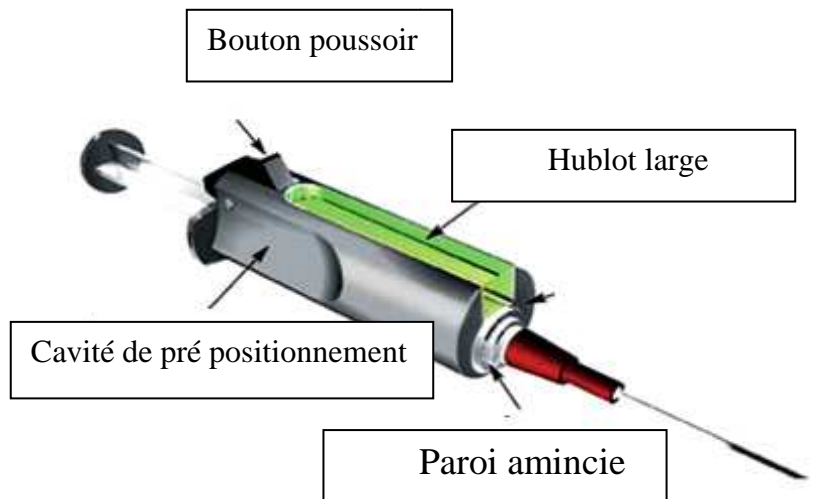


Figure 43: Schéma montrant les différentes composantes de la protège seringue en tungstène.



Figure 44 : Injecteur automatique de (service de Radioisotopes de HMIMV).

c. Déroulement de l'examen TEP [5, 70, 100-103] :

Avant examen TEP-FDG, tous les patients subissent une préparation basée surtout sur le repos musculaire dans les 48 heures qui précèdent l'examen et un jeun de 6 à 8 heures avant l'examen. Le jour de l'examen, les patients sont placés, à tour de rôle, dans des boxes d'injection munis de fauteuils de repos, de caméras de surveillance, de lumière modulable et de poubelles plombées réservées aux déchets radioactifs.

Des vérifications d'ordre administratif et technique sont à chaque fois exécutées, comportant la fiche de demande d'examen, dûment remplie (ANNEXE I), comprenant le poids du patient, les traitements reçus et leurs dates, les traitements chirurgicaux et médicaux antérieurs, les antécédents médicaux, en particulier l'antécédent de diabète sucré. Il est également procédé à la vérification de la glycémie à jeun et de l'état psychologique du patient, avec si nécessaire l'administration d'anxiolytique chez les patients angoissés.

Le nombre d'examens réalisés par jour sont actuellement limité à 5. Ils sont réalisés seulement 2 jours / semaine étant donné le fonctionnement limité du cyclotron à l'heure actuelle.

Globalement, l'examen se déroule en deux phases:

Une phase première d'installation et d'injection du patient ; elle dure 1h30min environ, pendant laquelle, le patient installé sur fauteuil dans un boxe d'injection, est injecté par du FDG et gardé strictement au repos pendant 60 minutes +/- 15min. Ce temps est nécessaire pour la distribution et la fixation de l'analogue du glucose marqué au niveau de l'organisme.

Une deuxième phase correspondant à la réalisation de l'examen proprement dit ; elle passe par l'installation du patient sur la table d'examen, sous la camera TEP pendant 20 à 40 minutes selon le nombre de pas, la durée de chaque pas et le type d'appareil, avec prise d'image scintigraphique du corps entier associée à celle tomодensitométrique. En effet, actuellement tous les appareils TEP sont conçus de manière à fournir des images hybrides formées d'images scintigraphiques associées à leurs correspondantes tomодensitométriques,

de façon à bien localiser anatomiquement les anomalies de fixation, à assurer la correction de l'atténuation tissulaire des gamma d'annihilation et à améliorer la spécificité de l'examen.

Le patient, allongé sur la table d'examen, se déplace à l'intérieur d'un anneau détecteur au fur et à mesure de la prise d'images 2 ou 3D, qui seront associées pour former en fin d'examen une image du corps entier (Figure 45).

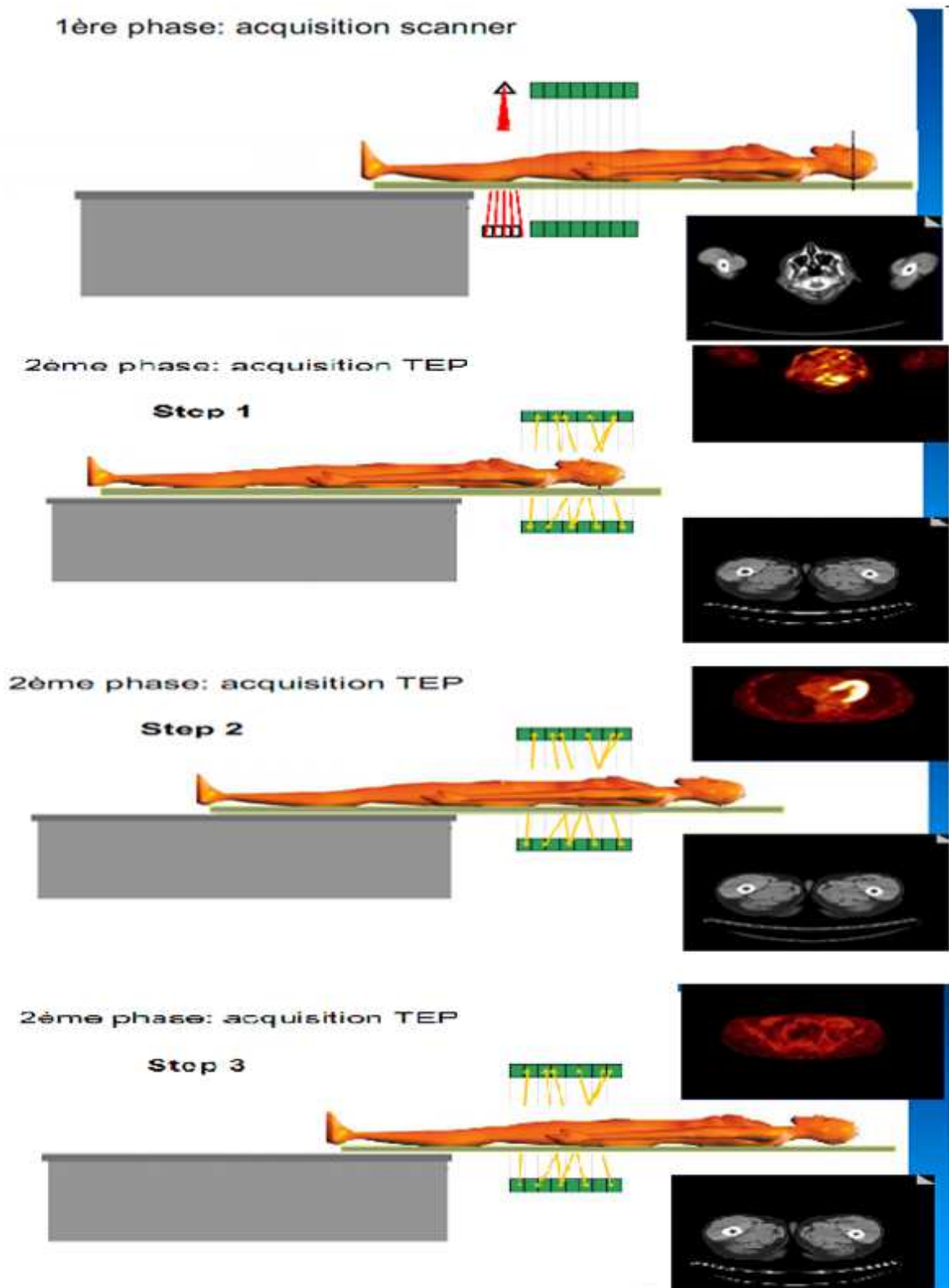


Figure 45 : Déroulement d'une acquisition TEP-Scanner [33].

L'enregistrement des images dure de 20 à 40 minutes selon les machines et l'indication de la TEP. Un premier contrôle des images est effectué par l'équipe médicale et paramédicale avant le traitement définitif et la sortie des images. C'est une parmi les raisons pour lesquelles le patient est souvent retenu plus de 30 minutes après l'examen.

Les résultats de l'examen sont transmis au médecin prescripteur qui les explique, lors d'une consultation, au patient. Il faut seulement préciser que l'administration de 18-FDG ne provoque ni allergies, ni nausées, ni non plus un endormissement, ce qui est rassurant pour le patient qui peut conduire son véhicule et rentrer chez lui après l'examen sans aucun souci, sauf peut être en cas de prémédication faite pour des raisons de stress par exemple.

2. Indications du TEP-FDG au service de médecine nucléaire de l'HMIMV :

Les patients candidats à un examen TEP-FDG sont recrutés lors du staff d'oncologie qui se déroule à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V chaque vendredi, en respectant les recommandations fixées initialement par un comité multidisciplinaire désigné pour cette affaire (ANNEXE II).

Les indications retenues ont été classées en trois rubriques, réparties successivement comme suit :

- **Tumeurs solides :**
 - Cancers de la sphère ORL ;
 - Cancers broncho-pulmonaires ;
 - Cancers gynécologiques ;
 - Cancer digestifs ;
 - Autres : cutanés, système nerveux, sarcomes,...
- **Tumeurs hématologiques :**
 - Lymphomes Hodgkiniens et non Hodgkiniens avides de FDG.

– **Pathologies bénignes :**

– Vascularites, fièvre d'origine indéterminée (FUO), granulomatoses (BBS,...).

Sur cette base, une multitude de variétés tumorales a été recrutée au service de médecine nucléaire de l'HMIMV depuis le démarrage de la technique en Novembre 2011 et jusqu'à aujourd'hui (Figure 46). Un total de 400 examens TEP-FDG a été réalisé depuis le démarrage jusqu'à 30 Avril 2014.

L'examen TEP au 18-FDG a été particulièrement demandé dans le cadre de la pathologie lymphomateuse suivie équitablement de celles broncho-pulmonaire, gynécologique et digestive. Les autres cancers représentent moins de 10% des examens réalisés.

Le sexe ratio dans l'effectif est de 3/2 : 60% des hommes contre 40% de femmes (Figure 47). Dans notre série, il y a eu 3 enfants seulement qui ont bénéficié d'un examen TEP-FDG, soit moins de 1% de la population.

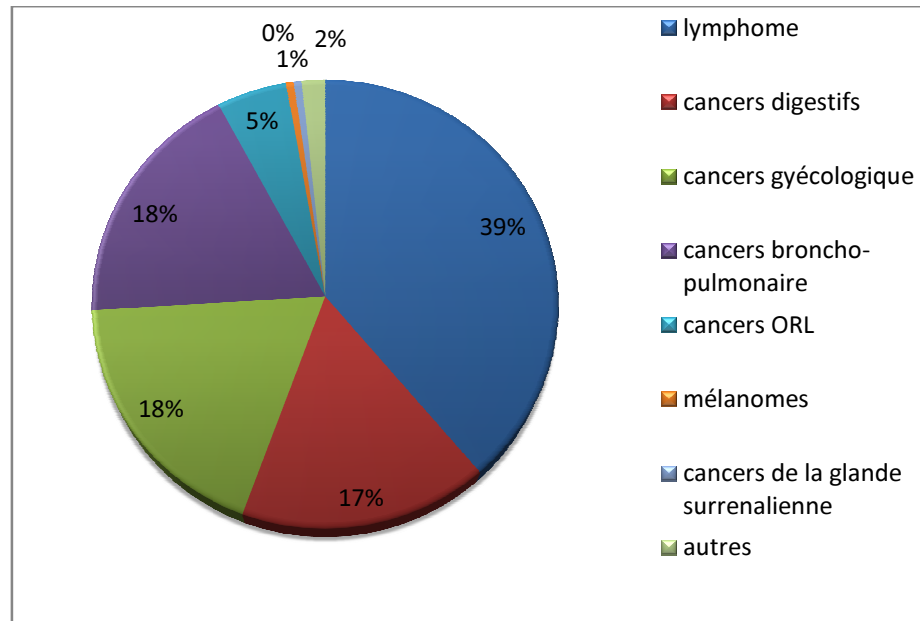


Figure 46 : Répartition des pathologies tumorales recrutées au service de médecine nucléaire pour examen TEP-FDG.

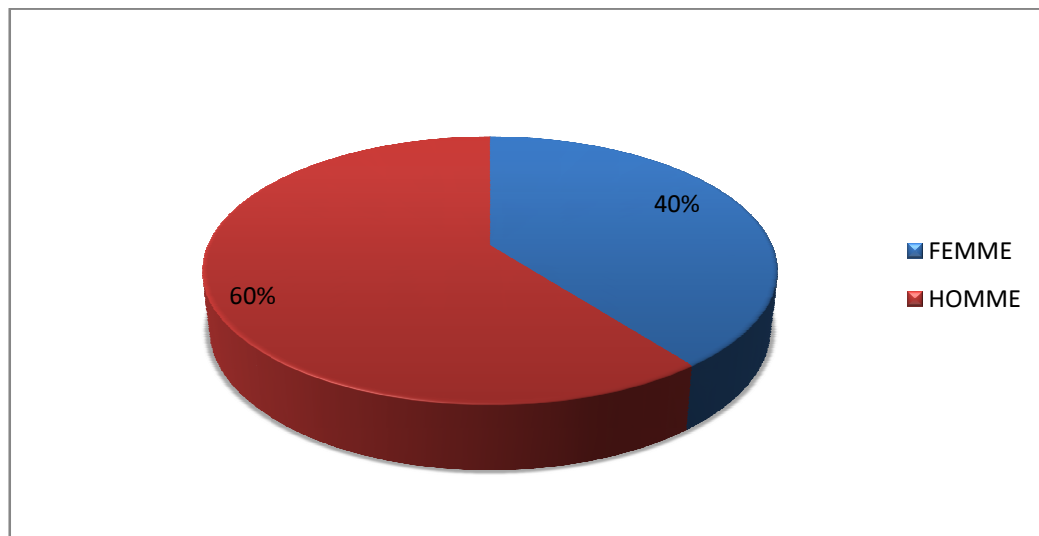


Figure 47 : Répartition des patients en fonction du sexe.

L'importance constatée du TEP-FDG dans le diagnostic oncologique réside dans la confirmation de l'hyperactivité des foyers observés en imagerie morphologique ou au contraire la non activité de certains foyers repérés et suspects de malignité ; cet apport permet de s'affranchir des situations d'ambiguïté diagnostique et de prendre la bonne décision thérapeutique [104]. Dans nombreux cas, la TEP-FDG permet la détection de métastases ganglionnaires ou à distance non objectivées par l'imagerie classique et entraîne ipso facto un changement de stade et de protocole thérapeutique. Ce constat a été observé aussi bien lors du bilan d'extension initial, en particulier dans des cas de lymphomes, que lors du bilan de fin de traitement ou de récurrences.

En thérapie, la TEP-FDG contribue à l'amélioration des traitements en radiothérapie par l'affinement du contourage des cibles à irradier. Au cours de traitements par chimiothérapie, elle permet de juger l'efficacité thérapeutique, en indiquant la poursuite du traitement lorsqu'une régression des foyers hyper métaboliques est constatée, ou un changement de protocole lorsqu'aucune amélioration n'est observée après deux ou trois cures. Ce qui est un élément important dans l'amélioration du pronostic de la maladie.

3. Dosimétrie et optimisation de la radioprotection dans l'unité de tomographie par émission de positons du service de médecine nucléaire de l'HMIMV :

L'imagerie TEP-FDG qui connaît actuellement un développement considérable à tous les niveaux, y compris les performances techniques et l'augmentation du nombre d'examen réalisé par jour et par manipulateur, nécessite de notre part une attention particulière quant à la problématique de la dosimétrie, englobant personnel manipulateur de ¹⁸FDG et patients.

Dans ce cadre, il convient de disposer dans chaque service de moyens et d'équipements collectifs et individuels nécessaires pour une radioprotection optimisée et respectée à tous les niveaux [105].

Au service de médecine nucléaire de l'HMIMV, l'unité TEP-FDG dispose de moyens performants dans ce domaine : écrans plombés dédiés aux hautes énergies (boucliers, écrans en verre plombés, protèges seringues en tungstène, boîtier plombé, poubelles plombés, portes de boxes plombés,...), locaux bien aménagés et spacieux et injecteur automatique de FDG.

Chaque manipulateur du service obéit à une surveillance dosimétrique individuelle mensuelle par dosimètre réglementaire : les relevés dosimétriques enregistrés sont, depuis le démarrage de l'unité FDG et jusqu'à présent, toujours inférieures au seuil de mesure pour tout le personnel. L'inquiétude soulevée parfois par certains manipulateurs quant aux doses reçues au niveau des doigts et des mains, ce qui a amené le service à planifier une série de contrôles et de mesures dosimétriques, dont l'une a été réalisée l'année dernière, en collaboration avec l'unité de radioprotection de l'hôpital militaire de Percy en France, effectuée à l'aide de nanodots placés au niveau des doigts et dont les résultats ne sont pas encore sortis. La deuxième, l'actuelle, a été planifiée dans le cadre de ce travail de thèse. Elle se réfère à des mesures de débits de doses lors de la manipulation des solutions de FDG, effectuées à différentes distances par rapport à ces sources de rayonnements.

a. Protocole de mesure :

Nous avons procédé par des mesures de débits de doses soit au contact ou à 1 mètre de la source de rayonnements et ce ci à chaque étape de la manipulation du 18-FDG (ANNEXE III):

– A la réception des pots de FDG : mesures contre colis de réception et flacon à l'intérieur des pots dans l'enceinte blindée (Tableau III) ;

Tableau III : Débit de dose à la réception des colis (en $\mu\text{Sv/h}$).

Colis N°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
débit de dose à la réception des colis	13,7	6,5	11,5	16,4	5,52	8,5	11,4	11,7	12,5	17,2
Débit de dose du pot	65	97	129	158	27	68,2	73,4	65,7	71,7	76,1

– Calcul des doses pour chaque patient en fonction du poids.

Tableau IV: Doses du 18 FDG injectées en MBq.

P₁	P₂	P₃	P₄	P₅	P₆	P₇	P₈	P₉	P₁₀
254	268	194	186	268	206	195	344	250	330
P₁₁	P₁₂	P₁₃	P₁₄	P₁₅	P₁₆	P₁₇	P₁₈	P₁₉	P₂₀
310	226	292	157	272	259	295	286	342	296
P₂₁	P₂₂	P₂₃	P₂₄	P₂₅	P₂₆	P₂₇	P₂₈	P₂₉	P₃₀
260	298	211	280	256	304	252	360	290	270

Les radiopharmaceutiques de la production à l'injection aux patients : L'exemple du ¹⁸ FDG

- Lors de la préparation des seringues de FDG : mesures au moment du prélèvement et au contact des seringues (Tableau V);
- Lors de l'injection du FDG aux patients : mesures au moment de l'injection au contact des patients injectés, et des mesures derrière le paravent plombé (Tableau V);
- Lors de la déperfusion des patients, réalisée 1heure+/- 15 minutes après l'injection : mesures à 1m des patients (Tableau V);
- Lors du positionnement du patient sur la table d'examen PET (installation): mesures au contact des patients et derrière le paravent plombé (Tableau V);
- Lors de la sortie du service (libération) : mesure à 1 mètre des patients (Tableau VI);
- Mesures des débits de doses au moment de la libération des patients injectés pour scintigraphies osseuses (30patients injectés par 20mCi de MDP-Tc99m) dans les mêmes conditions que ceux des mesures réalisées pour les patients injectés par du ¹⁸ FDG (Tableau VI).

Tableau V : Débits de dose mesurés (en $\mu\text{Sv/h}$).

Poste	Opérations	Débit de dose					Temps de manipulation				
		$(\mu\text{Sv/h})$					(S)				
		P1	P2	P3	P4	P5	P1	P2	P3	P4	P5
Salle de préparation	Protège flacon	166	107	376	246	380	65	59	47	55	70
	Prélèvement	283	346	418	394	403					
	Au contact de la Dose	414	390	127	201	389					
	A distance de 1 m	16	43	6	40	22					
Salle d'injection	Mesure au contact du patient	80	78	21	13	40	46	48	60	45	42
	Injection derrière la vitre plombée de la console	29	10	9,6	6,2	12,3					
	Après injection de FDG à distance de 1m	11,5	12,3	13,5	12,7	10,2					
Salle d'examen	Au contact du patient	109	88	137	78	102	103	175	135	161	186
	Dernière la vitre plombée de la console	19	11	14,6	18	10					

Suite Tableau V

Poste	Opérations	Débit de dose					Temps de manipulation				
		(μSv/h)					(S)				
		P ₆	P ₇	P ₈	P ₉	P ₁₀	P ₆	P ₇	P ₈	P ₉	P ₁₀
Salle de préparation	Protège flacon	346	210	167	135	125	73	69	63	107	83
	Prélèvement	403	366	308	392	388					
	Au contact de la Dose	389	340	400	262	195					
	A distance de 1 m	12	69	30	15,8	10,1					
Salle d'injection	Mesure au contact du patient	16	110	24	83	76	46	51	45	45	43
	Injection dernière la vitre plombée de la console	13	11,5	13,1	16,2	8,9					
	Après injection de FDG à distance de 1m	11,2	11	8,5	11,5	16,2					
Salle d'examen	Au contact du patient	74,6	68	38	115	101	186	99	152	193	161
	Dernière la vitre plombée	11,3	11	3,9	15,8	6,21					

Suite Tableau V

Poste	Opérations	Débit de dose					Temps de manipulation				
		(μSv/h)					(S)				
		P ₁₁	P ₁₂	P ₁₃	P ₁₄	P ₁₅	P ₁₁	P ₁₂	P ₁₃	P ₁₄	P ₁₅
Salle de préparation	Protège flacon	122	228	213	228	195	56	85	79	64	53
	Prélèvement	362	308	329	310	365					
	Au contact de la Dose	59	228	320	202	216					
	A distance de 1 m	15,8	8,5	9,6	11,2	12,7					
Salle d'injection	Mesure au contact du patient	83	110	38	101	61	36	46	49	43	45
	Injection dernière la vitre plombée de la console	12,7	12,5	10,2	12,5	14,1					
	Après injection de FDG à distance de 1m	12,5	16,8	11,7	12,5	11,3					
Salle d'examen	Au contact du patient	162	121	83	117	101	185	105	163	134	176
	Dernière la vitre plombée	5,8	10,8	6,28	8,7	5,58					

Suite Tableau V

Poste	Opérations	Débit de dose					Temps de manipulation				
		(μSv/h)					(S)				
		P ₁₆	P ₁₇	P ₁₈	P ₁₉	P ₂₀	P ₁₆	P ₁₇	P ₁₈	P ₁₉	P ₂₀
Salle de préparation	Protège flacon	215	195	160	140	218	91	62	73	45	59
	Prélèvement	350	317	301	220	369					
	Au contact de la Dose	264	241	212	200	216					
	A distance de 1 m	19,5	10	9	9,5	6,4					
Salle d'injection	Mesure au contact du patient	77,5	48	56	63	64	46	49	56	51	45
	Injection dernière la vitre plombée de la console	20,1	19,9	10,4	15,1	10,8					
	Après injection de FDG à distance de 1m	9,9	14,4	6,27	5,2	7,8					
Salle d'examen	Au contact du patient	78	87,5	106	103	133	152	163	186	172	105
	Dernière la vitre plombée	9,8	8,1	1,68	3	5,1					

Suite Tableau V

Poste	Opérations	Débit de dose					Temps de manipulation				
		(μSv/h)					(S)				
		P ₂₁	P ₂₂	P ₂₃	P ₂₄	P ₂₅	P ₂₁	P ₂₂	P ₂₃	P ₂₄	P ₂₅
Salle de préparation	Protège flacon	201	200	125	112	213	79	41	67	55	53
	Prélèvement	335	339	344	370	357					
	Au contact de la Dose	225	185	99	103	230					
	A distance de 1 m	8,3	6,7	7,1	8,5	3,4					
Salle d'injection	Mesure au contact du patient	112	67	101	135	98	41	39	45	46	48
	Injection dernière la vitre plombée de la console	9,5	12,5	20	12	12,6					
	Après injection de FDG à distance de 1m	6,2	6,9	12,9	9,7	9,4					
Salle d'examen	Au contact du patient	127	139	113	78	78	159	93	165	175	95
	Dernière la vitre plombée	5,4	7,8	8,6	5,6	5,6					

Suite Tableau V

Poste	Opérations	Débit de dose ($\mu\text{Sv/h}$)					Temps de manipulation (S)				
		P ₂₆	P ₂₇	P ₂₈	P ₂₉	P ₃₀	P ₂₆	P ₂₇	P ₂₈	P ₂₉	P ₃₀
Salle de préparation	Protège flacon	212	201	231	289	199	59	78	101	56	69
	Prélèvement	350	340	316	324	342					
	Au contact de la Dose	125	201	206	140	160					
	A distance de 1 m	6,9	5,8	4,9	10,5	4,4					
Salle d'injection	Mesure au contact du patient	56	81	75	88	137	45	52	56	43	45
	Injection dernière la vitre plombée de la console	7,5	8,5	10,9	8,4	12,5					
	Après injection de FDG à distance de 1m	9,5	5,6	12,3	13,5	14,1					
Salle d'examen	Au contact du patient	103	112	77	127	85	185	127	166	92	164
	Dernière la vitre plombée de la console	7,4	5,9	5,6	5,3	10,5					

Tableau VI: Débits de doses mesurés pour les patients injectés au FDG et au MDP-Tc99m (en µSv/h).

	Libération des patients injectés au ¹⁸ FDG.			Libération des patients injectés au MDP-Tc99m			
P1	5,6	P16	2,12	P1	7,2	P16	8,1
P2	8,4	P17	9,1	P2	9,2	P17	6,7
P3	11,6	P18	10,8	P3	13,4	P18	10,1
P4	17,7	P19	12,8	P4	15,6	P19	11
P5	12,2	P20	10,5	P5	5,14	P20	12,3
P6	7,6	P21	13,9	P6	11	P21	9,3
P7	6,5	P22	11,9	P7	6,7	P22	8,7
P8	4,3	P23	10,3	P8	10,3	P23	9,1
P9	10,6	P24	10,1	P9	7,9	P24	10,1
P10	9,5	P25	13,5	P10	10,1	P25	12,1
P11	6,7	P26	11,5	P11	11,2	P26	8,5
P12	10,9	P27	7,8	P12	12,5	P27	9,4
P13	9,1	P28	10,4	P13	11,5	P28	
P14	10,7	P29	7,3	P14	10,1	P29	9,2
P15	8,5	P30	10,4	P15	6,7	P30	9,6
Moyenne	9,83			9,69			

b. Appareillage de mesure:

Les mesures ont été réalisées à l'aide d'un détecteur radiamètre victoreen[®] modèle 190N, équipé d'une sonde de détection avec câble de plus d'un mètre (Figure 48) .



Figure 48 : Radiamètre de mesure victoreen[®] 190N (l'HMIMV –Rabat).

c. Résultats

❖ Sur un total de 30 patients, tous âges et sexes confondus, des mesures ont pu être effectuées entre 01 Avril 2014 et 30 Avril 2014. L'activité moyenne des 30 seringues préparées était de 261,375 MBq. Les résultats obtenus sont résumés au niveau du tableau n° V.

❖ La distribution des doses par rapport au poste de travail est résumée sur diagramme 49, exprimant des débits de doses mensuels exprimés en μSv .

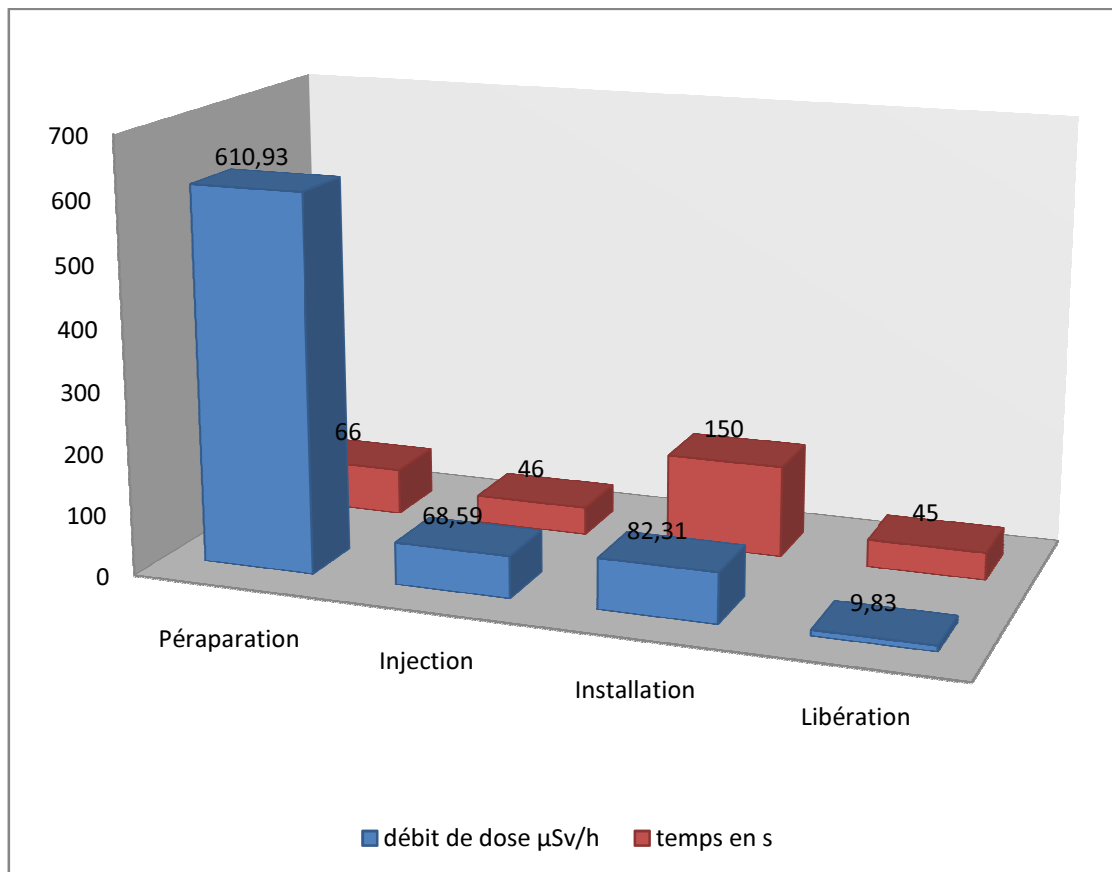


Figure 49 : Estimation du débit de dose moyen (en $\mu\text{SV/h}$) et du temps de manipulation en (s) pour chaque poste de travail.

L'analyse de ce diagramme montre bien que les débits de doses mesurés sont beaucoup plus importants au niveau du poste de préparation et minimaux au moment de la libération des patients ne dépassant pas les 10 $\mu\text{Sv}/\text{mois}$.

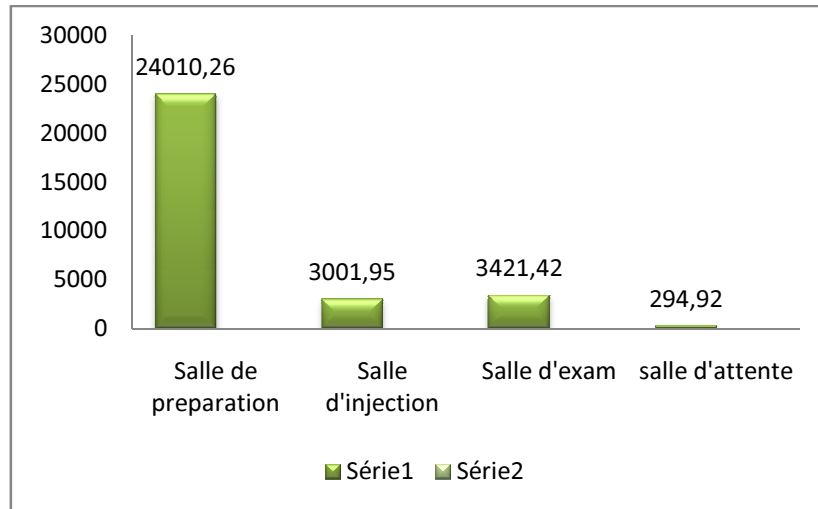


Figure 50 : Répartition de l'exposition par poste de travail ($\mu\text{Sv}/\text{mois}$).

❖ Débit de dose en fonction de la distance :

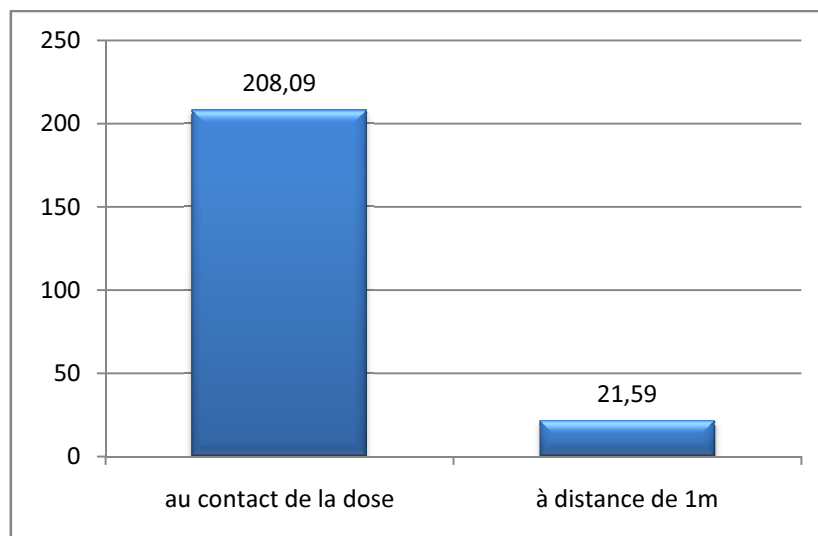


Figure 51 : Débit de dose en fonction de la distance (en $\mu\text{Sv}/\text{h}$)

Les radiopharmaceutiques de la production à l'injection aux patients : L'exemple du ¹⁸ FDG

↪ Au contact de la seringue chargée en FDG, la dose reçue en un mois au niveau des doigts et des mains atteint 208 μSv . Par contre, on remarque que lorsque le manipulateur s'éloigne de la source de 1m, le débit de dose chute de 1/10 (diagramme 51).

↪ Mesures derrière les paravents plombés au cours de l'injection et du positionnement des patients sur la table d'examen.

Le travail derrière les écrans plombés réduit les débits de doses au 1/5 comme il est constaté sur le diagramme 52.

❖ Au moment de la libération des patients après examen TEP-FDG :

Les débits de doses mesurés pour les patients injectés au FDG comparés à ceux mesurés pour les patients injectés par du MDP-Tc99m ne montrent pas de différence significative : les débits de doses sont quasi-identiques.

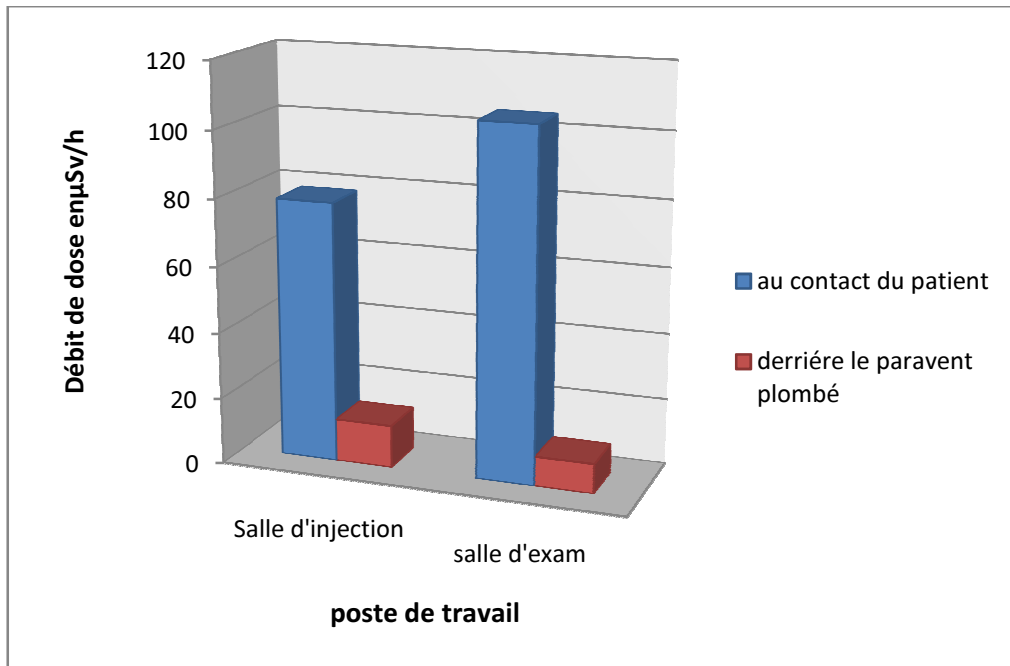


Figure 52 : Estimation des débits doses avec et sans paravent (en µSv/h)

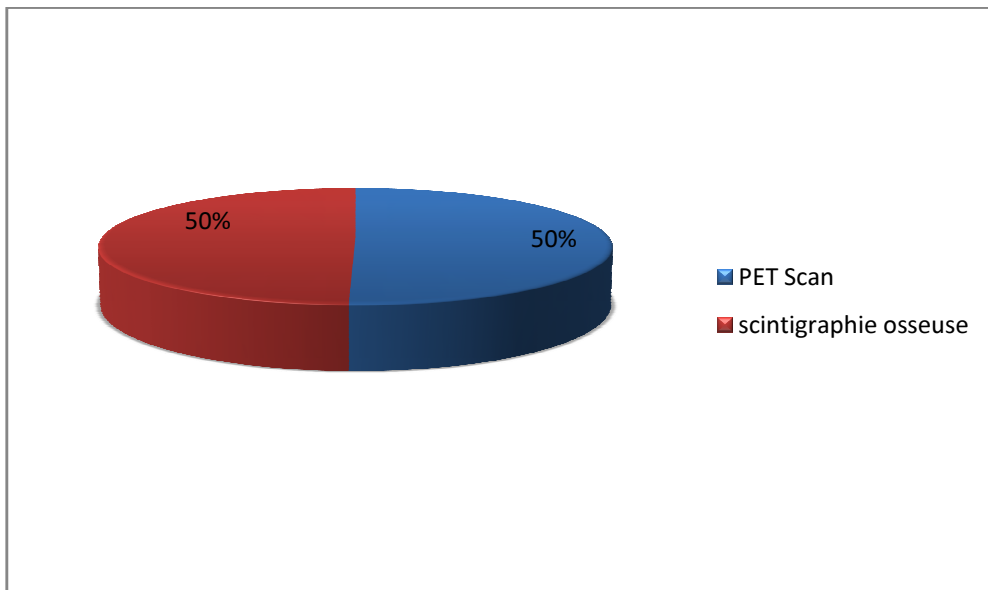


Figure 53: Moyenne de débit de dose après libération des patients injectés par du FDG et des patients injectés par du MDP-Tc99m(en µSv/h).

4. Gestion des déchets du ¹⁸FDG [107]

Les modalités de collecte, de tri, d'entreposage et d'élimination des déchets et effluents radioactifs produits par l'unité PET-FDG du service de médecine nucléaire de l'HMIMV suivent les procédures en vigueur fixées par les instances internationales, notamment l'agence internationale de l'énergie atomique (AIEA). Elles s'effectuent conformément aux dispositions précisées relatives à la gestion des déchets d'activités de soins contaminés par des radionucléides.

Un des avantages du ¹⁸FDG, est sa période radioactive courte de 2 heures qui permet de gérer les déchets dans les 24 heures qui suivent l'utilisation de sources de ¹⁸FDG (en 24 heures les déchets perdent 95% de leur activité et pourront alors être éliminés comme déchets conventionnels une fois ce délai dépassé).

Les urines radioactives des patients injectés, collectées dans une cuve de décroissance bien protégée et balisée, sont éliminées une fois la cuve atteint un niveau de remplissage suffisant. Quant aux déchets solides, faits de seringues contaminées, de tubulures utilisées dans l'injection du ¹⁸FDG, cotons et flacons contaminés, des poubelles plombées destinées aux déchets hautes énergies sont mises à disposition dans les boxes d'injection et au laboratoire chaud pour leur collecte. Ils sont gardés dans ces poubelles pendant une semaine minimum avant leur rejet sous forme de déchets conventionnels. Il est bien sûr suffisant de les garder seulement pendant 24 heures mais pour des raisons d'économies de sacs de collecte et dans un souci de réduction de volume de matières destinées au broyage, il a été préféré de le faire après une ou deux semaines.

III. DISCUSSION

Le radio fluor 18 est un élément chimique très réactif appartenant à la famille des halogènes. Il est produit au moyen d'un cyclotron situé à proximité des lieux d'utilisation. Les réactions de production du fluor-18 sont multiples. La réaction nucléaire la plus utilisée est le bombardement d'une cible d'eau enrichie en oxygène 18 par des protons d'énergie supérieure à 16 MeV. Elle aboutie à la production de l'ion fluorure en solution dans l'eau enrichie récupérée après piégeage sur résine.

Le fluor-18 est utilisé en médecine nucléaire sous différentes formes. Lorsqu'il est transporté dans le sang sous forme libre, il se dépose au niveau des os où il disparaît rapidement par décroissance radioactive. Lorsqu'il est fixé sur une molécule d'intérêt biologique (vecteur), c'est la molécule transporteuse qui détermine son comportement biocinétique. Ainsi, une fois ce radioélément est incorporé à une molécule de glucose, il permet de suivre à la trace son métabolisme normal et se concentre ainsi au niveau des sites avides de métabolites nécessaires à la production d'énergie.

A l'heure actuelle, le FDG représente pour l'imagerie positonique ce que représente le Technétium 99m pour l'imagerie scintigraphique classique. Il est considéré comme le radiopharmaceutique le plus important et le plus utilisé en imagerie TEP à travers le monde. L'estimation de la fréquence d'utilisation des autres radiopharmaceutiques utilisés en TEP ne dépasse pas les 5 à 10%. Le FDG représentait à lui seul près de 200 utilisations par semaine sur l'ensemble des cyclotrons européens en 1995 [107]. En France, le développement de cette nouvelle technique d'imagerie fonctionnelle en oncologie de routine date du début des années 2000 avec l'installation progressive de systèmes hybrides TEP/Scanner et de cyclotrons de faible énergie pour la production de fluor 18 et sa distribution locale, dans un périmètre maximal de 250 km (du fait de la courte période physique du fluor 18 de 110 minutes). Au Maroc, l'apparition de ce radiopharmaceutique dans le marché date de 2011, et représente actuellement le seul radiopharmaceutique produit dans les 2 cyclotrons du pays, servant au total 2 centres publics dont celui de l'HMIMV et 3 centres privés, tous équipés de

caméra TEP/Scanner hybrides permettant de fusionner les images fonctionnelles de la TEP et les images anatomiques du scanner pour un diagnostic optimal. Ceci dans l'attente d'une extension qui, à notre avis, devrait être rapide pour répondre à la demande croissante des cliniciens, en particulier dans le domaine de l'oncologie.

En médecine nucléaire, l'utilisation récente de l'imagerie TEP est rendue possible grâce, d'une part à la facilité d'accès à sa production dans des cyclotrons médicaux modernes, de manipulation plus aisée, associée aux propriétés physiques et chimiques convenables du F-18 (demi-vie physique de 2h relativement longue, par rapport à la majorité des isotopes émetteurs de positons comme l'oxygène 15 ou le carbone 13 de demi-vie très courtes de l'ordre de quelques minutes), permettant d'envisager son utilisation hors de son domaine d'origine dans l'intervalle d'une demi-vie ; et d'autres part, aux développements sans précédents qu'ont connu les systèmes de détection scintigraphiques hybrides quant à leur couplage à des moyens de repérage anatomique (TDM, IRM), aux développements de cristaux détecteurs plus sensibles (BGO, LSO, LYSO contre NaI précédemment) et à la mise au point de systèmes de traitement d'images permettant des études 3D, des corrections d'atténuation et de mouvements et finalement de contourage précis des sites tumoraux actifs pour radiothérapie.

Parallèlement à ces développements gigantesques, des mesures visant la rapidité d'exécution des gestes et la minimisation des expositions sont instaurées au niveau des sites de production du FDG et aux différents maillons de la chaîne de distribution du radiopharmaceutique. Ainsi, pour pallier aux contraintes de temps, le radiochimiste veille à la rapidité d'exécution des synthèses, avec si possible l'introduction de l'isotope en dernier lieu pour minimiser le temps de synthèse, et aussi sur la production et l'utilisation de grandes quantités de radioactivité pour compenser la décroissance et les rendements de synthèse. Des moyens de transport appropriés (véhicules, autoroutes, avions,..) sont mis en œuvre pour des distributions à grandes distances, ce qui joue un rôle important dans la réduction des coûts. Par exemple, l'axe Rabat-Casablanca est doté d'un capital autoroutier de qualité, permettant

la fourniture d'activités élevées en FDG dans des temps raisonnables et à la livraison à plusieurs centres pendant le même voyage (pour un même voyage à Rabat, des activités de l'ordre de 3 GBq de FDG sur flacons multi doses ont été fournies par le cyclotron Cyclopharma au seul service de médecine nucléaire de l'HMIMV à 08 heures du matin, permettant l'exécution de plus de 5 à 6 examens/jour). Les doses sont bien sur préparées en fonction des demandes du service et des activités de FDG beaucoup plus élevées peuvent être servies, question seulement d'autorisations.

A la livraison des colis, tous les flacons et les notes fournis subissent obligatoirement un contrôle systématique au laboratoire chaud avant l'exécution des opérations de mesures et d'injections des doses aux patients ; ce qui a pu être constaté au service de médecine nucléaire de l'HMIMV lors de notre étude.

A première vue, il se dégage un intérêt particulier accordé à l'imagerie TEP au service de médecine nucléaire de l'HMIMV. Cet intérêt trouve certainement son explication dans l'apport indéniable qu'il permet tant dans le volet diagnostique que dans le suivi thérapeutique de diverses pathologies. Ainsi, il a été constaté et prouvé que la TEP-FDG est plus sensible et spécifique que d'autres techniques d'imagerie dans le bilan d'extension initial et de surveillance des lymphomes malins avides de FDG ainsi que dans de nombreuses situations, notamment lors de la prise en charge des cancers broncho-pulmonaires, coliques, mammaires, utérins, ORL, et dans bien d'autres variétés tumorales. La TEP au FDG apporte souvent des informations additionnelles et complémentaires de celles de l'imagerie conventionnelle (échographie, scanner, IRM) avec un impact important sur la décision thérapeutique. Ainsi, le FDG permet par exemple de changer complètement l'attitude thérapeutique de tumeurs bronchiques jugées chirurgicales sur les données morphologiques en objectivant des foyers ganglionnaires supplémentaires ou métastatique, évitant aux patients une chirurgie lourde et inutile. Inversement, des cas de down staging au FDG peuvent faire bénéficier aux patients une prise en charge curative et bénéfique. Lors du suivi thérapeutique de lymphomes malins, la TEP-FDG permet de juger l'efficacité thérapeutique, justifiant la poursuite du traitement

initialement instauré en cas de diminution de la fixation au niveau des foyers pathologiques ou au contraire son changement en cas de progression ou de stabilité des foyers fixants. En fin de traitement, la situation clinique la plus rencontrée est celle d'une masse résiduelle de tumeur maligne traitée, vis-à-vis de laquelle l'imagerie conventionnelle n'est pas concluante, montrant la persistance anormale de la masse sans pouvoir préciser s'il s'agit d'une tumeur encore active nécessitant alors la poursuite du traitement ou d'une masse fibreuse inactive témoignant de l'efficacité de la thérapeutique. La TEP au FDG est également utilisée pour caractériser la nature maligne ou bénigne des nodules pulmonaires ou pour rechercher la tumeur primitive face à une adénopathie cervicale par exemple.

L'intérêt accordé cette dernière décennie au 18-FDG et son utilisation étendue dans les services de médecine nucléaire à travers le monde ont fait de ce radiopharmaceutique le radio traceur oncologique par excellence.

Face à tous les avantages du FDG, son utilisation n'est cependant pas dénuée de limites et de contraintes, comprenant des faux positifs et des faux négatifs et une radio exposition non négligeable du personnel, que tout médecin nucléaire doit connaître. L'utilisation de ce type de radiopharmaceutique dans des services de médecine nucléaire obéit à des règles strictes de radioprotection imposant une préparation adéquate des locaux où seront manipulées les doses de FDG, notamment le laboratoire chaud de préparation des doses, les boîtes d'injection du radio traceur, la salle d'examen TEP et les locaux destinés aux déchets radioactifs. A ce sujet, le service de médecine nucléaire de l'HMIMV dispose depuis novembre 2011 de moyens (locaux, matériel de manipulation, personnel) indispensables pour réaliser ce genre d'examens. Son activité initialement faible et limitée uniquement à la pathologie cancéreuse, raison de s'adapter à cette nouvelle technique, s'est rapidement élargie dépassant parfois les 10 examens par semaine et intéressant de plus en plus des pathologies variées, vascularités en particulier. L'évolution dans le sens de la diversification des examens et de l'augmentation du nombre d'examens serait possible par la réduction des activités FDG administrées aux patients en fonction de leurs poids. Cette réduction faite d'un facteur 3 en

l'espace de 10 ans (3,5MBq/Kg contre 10MBq/Kg jusqu'en 2005) évoluerait certainement vers des activités beaucoup plus faibles par le développement de système de détection plus performants tant sur le plan sensibilité que sur le plan repérage du site d'annihilation (utilisation du procédé temps de vol (TOF) par exemple), ce qui réduirait considérablement les couts dosimétriques au personnel manipulateur.

Dans le service de médecine nucléaire de l'HMIMV, en plus des moyens de radioprotection classiques, il existe un injecteur automatique de FDG, permettant une radio exposition moindre du personnel infirmier avec néanmoins quelques difficultés de manipulation de l'appareil qu'il convient de dépasser dans les jours ou mois à venir. Les mesures de radioprotection envisagées au service sont strictes visant la minimisation des doses reçues par le personnel manipulateur et par l'entourage du patient. Pour le personnel, toutes les manipulations sont strictement protégées par des moyens appropriés (protège seringue en tungstène haute énergie, boîtier plombé adapté aux hautes énergie, poubelles plombées pour récupération des déchets solides, toilettes spéciales avec raccordements à une cuve de stockage pour décroissance des urines radioactives, placée à l'extérieur du service, bien protégée et réglementairement signalée,...). Le personnel est à chaque fois averti et rappelé par les médecins du service de rester le minimum possible aux cotés des patients injectés : la surveillance de ces patients se fait par caméras placés au niveau des boxes d'injection et au niveau de la salle d'examen TEP.

Pour juger l'efficacité du circuit et les moyens mis à disposition pour se protéger contre les rayonnements émis par le FDG, notre étude dosimétrique réalisée lors de ce travail a été entreprise de manière à vérifier toutes les étapes où le FDG se trouve manipulé. Des mesures de débits d'exposition ont été réalisées au contact des flacons, des doses dans les protèges seringues, à un mètre des patients injectés ou placés sous caméra TEP, et à un mètre des patients au moment de quitter le service. Bien sur, pour chaque patient il est expliqué de ne pas s'approcher des enfants en bas âge et des femmes enceintes pendant les 8 à 12 heures après l'injection du FDG. En fin, à titre comparatif, des mesures de débit de doses ont été

réalisées lors de manipulation d'activités de technétium 99m-MDP pour des patients candidats à des scintigraphies osseuses.

Les résultats obtenus sont encourageants et comparables à ceux obtenus dans d'autres services (Tableau VII). En prenant le cas du centre TEP-Nice [108], les valeurs sont plus supérieures au niveau de la préparation surtout l'étape du prélèvement mais identiques pour celles obtenues au CHU Dupuytren [109]. On peut constater que les résultats obtenus lors de la phase d'injection et de l'installation sont proches et l'analyse des résultats obtenus par poste de travail a permis de repérer un poste significativement plus irradiant que les autres postes ; il s'agit du poste de préparation des seringues chargées de FDG, pour lequel le niveau de dose élevé n'a rien de surprenant compte-tenu du temps nécessaire pour l'opération de charge et de mesure de l'activité dans la seringue, mais, ce poste mérite de nous une attention particulière dans le sens d'une incitation du personnel à s'entraîner davantage, de façon à charger beaucoup plus rapidement les seringues avec des solutions froides.

D'un autre côté, sur la base d'une estimation de la dose reçue dans ce poste, considérant la réalisation de 4 examens par jour à raison de 2 jours par semaine, la dose annuelle au niveau des mains serait d'environ 338 mSv/11 mois, largement au dessous des limites de doses annuelles réglementaires de 500mSv/an (Tableau VIII).

En pratique, une organisation au sein du service par rotation du personnel au niveau des différents postes de travail assurerait certainement une réduction très importante des doses annuelles reçues par chaque manipulateur. Notre étude montre que l'emplacement à un mètre d'une source de FDG réduit le débit de dose de 1/10 par rapport à l'emplacement à proximité de la source, et que l'emplacement derrière les écrans plombés fait diminuer le débit de dose de 1/5 par rapport à l'exposition direct devant la source de FDG. Ce constat corrobore les données de la littérature et nous incite à l'utilisation fréquente des écrans pour se protéger contre les rayonnements ionisants et surtout de réduire le plus possible le temps d'exposition aux sources de FDG.

En médecine nucléaire, il est aussi nécessaire de se souvenir que le patient devient une source irradiante après libération. Il convient donc de vérifier que l'émission à partir du patient est devenue faible ou négligeable. Les mesures des débits de doses pour les patients injectés par du FDG et pour ceux injectés par du Tc99m-MDP a permis de constater leur quasi-égalité, ce qui n'est pas très différents des données obtenues dans la littérature (Tableau VIII) , fait rassurant pour le personnel qui manipule le Tc99m depuis une douzaine d'années.

A la fin de ce travail, nous saisissons l'occasion pour rappeler l'importance sans égale qu'aurait l'imagerie TEP dans les années à venir. L'avènement de nouveaux radio isotopes émetteurs de positons comme l'iode 124 (ANNEXE IV), d'intérêt croissant en pathologie thyroïdienne ou ceux issus de générateurs comme le gallium 68, la synthèse de molécules radio marquées d'intérêt biologiques à l'image de la méthionine et de l'acétate marquées au carbone 11, et la pénurie ressentie dans la production du technétium 99m sont autant de facteurs qui laissent penser que cette nouvelle technique verrait des jours florissants.

Tableau VII : Dose moyenne/ examen / technicien (en μSv) [44].

En μSv	Laboratoire chaud	Injection	Surveillance	Examen
Etude CHIESA(1997)	8.5 ± 2.2	9.5 ± 4		2.2 ± 1.7
Etude LAFFONT (Nantes-2000)	2.3 ± 1.3	5 ± 3.4		2.8 ± 1.5
Val de Grâce (2003)	0.3 ± 0.1	2.8 ± 1.8		1.7 ± 1.5
CHU Grenoble (2004)	5.61 ± 2.49	2.26 ± 1.24	1.16 ± 0.56	2.14 ± 1.21
Institut P. Calmette (Marseille-2005)	1.095		1.541	1.617
CHU Lyon Sud (2005)		6.45		
CHU Montpellier (2005)	0.6 ± 0.17	0.57 ± 0.32	0.52 ± 0.31	1.55 ± 0.38
Institut Curie (Paris-2006)		0.49 ± 0.2		0.32 ± 0.31
HMIMV (Rabat-2014)	11,20	0,87		3,42

Tableau VIII : Limites annuelles d'exposition pour les travailleurs (CIPR 1997).

	Dose efficace corps entier	Dose équivalente tissu, organe
<u>Adultes</u>		
Dose efficace corps entier	20 mSv	
Mains, avant-bras, pieds, chevilles		500 mSv
Peau		500 mSv
Cristallin		150 mSv

Tableau IX : Débits de doses calculés pour différents radionucléides, pour différentes distances et pour différentes activités.

Radionucléide	Activité (MBq)	à 30 cm à 100 cm	
		(μSv.h ⁻¹)	
¹⁸ F	400	270	45
⁶⁷ Ga	150	19	3
^{99m} Tc	1000	121	21
¹¹¹ In	200	67	12
¹³¹ I	3700	1020	175



Le Fluor-18 associé au 2-désoxy-D-glucose est devenu actuellement le deuxième isotope le plus utilisé dans le monde après le Technétium 99m. Cette place est rendu possible grâce à la proximité de la production, par la mise en place de cyclotrons médicaux dans différents pays, notamment au Maroc, aux caractéristiques physiques et biochimiques favorables du radiopharmaceutique et finalement au fort impact diagnostique du TEP-FDG sur la stratégie thérapeutique de nombreuses pathologies. Notre recherche concernant ce radiopharmaceutique s'est intéressée dans un premier temps aux différentes étapes de sa production dans l'unité cyclotron de la société Cyclopharma, insistant en particulier sur celles concernant le contrôle de qualité du produit qui se doit rigoureux et sans faille, et dans un deuxième temps, à son application clinique et à son cout dosimétrique. Notre travail nous a permis d'approcher les moyens mis en œuvre pour son utilisation clinique, de s'arrêter sur les pathologies le plus fréquemment concernées par les examens TEP au ¹⁸FDG, en particulier les lymphomes malins, les cancers pulmonaires, mammaires et ceux digestifs, et de mesurer des débits de doses à différentes étapes de la réalisation de l'examen, conduisant finalement à des conclusions rassurantes pour le personnel manipulateur.

Il reste à préciser finalement que si l'utilisation du TEP développée autour du ¹⁸FDG concerne à l'heure actuelle un nombre relativement limité de patients cancéreux (pour des raisons de disponibilité de l'appareillage de détection, de cout élevé de l'examen,...), il est à prévoir pour l'avenir des évolutions autour de traceurs fluorés et une extension vers d'autres pathologies, notamment la cardiologie et la neurologie. Il importe seulement de clarifier et de définir les règles de radioprotection et les protocoles d'examens qui devront s'appliquer en présence d'autres radionucléides qui pourraient devenir disponibles à moyen terme.



RESUME

Titre : Les radiopharmaceutiques de la production à l'injection aux patients: l'exemple du ¹⁸FDG

Auteur : ELHORMAOUI Majdouline

Mots clés : ¹⁸FDG, Production industrielle, Tomographie par émission de positons, Dosimétrie.

Le 2-[¹⁸F] Fluoro-2-désoxy-D-glucose (¹⁸FDG) est actuellement le radiopharmaceutique de choix en imagerie de tomographie par émission de positons associée au scanner X (TEP-TDM). Il permet l'étude morpho-fonctionnelle de pathologies diverses, notamment celles oncologiques. Sa production industrielle doit suivre les concepts de bonnes pratiques de fabrication des radiopharmaceutiques, avec des particularités liées à sa nature et à son utilisation.

Notre travail s'est fixé l'objectif d'apporter des éclaircissements sur le circuit de production industrielle du ¹⁸FDG au niveau de la société Cyclopharma à Casablanca et sur sa manipulation au niveau du service de médecine nucléaire de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V (HMIMV). Il s'est soldé, finalement, par une étude des débits de doses reçus par les manipulateurs du ¹⁸FDG avec des résultats très encourageants et comparables à ceux de la littérature.

Finalement, notre travail constitue pour nous une occasion pour rappeler l'importance du ¹⁸FDG comme radiopharmaceutique principal de l'imagerie TEP-TDM et son apport dans les prises de décisions thérapeutiques particulièrement dans le domaine de l'oncologie.

ABSTRACT

Title: The radiopharmaceuticals from the production to the injection to patients
Example of ¹⁸ FDG.

Author: ELHORMAOUI Majdouline

Keywords: ¹⁸FDG, Industrial production, Positron emission tomography, Dosimetry.

The [18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose (18FDG) is currently the radiopharmaceutical of choice for imaging positron emission tomography combined with CT scan (PET-CT). It allows the morpho-functional study of various diseases, including cancer. Industrial production should follow the concepts of good manufacturing practices radiopharmaceuticals, with features related to its nature and its use.

Our work has set the objective to clarify the circuit of industrial production of 18FDG at the company Cyclopharma- Casablanca and it used at the nuclear medicine department of the military hospital instruction Mohammed V (HMIMV). It resulted, finally, in a study of dose rates received by 18FDG manipulators with very encouraging and comparable to literature results.

Finally, our work is an opportunity for us to remember the importance of the main radiopharmaceutical in PET -CT and its contribution to decision-making especially in the therapeutic area of oncology.

ملخص

العنوان : الأدوية الإشعاعية من الإنتاج إلى الحقن للمرض ¹⁸FDG

الكاتبة : الحرماوي مجدولين

كلمات البحث : ¹⁸FDG, الإنتاج الصناعي , التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني , قياس الجرعات.

يعتبر [F18] الفلوري-2-ديوكسي-D-الجليكوز(¹⁸FDG) حاليا المادة المشعة الأكثر استعمالا في التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني بالاشتراك مع الأشعة المقطعية (TEP-TDM). اذ يسمح بدراسة مورفو- وظيفية لأمراض مختلفة بما في ذلك السرطان. الإنتاج الصناعي يجب أن يتبع مفاهيم الممارسة الجيدة لتصنيع الأدوية الإشعاعية مع الأخذ بعين الاعتبار طبيعتها واستخدامها .

الهدف من هذا العمل هو اعطاء توضيح لدائرة الإنتاج الصناعي ل ¹⁸FDG بشركة Cyclopharma بالدار البيضاء و كيفية استخدامه بمصلحة الطب النووي للمستشفى العسكري محمد الخامس . أدى ذلك، في نهاية المطاف، لدراسة معدلات الجرعة المتلقية من طرف العاملين بالمصلحة حيث كانت النتائج مشجعة و قابلة للمقارنة مع نتائج اخرى.

أخيرا، هذا العمل مكننا من تذكر أهمية استخدام ¹⁸FDG في التصوير المقطعي و أهميته في إتخاذ قرار علاج الأورام.



ANNEXE I

SERVICE DE RADIOISOTOPES-MEDICINE NUCLEAIRE HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMMED V – RABAT

DEMANDE D'EXAMEN PET-FDG

Médecin prescripteur	Patient
Identité: _____	Nom: _____ Prénom: _____
Adresse: _____	Date de naissance: _____ Poids: _____ Taille: _____
Tél/Fax: _____	Adresse /tel : _____

Date de la demande : _____ **Date du dernier TEP réalisé:** _____
NB: examen nécessitant 2 à 3H d'immobilisation du patient, ne pas hésiter à prescrire des antalgiques à doses efficaces.

Indication de l'examen (vérifier l'absence de grossesse) <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Stadification<input type="checkbox"/> Masse résiduelle<input type="checkbox"/> Recherche de récidence<input type="checkbox"/> Surveillance efficacité thérapeutique<input type="checkbox"/> Elévation de marqueur tumoralLequel?: _____<input type="checkbox"/> Autres: _____	Localisation : <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Sein<input type="checkbox"/> Ovaire<input type="checkbox"/> Col utérin<input type="checkbox"/> Colon<input type="checkbox"/> Testicule<input type="checkbox"/> Hodgkin<input type="checkbox"/> Autres (à préciser): _____<input type="checkbox"/> ORL<input type="checkbox"/> Poumon<input type="checkbox"/> Oesophage<input type="checkbox"/> Canal anal<input type="checkbox"/> GIST<input type="checkbox"/> LNH
--	---

Histoire de la maladie : _____

Date du diagnostic :/...../..... **Histologie :** _____ **Stade TNM:** _____

Métastases: Oui / Non si oui localisation: _____

Antécédents: Infection: _____ maladie inflammatoire: _____

Autres: _____

Traitements antérieurs :

<input type="checkbox"/> Chirurgie	<input type="checkbox"/> Date de la dernière intervention: _____
<input type="checkbox"/> Chimiothérapie	<input type="checkbox"/> Date de la dernière cure: _____
<input type="checkbox"/> Radiothérapie	<input type="checkbox"/> Date de la dernière séance: _____
<input type="checkbox"/> Autres	<input type="checkbox"/> Préciser la date de la dernière prise: _____

prochaine cure: _____

Imagerie: TDM: _____ Dates: _____
IRM: _____
Autres : _____

Biologie : _____
(Merci de produire des copies des CR)

Glycémie à jeun : _____ **Patient diabétique : Oui / Non**

Contenance : Oui / Non (si non sondage impératif) **Type de diabète :** _____

Allaitement : Oui / Non

RDV fixé le : _____ **à** _____ **H (heure d'arrivée du patient dans le service)**

ANNEXE II

**Recommandations du comité scientifique pour la prescription d'examens
PET-Scanner au 18-FDG (Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de
Rabat : Février 2012)**

A. ONCOLOGIE:

1. Cancers gynécologiques:

a. Sein:

- Lors du bilan d'extension initial des tumeurs agressives (triple négatifs, T4 et/ou localement avancé).

- Lors du diagnostic des récurrences occultes (marqueurs tumoraux augmentés avec imagerie morphologique négative).

b. Col utérin:

- Lors du bilan initial d'extension ganglionnaire (> IB) couplé au bilan morphologique usuel (IRM, etc.).

c. Ovaire:

- Lors du diagnostic des récurrences occultes (marqueurs tumoraux augmentés avec imagerie morphologique négative).

2. Cancers de la sphère ORL:

- Lors du bilan initial pré-radiothérapie pour délimiter le volume cible et les atteintes ganglionnaires.

- Lors d'adénopathies cervicales isolées dont le cancer primitif est inconnu.

- Lors de la suspicion d'une récurrence tumorale avec bilan normal : imagerie et biopsies non contributives.

3. Cancers broncho-pulmonaires:

- Lors du bilan initial des cancers non à petites cellules non métastatiques à distance.

4. Cancers Digestifs:

a. Colorectaux :

- Lors du bilan initial préopératoire si présence de métastases hépatiques et pulmonaires résecables.

- Lors du diagnostic des récurrences occultes (marqueurs tumoraux augmentés avec imagerie morphologique négative).

b. Œsophage:

- Lors du bilan d'extension initial des cancers non métastatiques à distance.

c. Canal anal:

- Lors du bilan initial avant radiothérapie (ganglions inguinaux).

d. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST):

- Lors du bilan d'extension initial d'un GIST non métastatique à distance.

5. Les autres cancers et les autres indications seront discutés au cas par cas:

Notamment: les cancers du pancréas, de l'estomac, bili-pancréatiques, endocriniens (surrénaux et néoplasies endocriniennes multiples), les sarcomes des tissus mous, les mélanomes, les cancers du rein, les cancers de la vessie, les tumeurs du système nerveux central, etc.

B. HEMATOLOGIE:

Le TEP-Scan devra être réalisé à l'admission et à la fin du traitement pour tous les nouveaux patients présentant un lymphome non hodgkinien à grandes cellules B (moyenne de 40 à 60 nouveaux cas par an) et ceux avec une maladie de Hodgkin (moyenne de 20 nouveaux cas par an).

Quant à l'évaluation précoce, elle sera effectuée par les autres examens usuels (TDM, IRM, etc.).

NB : Lors du bilan d'extension initial des tumeurs agressives (triple négatifs, T4 et/ou localement avancé ; c'est par définition, stades III de l'AJCC/UICC, et pour certains auteurs toute tumeur de plus de 5 cm).

ANNEXE III

FICHE D'EXPLOITATION

- Débit de dose à la réception :
- Débit de dose du pot :

Date :

Opérations	Débit de dose (μ Sv/h)	Temps de manipulation (s)	Poste de travail	
	Patient N° : Sexe : Dose injectée :			
Protège flacon			<u>Salle de préparati- on</u>	Enceinte à ventilation
Prélèvement				
Au contact de la Dose				Air libre
A distance de 1 m				
Au contact du patient			<u>Salle d'injection</u>	
Injection derrière la vitre plombée de la console				
Après injection de FDG				

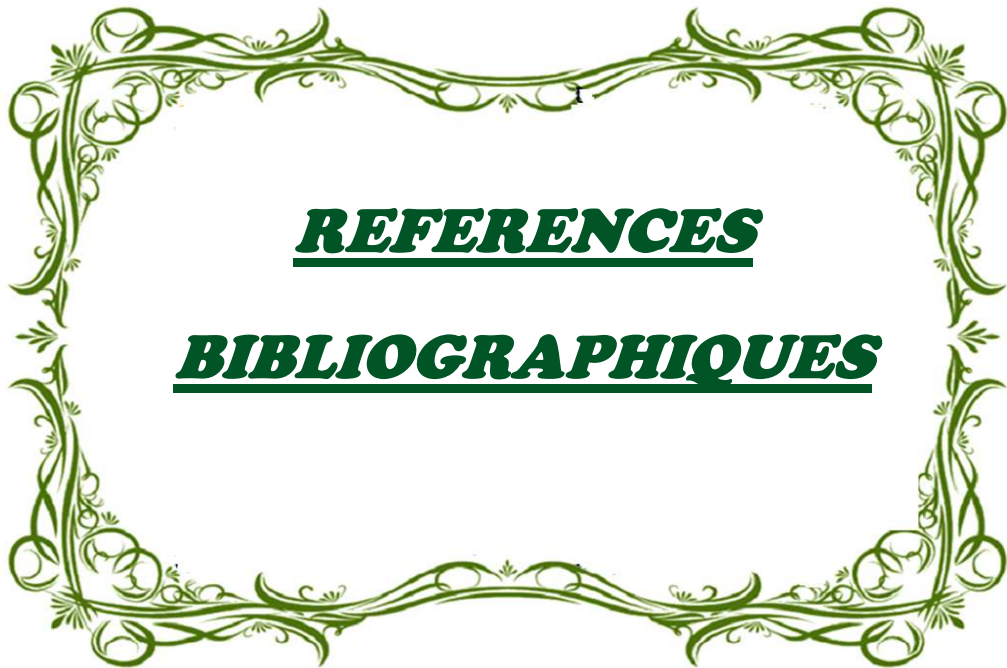
Les radiopharmaceutiques de la production à l'injection aux patients : L'exemple du ¹⁸FDG

à distance de 1m			
Au contact du patient			<u>Salle d'exam</u>
Derrière la vitre plombée de la console			
Débit de dose à la fin de l'exam (A 1m du patient) pour les patients injectés au ¹⁸ FDG et les patients injectés au technétium 99			<u>Salle d'attente</u>

ANNEXE IV

Récapitulatif des caractéristiques des principaux radionucléides utilisés ou susceptibles d'être utilisés dans les prochaines années.

Radionucléide	Période physique (heures)	Energie α , β , β' max (keV)	Emission gamma		Utilisation potentielle	Activité probable (MBq)
			(%)	(keV)		
Emetteurs β'						
Fluor-18	1,83	634	194	511	+++	350-600
Cuivre-64	12,7	578 - 653	36	511	+++	175-370
Iode-124	100,3	1532 - 2135	46 63	511 603	++	74-158
Yttrium-86	14,7	1221 - 1545 - 1988 - 3141	64 82	511 1077	++	185-370
Rubidium-82	0,02	730	42 62 84	511 555 777	++	1850
Fer-52	8,3	804 - 2633	305	511	+	
Emetteurs β						
Yttrium-90	64	2284	0	0	+++	1480-3700
Iode-131	192,7	606	82	365	+++	3700-11000
Cuivre-67	61,9	390	49	185	++	
Lutetium-177	161	497	11	208	++	3700-11000
Carbone-14	50 194 800	157	0		+	
Tritium	107 748	19	0		+	
Emetteurs α						
Bismuth-213	0,77	5869	28	440	++	3000
Astate-211	7,2	5870	12	79	+	370-740
Actinium-225	240	5830	1	100	+	
Radium-223	273,6	5871,3	14	269	+	



REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] . **B. Firestone** .Table of isotopes. Edité par Shirley V. Chez John Wiley & Sons, 1996; Vol. I, ISBN 0-471-14918-7.
- [2] . **O. Couturier, G. Jerusalem, J. N'Guyen, and R. Hustinx**. Sequential positron emission tomography using [¹⁸F] Fluorodésoxyglucose for monitoring response to chemotherapy in metastatic breast cancer. *Clinical Cancer Research*, 2006 ; 12(21) : 6437 –6443.
- [3] . www.inrs.fr (L'Institut National de Recherche et de Sécurité).
- [4] . **P. Tylski** . Caractérisation des tumeurs et de leur évolution en TEP/TDM au ¹⁸F-FDG, doctorat en sciences Physiques, UNIVERSITÉ PARIS-SUD XI, 2009.
- [5] . Médicaments radiopharmaceutiques : utilisation pratique, 2ème édition. 2005.
- [6] . **J. Aerts**. Composés radiopharmaceutiques marqués au fluor-18 utilisés en routine clinique : nouvelles méthodes de production et validation animale. Doctorat en Sciences Biomédicales et Pharmaceutiques, Université de liège novembre 2008.
- [7] . **D. Le Bars**. Tomographie par Emission de Positons : les possibilités de marquage au Fluor 18.Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique 2005 ; vol.29 - n°4 2005.
- [8] . **B. Hesse , N. Vinberg , A. K. Berthelsen , J. R. Ballinge** .Adverse events in nuclear medicine – cause for concern? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39:782–78
- [9] . Notice du produit : Fludésoxyglucose [¹⁸F]-IBA, solution injectable, AFSSAPS, 16 juillet 2003.
- [10] . Monographie du produit : FluGlucoScan® Injection ¹⁸F Fluorodésoxyglucose (18F-FDG) Alberta Health Services Numéro de contrôle de soumission : 129522 mai 2009.
- [11] . **R. Zimmermann** .La médecine nucléaire La radioactivité au service du diagnostic et de la thérapie ; EDP Sciences 2006.
- [12] . Annals of International Atomic Energy Agency, Cyclotron Produced Radionuclide's: Physical Characteristics and Production Methods, Technical Reports Series 2009. No. 468, IAEA, Vienna.

- [13] . **JS. Fowler, T. Ido.** Initial and subsequent approach for the synthesis of ¹⁸F-FDG. *Semin Nucl Med* **2002**; 32(1): 6-12.
- [14] . **T. Ido, C. N. Wan, V. Casella, J. S. Fowler, A. P. Wolf, M. Reivich, D. E. Kulh,** Labeled-2-deoxyglucose analogs. ¹⁸F labeled 2-deoxy-2-fluor-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and ¹⁴C 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **1978**; 14, 175-183.
- [15] . Pharmacopée européenne 7^{ème} édition : monographie particulière du FDG ; **2011**.
- [16] . Bonnes pratiques de fabrication **2012**. Lien : www.pharmacie.ma
- [17] . **J.L Wang, L. Maurer.** Positron emission tomography: Applications in drug discovery and drug development. *Curr. Top. Med. Chem* **2005**; 5 (23): 1053-1075.
- [18] . **I. Gardin** .Recommandations en médecine nucléaire pour la radioprotection des populations. Dossier : La Radioprotection des patients **2006** ;83-5.
- [19] . **P. J. Pichler, H. F. Wehrl et M. S. Judenhofer,** .Latest advances in molecular imaging instrumentation .*J Nucl Med* **2008**;vol. 49, no Suppl 2, p. 5-23.
- [20] . **J.A.Maisonobe** .Caractérisation des tumeurs et de leur évolution en TEP/TDM au ¹⁸F-FDG pour le suivi thérapeutique, université paris-sud thèse de doctorat, Spécialité : Physique ,**2012**; Page 18.
- [21] . **S.Tomei** .Détection automatique de fixations radioactives dans les images TEP oncologiques, L'Institut National des Sciences Appliquées de Lyon, **2009**, n°0119.
- [22] . **J. Tafani, J. Monteil, M. Balard, I. Quelven** .les médicaments radiopharmaceutiques fluorés. **2005** ; Volume n°4, page 46-55.
- [23] . **O. Warburg.** The metabolism of tumors. In: Smith RR, Ed. New York; **1931**; p 129.
- [24] . **K. Wienhard.** Measurement of glucose consumption using [¹⁸F] fluorodésoxyglucose. *Methods*, **2002**; 27(3): p. 218-225.
- [25] . **S.Lavielle** .Synthèse de molécules fluorées pour le développement d'un nouvel outil de nano imagerie. Application a l'imagerie de l'angiogenèse pathologique. Ecole

doctorale des sciences chimiques, l'université bordeaux I, Décembre **2009** ; N° d'ordre : 3934 Page 52-55.

- [26] . **J-P Muratet, J-Y Herry, J-C Artus.** Tomographie par émission de positons (TEP) et [F-18]-fluorodésoxyglucose (FDG) en cancérologie. Bulletin du Cancer. **1998** ;Volume 85, Numéro 11, 935-50.
- [27] . **T.S Su et al.,** Elevation of facilitated glucose-transporter messenger RNA in human hepatocellular carcinoma. Hepatology, **1990**;11(1): p. 118-22.
- [28] . **C.J.Hoekstra , I. Paglianiti, O.S. Hoekstra, E.F. Smit Postmus., G.J.Teule, A Lammertsma.** Monitoring response to therapy in cancer using 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose and positron emission tomography : an overview of different analytical methods. Eur J Nucl Med **2000**; 27 : 731-743.
- [29] . **P. Morelec, C. Lafont, O. Houzard, F. Giammarile.**18F-FDG et infection. Revue générale. Médecine Nucléaire **2008** ; 32 : 173–189.
- [30] . **GK Von Schulthess, K. Stumpe, I. Engel-Bicik .**Clinical PET imaging of inflammatory diseases. In: Von Schulthess GK, editor. Clinical positron emission tomography (PET).;Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; **2000** . p. 229–48.
- [31] . **Y .Belkacémi, P .Tsoutsou, K .Kerrou, E. Lartigau .**Evaluation de la radiosensibilité tumorale par la tomographie par émissions de positons, de la recherche à l'application clinique. Revue de la littérature. Cancer Radiother **2006** ; 10 : 124-33.
- [32] . **D .Hanahan et R.A. Weinberg .**Hallmarks of cancer: the next generation. Cell **2011**; 144:646-674.
- [33] . **S. David.** Analyse d'images pour les études de la réponse thérapeutique en Tomographie par Emission de Positon. UFR de Médecine et des Sciences de la Santé. Université Occidentale de Bretagne **2011**.

- [34] . **O. Ferrand, G. Brouquières, B. Puech , E. Bussy** .Zonage radiologique d'un service de médecine nucléaire : exemple de l'hôpital d'instruction des armées Sainte-Anne ;Médecine Nucléaire **2010** ;(34)664–674.
- [35] . **L. Hennequin** .Synthèse des Standards, Options et Recommandations de la FNLCC et de la Société française de biophysique et médecine nucléaire,bulletin du cancer le 7 juin **2006**;volume 90,numéro spécial .
- [36] . **M. Simo, F. Lomena, J. Setoain, G. Perez, P.Castellucci , JM. Costansa et al.** FDG-PET improves the management of patients with suspected recurrence of colorectal cancer. Nucl Med Commun **2002**; 23: 975-82.
- [37] . **G. Metrard , O. Morel , S. Girault , P. Soulie , V. Guerin-Meyer , G. Lorimier , C. Jeanguillaume, C. Berthelot, E. Parot-Schinkel , J.-J. Le Jeune , E. Gamelin** .Évaluation de la TEP au 18F-FDG dans l'exploration de la récurrence des carcinomes colorectaux , Médecine Nucléaire **2009** ; 33 :547–552.
- [38] . **E .Mochiki, H. Kuwano, H. Katoh, T, O .Asao riuchi, K. Endo.** Evaluation of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography for gastric cancer. World J Surg **2004**;28:247-53.
- [39] . **K. Strobel, P. Veit-Haibach, T. F. Hany** .Utilisation judicieuse Du PET/CT en oncologie, CURRICULUM Forum Med Suisse **2007** ;7:270–277.
- [40] . **N .Sanabe, Y .Ikematsu, Y .Nishiwaki, H .Kida, G. Murohisa, T .Ozawa** . Pancreatic tuberculosis. J Hepatobiliary Pancreat Surg **2002**; 9: 515-8.
- [41] . **JN. Talbot, K Kerrou, D. Grahek, S. Balogova, V. Gounant, A. Lavole, F .Gutman, V. Aflalo-Hazan, I. Raileanu, F. Montravers, C. Mayaud.** La TEP dans les cancers broncho-pulmonaires ou pleuraux primitifs. La Presse Méd. Septembre **2006**; 35 (N° 9-C2): 1387-1400.
- [42] . **BR .Mittal , K. Manohar , R. Kashyap , A. Bhattacharya , B. Singh , G. Singh** . The role of (18)F-FDG PET/CT in initial staging of patients with locally

- advanced breast carcinoma with an emphasis on M staging. *Hell J Nucl Med* **2011**;14:135–9.
- [43] . **Fuster D, Duch J, Paredes P, Velasco M, Munoz M, Santamaria G, et al.** Preoperative staging of large primary breast cancer with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography compared with conventional imaging procedures. *J Clin Oncol* **2008**; 26:4746–51.
- [44] . **Z .Garami , Z. Hascsi , J .Varga , T .Dinya, M. Tanyi , I .Garai et al.** The value of 18-FDG PET/CT in early-stage breast cancer compared to traditional diagnostic modalities with an emphasis on changes in disease stage designation and treatment plan. *Eur J Surg Oncol* **2012**;38:31–7.
- [45] . **A. Lahmi, H.Lequen, F. Montoya, P. Jalabert, J.C. Lacomme .**TEPSCAN et RADIOPROTECTION Département Imagerie Médicale - JFR **2006** .
- [46] . **N .Niikura,NT. Ueno** .The role of F-FDG-positron emission tomography/computed tomography in staging primary breast cancer. *J Cancer* **2010**; 1:51.
- [47] . **RW .Carlson , DC. Allred , BO. Anderson , HJ. Burstein , WB .Carter , SB. Edge** . Invasive breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw* **2011** ;9:136–222.
- [48] . **H. Gauthier, P. Carpentier, S. Taïeb, F. Narducci, É. Leblanc** : TEP au FDG et cancers gynécologiques pelviens imagerie de la Femme June -**2007** ; Volume 17, Issue 2, Pages 78–84 .
- [49] . **M. Chastan, A. Manrique , M. Baron , A. Edet Sanson , B. Diologent,P. Vera , A. Hitzel** . Intérêt pronostique de la TEP-TDM au 18F-FDG dans le bilan initial du cancer du col de l'utérus : étude rétrospective de 53 cas, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* **2010** ;38 : 244–249 .
- [50] . **C. Ansquer, D. Taïeb.** Rôle de la TEP/TDM au 18F-FDG dans la caractérisation des masses surrenaliennes. *Médecine Nucléaire* May **2013** ; Volume 37, Issue 5, Pages 215–220.

- [51] . **BL .Shulkin, NW .Thompson, B .Shapiro, IR .Francis, JC .Sisson.** Pheochromocytomas: imaging with 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucosePET. *Radiology* **1999**; 212: 35–41.
- [52] . **EE .Pakos, AD .Fotopoulos, JP. Ioannidis.** 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. *J Nucl Med* **2005**; 46:958-63.
- [53] . **JW .Friedberg, A .Fischman, D .Neuberg et al.** FDG-PET is superior to gallium scintigraphy in staging and more sensitive in the follow-up of patients with de novo Hodgkin lymphoma: a blinded comparison. *Leuk Lymphoma***2004**;45:85-92.
- [54] . **F .Montravers , C . Bazelaire , K .Kerrou , C. Farges , V .Huchet , J-N Talbot , J .Frija et E. de Kerviler .** Imagerie radiologique et TEP scanner des lymphomes de l'adulte et de l'enfant *J Radiol* **2008**;89:371-86.
- [55] . **C. Tychyj-Pinel , F. Ricard, F. Giammarile :** TEP/TDM au FDG et bilan initial des lymphomes : du diagnostic au pronostic *Médecine Nucléaire* **2011**; 35 :8–20
- [56] . **K. Geyer, J. D. C. Codée, P. Seeberger .**Microreactors as Tools for Synthetic Chemist-The Chemist's Round-Bottomed Flask of the 21st Century ?, *Chemistry: A European Journal* **2006**; 12: 8434-8442.
- [57] . **L .Mosconi, S. De Santi, Y .Li, J. Li, J. Zhan, WH. Tsui et al.** Visual rating of medial temporal lobe metabolism in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using FDG-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2006**; 33: 210–21 .
- [58] . **K .Baete, J .Nuyts, W .Van Paesschen, P. Suetens, P. Dupont.** Anatomical based FDG-PET reconstruction for the detection of hypo-metabolic regions in epilepsy. *IEEE Trans Med Imaging* **2004**; 23:510–9.
- [59] . **F. Chassoux,F. Semah,V .Bouilleret,E. Landre, B. Devaux, B. Turak, F. Nataf, F .Roux .**Metabolic changes and electro-clinical patterns in mesio-temporal lobe epilepsy: a correlative study. *Brain* **2004**; 127:164–174.

- [60] . **F. Semah** .Traitements chirurgicaux de l'épilepsie Imagerie des lésions et des réseaux épileptogènes, L'imagerie de médecine nucléaire : nouveaux traceurs et techniques d'avenir Neurochirurgie **2008** ;54 :231–235.
- [61] . **D. Papathanassiou , A. Domange-Testard , A. Thiriaux, C. Bruna-Muraille , A. Cuif-Job , J. Motte , J.-C. Liehn** .Place de la TEP au FDG dans le bilan des épilepsies pharmacorésistantes .médecine Nucléaire **2009** ;33 : 352–362.
- [62] . **N. Prevot, P. Carrier** .Utilisation pratique des « nouveaux » traceurs TEP ayant l'autorisation de mise sur le marché en oncologie ou en neurologie. Médecine Nucléaire **2013** ;37 :83–87.
- [63] . **B. Schaller** .Usefulness of positron emission tomography in diagnosis and treatment follow-up of brain tumors. Neurobiol Dis **2004**;15:437–481.
- [64] . **M. Fouquet, N. Villain, G. Chételat, F. Eustache, B. Desgranges** .Imagerie cérébrale et physiopathologie de la maladie d'Alzheimer Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement. Décembre **2007** ; Volume 5, Numéro 4, 269-79 .
- [65] . **M.D Pedro Rosa-Netoet A. Leuzy** .Imagerie moléculaire en TEP dans la maladie d'Alzheimer; La Revue canadienne de la maladie d'Alzheimer et autres démences **2008**.
- [66] . **EM .Reiman , K .Chen, GE .Alexander** . Correlations between apolipoprotein E epsilon 4 gene dose and brain-imaging measurements of regional hypometabolism. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **2005** ;102:8299-302.
- [67] . **SJ .Teipel, A. Drzezga, P .Bartenstein**. Effects of donepezil on cortical metabolic response to activation during (18)FDG-PET in Alzheimer's disease: A double-blind cross-over trial. Psychopharmacology **2006**; 187:86-94.
- [68] . **F. Rouze, F. Hyafil, S. Leygnac ,R. Ben Azzouna ,E. Sorbets, S. Burg a, D. Le Guludec** .La tomographie par émission de positons en cardiologie ;Médecine Nucléaire **2012** ;36 :438–444.

- [69] . **M. Rmeily , O. Baledent, L. Fin, V. Moullart, P. Bailly, M.-E. Meyer.** Cinétiques de la fixation du ¹⁸F-FDG dans les structures cérébrales : faisabilité et résultats préliminaires, *Médecine Nucléaire* **2009** ;33 :69–77.
- [70] . Vidal. Edition **2013**: www.vidal.fr
- [71] . Thesaurus des interactions médicamenteuses Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) Mars **2012**.
- [72] . **J- O. Park, H. Lee, Y S. Shin, Y H. Shin, K Ho Jin, Y-S Choe, Byung-Tae Kim,** Simple devices for dispensing [¹⁸F]FDG ,*Applied Radiation and Isotopes* **2005**; 62 :605–607.
- [73] . **LE BARS.** CERMEP, production du FDG, *Revue de l'Acomen*, vol.4, n°1 **1998**.
- [74] . **R. Sánchez , J.I. Rayo, J. Serrano, J. Infante, Luz Domínguez, L. García, C. Durán** .Difficultés et aspects à prendre en compte dans la production, l'utilisation et la distribution des nouveaux radiopharmaceutiques TEP, imagerie fonctionnelle et métabolique *Médecine Nucléaire* **2008** ;32 :536–545.
- [75] . **A. Seret** .*Médecine nucléaire par l'image* .Edition de l'université de Liège, cop. **2008**.
- [76] . **C. Renault** .Développement de microréacteur pour la synthèse de radio-traceurs pour l'imagerie médicale (TEP), discipline de Génie des Procédés et de l'Environnement, Institut National Polytechnique de Toulouse, février **2011**.
- [77] . **J. Sookyoung** Radiopharmaceutical production using microreactor: ¹⁸F-FDG for PET(Positron Emission Tomography) October **2010**.
- [78] . **Y. Cao, T. Fuchigami.** Electrochemical partial fluorination of organic compounds: Regioselective anodic fluorination of O-methyl S-aralkyl thiocarbonates, *Journal of Electroanalytical Chemistry* **2005**;587: 25-30.
- [79] . **J. Kozirowski** .A simple method for the quality control of [¹⁸F]FDG, *Applied Radiation and Isotopes* **2010**;68 :1740–1742.

- [80] . **M. Vaubourdolle**. Médicament 4eme édition, tome 4 ; **2013**.
- [81] . **K. Ombeline**: Mise en conformité des contrôles de qualité des activimètre en radiopharmacie au centre hospitalier universitaire de Grenoble, thèse de pharmacie université joseph fourier p **2010**.pages : 20-48.
- [82] . **A. E. Lacerda, J. B. Silva, M.B. Silveira et S.Z. Ferreira** .Evaluation des pureté radiochimique [¹⁸F] fluoro-deoxy-glucose par HPLC Conférence internationale 2011 de l'Atlantique nucléaire - AINC 2011.Belo Horizonte, MG, Brésil, 24-28 Octobre, **2011**.
- [83] . **G. Galy, M. Fraysse** .Radiopharmacie et médicaments radiopharmaceutique : la radiopharmacie à l'hôpital Lavoisier ; **2012**.
- [84] . Chromatographie sur phase gazeuse ; site du Centre national de la recherche scientifique .Lien : <http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/dosart>.
- [85] . **M.M Alauddin** .Positron emission tomography (PET) imaging with ¹⁸F-based radiotracers Am J Nucl Med Mol Imaging. **2012**; 2(1): 55–76.
- [86] . **T. Hanai** .HPLC: A Practical Guide Royal Society of Chemistry, 1 janv. **1999** page 134 .
- [87] . **V.Y. Kazakevich** .HPLC for pharmaceutical scientists, Editeur John Wiley & Sons Inc. **2007**.
- [88] . **H. Hubert Girault** : Electrochimie physique et analytique 2éme édition ; **2007**.
- [89] . **C. Wastiel et M. Kosinski**. contrôle de qualité des produits radiopharmaceutiques par HPLC. Analisis magazine **1998** ; volume26, N° 2.
- [90] . **D. M. Wieland**, Analytical and chromatographic techniques in radiopharmaceutical chemistry. Editions Springer, New York **1986**.
- [91] . **J.L Wang, L. Maurer**.Positron emission tomography: Applications in drug discovery and drug development. Curr. Top. Med. Chem. **2005**;5 (23): 1053-1075.
- [92] . **J.H. Scott Peter, R. Kilbourn** .Determination of residual Kryptofix 2.2.2 levels in [¹⁸F]-labeled radiopharmaceuticals for human use, Applied Radiation and Isotopes **2007**;65 : 1359–1362.

- [93] . **W. Deng, X. Zhang, Z. Sun, J. Yin, Z. Zhou, L. Han, S. Zhao** .HPLC-ELSD Determination of Kryptofix 2.2.2 in the Preparations of 2-Deoxy-2-[18F]fluoro-d-glucose and other Radiopharmaceuticals, *Chromatographia* June **2012** ; Volume 75, Issue 11-12, pp 629-633.
- [94] . **S. Z. Ferreira, J. B. da Silva, S. Waquil and F. Correia**: stability study of 2-[18f]fluoro-2-deoxy-d-glucose (18fdg) stored at room temperature by physicochemical and microbiological assays .International Nuclear Atlantic Conference ,Rio de Janeiro,RJ, Brazil, September 27 to October 2, **2009**.
- [95] . Manuel de radioprotection, Université de Québec, Service de la prévention et de la sécurité Septembre **2010**.
- [96] . **J.L Moreti, P.Weinmann, F Tamgac, P.Rigo** .Imagerie fonctionnelle par positions en oncologie nucléaire, collection de l'oncologie pratique, springer ;**2004**
- [97] . Manuel d'utilisation Injecteur Automatique en TEP .Intego™ MEDRAD
- [98] . **H. Visseaux, J.P. Vuillez, J.Y. Giraud**. Etude dosimétrique et optimisation de la radioprotection en scintigraphie au [F-18]-FDG, *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique* **2004** ; vol.28 - n°5 .
- [99] . **S. Mattsson ,C. Hoesche** .Radiation Protection in Nuclear Medicine Springer ;**2013**.
- [100] . **J. Monteil, Th. Jacob, J.C. Vandroux, O. Mundler** Réalisation pratique d'un examen TEP/TDM: de l'indication au compte-rendu *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique* **2004** ; vol.28 - n°5.
- [101] . **P. Bourguet et al**. Comprendre la tomographie par émission de positons au [18F]-FDG en cancérologie *Bull Cancer* juillet-août **2005** ; vol. 92 : n° 7-8.
- [102] . **J. Maublant, J-P. Vuillez, J-N.Talbot, J. Lumbrosco, J-P Muratet, J-Y. Herry, J-C. Artus** .Tomographie par émission de positons (TEP) et [F-18]-fluorodésoxyglucose (FDG) en cancérologie *Bulletin du Cancer*. 1998 ; Volume 85, Numéro 11, 935-50 .

- [103] . **C. Guionnet** . la radioprotection du personnel dans une unite de tomographie par émission de positons, exemple de l'unité de pet-scan du c.h.u. de nancy Avril **2004**.
- [104] . **F.I. Peer** .Reflection on the challenges of establishing PET in emerging countries International Conference on Clinical PET and Molecular Nuclear Medicine (IPET 2011) Vienna, Austria ;8–11 November **2011** Book of abstracts: IAEA-CN-185.
- [105] . **I. Donadille, j.l. Rehel, j.m. Deligne, f. Queinnec, b. Aubert, j.f. Bottollier-depois, i. Clairand, j.r. Jourdain, a. Rannou**. Guide pratique : Réalisation des études dosimétriques de poste de travail présentant un risque d'exposition aux rayonnements ionisants (version 2) DRPH/DIR n°2010 ; 1 Avril **2010**.
- [106] . **C. E. Devine and O. Mawlawi** Radiation Safety With Positron Emission Tomography and Computed Tomography Semin échographie CT MR. Fév **2010**. 31 (1): 39-45.
- [107] . **S.L Meyer Waters. H.H. Coenen, A. Luxen , B. Mazière et B. Langström**. PET radiopharmaceuticals in Europe: current use and data relevant for the formulation of summaries of product characteristics (SPCs). Eur. J. Nucl. Med., **1995**; 22: 1420-1432.
- [108] . **P. Montaru, P. M. Koulibaly** .Étude de poste et radioprotection dans l'examen TEP au 18FDG 48 eme journées scientifiques des manipulateurs en électroradiologie madicale ; Congrès AFPPE NICE - 12 Avril **2007**.
- [109] . **I. Quelven-Bertin** .Etude dosimétrique des extrémités en radiopharmacie Service de Médecine Nucléaire – Pharmacie centre hospitalier universitaire Dupuytren Limoges Janvier **2012**.



SERMENT DE GALIEN

« Je jure, en présence des maîtres de cette faculté :

- † D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- † D'exercer, ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
- † D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- † De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois méprisé de mes confrères si je manquais engagements.

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي و
أعترف لهم بالجميل و أبقى دوما وفية لتعاليمهم.

أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة
العمومية، و أن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي و واجباتي تجاه
المريض و كرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء مزاولتي للصيدلة بالقوانين المعمول بها و بأدب
السلوك و الشرف، و كذا بالاستقامة و الترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها
أثناء القيام بمهامي، و أن لا أوافق على استعمال معلوماتي
لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من
طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

و الله على ما أقول شهيد.

الأدوية الإشعاعية من الإنتاج إلى الحقن للمرضى مثال : ^{18}FDG أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة : الحرماوي مجدولين

المزودة في: 02 أبريل 1988 بإقليم برشيد

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: ^{18}FDG ، الإنتاج الصناعي، التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني، قياس الجرعات.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد: عمر شقيري

أستاذ في علم الأنسجة

مشرف

السيد: عبد الرحيم دودوح

أستاذ في الفيزياء الإحيائية

السيدة: سعيذة طلال

أستاذة في الكيمياء الإحيائية

أعضاء

السيد: عبد الحميد بيبي

أستاذ في الفيزياء الإحيائية

السيد: إبراهيم زوبير

عضو صيدلاني في الإشعاع