



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



Année: 2021

Thèse N°: 53

RADIOPHARMACEUTIQUES THERANOSTIQUES APPROCHE AUX TUMEURS NEUROENDOCRINES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Ilham MOUDARRIF
Née le 16 Janvier 1995 à Casablanca
Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Radiopharmaceutiques; Imagerie moléculaire; SPECT-CT; TEP-CT;
Théranostique; TNE

Membres du Jury :

Madame Nozha BENRAIS AOUAD

Professeur de Médecine Nucléaire

**Président &
Rapporteur**

Madame Mina AIT EL CADI

Professeur de Pharmacologie et Toxicologie

Juge

Madame Hasnae GUERROUJ

Professeur de Médecine Nucléaire

Juge

Monsieur Imad GHFIR

Professeur de Médecine Nucléaire

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

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 étudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

**Enseignant militaire*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – [Doyen de la FMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)

**Enseignant militaire*

Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp. Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale

**Enseignant militaire*

Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
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. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
Chirurgie Générale

**Enseignant militaire*

Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLEAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
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. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

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

**Enseignant militaire*

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
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. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation

**Enseignant militaire*

Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual*
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 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

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp. des Spécialités](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie

**Enseignant militaire*

Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
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*

Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
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. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSghIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAoudI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire

**Enseignant militaire*

Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

**Enseignant militaire*

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*	Chirurgie-Générale

**Enseignant militaire*

Pr. BOUZELMAT HICHAM*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI NAWFAL*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM*	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL*	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED*	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

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. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

**Enseignant militaire*

Dédicaces

Je dédie cette Thèse

*A l'homme, à qui je dois ma vie, ma réussite et tout mon respect : mon cher père
MOUDARRIF Mohamed,*

*A la femme qui m'a entouré d'amour , qui n'a jamais dit non à mes exigences et
qui fait l'impossible pour me rendre heureuse et me voir réussir : ma chère mère
EL MOUSTAFHIM Aicha,*

A mon cher petit frère MOUDARRIF Youness , qui a toujours su apporter la joie et le bonheur à toute la famille.

A Mes chers grand parents maternels ,Ma chère grand-mère paternelle, que ce modeste travail soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières. Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

*A ma famille, mes proches et mes camarades que j'ai connu jusqu'à maintenant.
Merci pour leurs amours et leurs encouragements.*

Sans oublier ma meilleure amie, mon binôme et collègue Wafae pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension dans les moments difficiles.

A tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment.

MERCI !

Remerciements

Je tiens d'abords à remercier dieu ,le tout puissant, de m' avoir donné la santé et la volonté pour réaliser ce travail.

j'aimerai aussi remercier et exprimer mon admiration et mon respect au corps professoral et administratif de la Faculté des sciences et techniques de Mohammedia et la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, pour leurs efforts déployés afin d'assurer un enseignement riche et de qualité pour leurs étudiants.

À Notre Maître Présidente et Rapporteur de Thèse

Madame Nozha BEN RAIS AOUAD

Professeur de médecine nucléaire

Merci d'avoir accepté de m'encadrer tout au long de cette thèse et de m'avoir accordée de votre temps. Merci pour votre dévouement, votre implication et pour les conseils que vous m'avez donnée. C'est un honneur de vous avoir autant que présidente du jury.

À Notre Maître et Juge de Thèse

Madame Mina AIT EL CADI

Professeur de pharmacologie et toxicologie

Merci d'avoir accepté de compter parmi les membres de ce jury . Je vous remercie également pour la qualité de l'enseignement que vous accordez . Vous m'avez marquée par vos habilités pédagogiques et votre bonhomie.

À Notre Maître et Juge de Thèse

Madame Hasnae GUERROUJ

Professeur de médecine nucléaire

Merci de m´avoir accordée l´honneur de votre présence dans le jury de thèse.

*Merci de m´avoir bénéficiée de votre habileté, de vos connaissances et votre
bienveillance lors de vos enseignements durant mon cursus universitaire.*

À Notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur Imad GHFIR

Professeur de médecine nucléaire

Je suis très honorée de vous compter dans ce jury et de pouvoir bénéficier de votre contribution pour l'amélioration de ce travail.



Liste des abréviations

Liste des abréviations

AIEA	: Agence internationale d'énergie atomique.
AMM	: Autorisation de mise sur le marché.
AMSSNUR	: Agence marocaine de sûreté et de sécurité nucléaire et radiologique.
ANSM	: Agence nationale de sécurité du médicaments et des produits de santé.
ARS	: Agence régionale de la santé.
ASS(ou SSA)	: Analogues de la somatostatine.
BF	: Bruit de fond.
BPF	: Bonnes pratiques de fabrication.
BPPH	: Bonnes pratiques de préparations pharmaceutiques.
CEE	: Certificat d'économie d'énergie.
CENM	: Centre d'études nucléaires de la Maâmoura.
CIPR	: Commission internationale de protection radiologique.
CNE	: Carcinome neuroendocrinien.
CNESTEN	: Centre national de l'énergie, des sciences et des techniques nucléaires.
CNRP	: Centre national de radioprotection.
Cr	: Protéine C-réactive.
DASRI	: Déchets d'activités de soins à risque infectieux.
DCI	: Dénomination chimique internationale.
DMSA	: Acide dimercaptosuccinique.
DOPA	: La 3,4-dihydroxyphénylalanine.
EURATOM	: Comité européenne de l'énergie atomique.
FDG	: Fluorodésoxyglucose.
Gr	: Globule Rouge.
HEPA	: filtre à air a haute efficacité.
IRM	: Imagerie par résonance magnétique.

IRSN	: Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire.
MIBG	: Métaiodobenzylguanidine.
MRP	: Médicament radiopharmaceutique.
NaI	: Iodure de sodium.
OMS	: Organisation mondiale de la santé.
PRP	: Produits radiopharmaceutiques.
PSMA	: Prostate-Specific Membrane Antigen.
PUI	: Pharmacie à usage intérieure.
RIV	: Radiothérapie interne vectorisée
SAS	: est une barrière entre une partie “sale” généralement une circulation et une partie “propre” les locaux d’activité. Cette barrière est à la fois physique et aéraulique.il permet le transfert de différents flux d’un point A vers un point B sans perturber l’une ou l’autre ambiance du local.
SPECT/CT	: Single-photon emission computed tomography.
SRS	: Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine.
SSTR	: Récepteur de la somatostatine(SST ₁ SST ₂ SST ₃ SST ₄ SST ₅).
TACO	: Tomographie Axiale Calculée par Ordinateur.
TDM	: Tomodensitométrie des rayons X.
TEMP	: Tomographie par émission monophotonique.
TEP	: Tomographie par émission de positrons
TEP-RS	: Tomographie par émission de positrons des récepteurs de la somatostatine.
TNE	: Tumeur neuroendocrine.
TNE-GEP	: Tumeurs neuro-endocrines gastro-entéro-pancréatiques.
TNEp	: Tumeur neuroendocrine pancréatique.
UNSCEAR	: Comité scientifique des nations unies pour l’étude des effets des rayonnements ionisants.
V.I	: Voie intraveineuse.

Liste des symboles

β	: Rayon beta (β^+ , β^-)
γ	: Rayon gamma
2D	: Deux dimensions.
3D	: Trois dimensions.
a	: Activité d'une matière radioactive.
ACTH	: Hormone adrenocorticotrope.
e^-	: Électron
E	: Énergie.
eV	: Electron-volt, unité de mesure d'énergie .
F	: Force.
h	: Heure.
K^+	: Ion de potassium.
Ki67	: Antigène, marqueur de prolifération.
m	: Masse de l'électron.
MBq	: Méga becquerel ,unité d'activité d'une certaine quantité de matière radioactive.
n	: neutron.
$n.cm^{-2}.s^{-1}$: Unité du flux électronique.
p	: Proton.
pH	: Unité de mesure d'acidité.
q	: Charge de l'électron
Sv	: Sievert, unité de mesure d'équivalent de dose de rayonnement ionisant.
T	: Temps.
$t_{1/2}$: Demi vie.
VIP	: Peptide vasoactif intestinal
α	: Rayon alpha



Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1: Genèse des médicaments radio pharmaceutiques.....	14
Figure 2: Réaction nucléaire de type (n, γ) -neutrons thermiques.....	16
Figure 3: Schéma d'un cyclotron	18
Figure 4: Réaction nucléaire de type(p, α) induite par un proton incident-cyclotron.....	19
Figure 5: Générateur de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$	22
Figure 6: Photo d'une Boite à Gants en dépression par rapport à l'extérieur. dédiée à la préparation des échantillons	34
Figure 7: Pot pour flacon d'élution et protégé-seringue Plombé	34
Figure 8: principe du marquage chimique	36
Figure 9: Schéma de synthèse du ^{18}F -FDG par substitution nucleophile suivie d'une hydrolyse alcaline.....	37
Figure 10: Complexation du $\text{Tc-}^{99\text{m}}$ au HMDP	37
Figure 11: Schéma d'Isolement et de marquage in vitro des érythrocytes au Technétium ($\text{Tc-}^{99\text{m}}$)......	40
Figure 12: Schéma du processus d'acquisition d'une Scintigraphie.....	50
Figure 13: Photographie d'une gamma camera.....	52
Figure 14: SPECT du cerveau.....	53
Figure 15: Scanner pour les tomographies par émission de positons.....	54
Figure 16: mécanisme du transport de la Méta-iodobenzylguanidine.....	59
Figure 17: L'apport des images TEP	67
Figure 18: Caractéristiques des émetteurs de positons	69
Figure 19 : Un patient âgé de 63 ans présente une métastase hépatique d'une TNEp de G1 (A)SRS ne montre aucune fixation. (B)TEP-FDG montre une intense fixation au niveau de la TNEp et de la métastase hépatique.ki67< 2%avec une différenciation TEP-FDG positif.....	73

Figure 20: un patient âgé de 74 ans présente une . TNE iléale de bas grade avec des métastases Hépatique multifocale.(A) TEP-SRS montre une fixation intense au niveau iléal et les métastases hépatiques.(B) TEP-FDG ne montre aucune fixation au niveau hépatique élevée (maladie a progressée en 3mois). alors qu'on a une faible fixation au niveau iléal. ki67< 2%avec une différenciation faible (tumeur stable après 2.5 ans de suivi . TEP-FDG négatif	73
Figure 21: Liens de coordination du chélate de DOTA avec un métal («M»).....	77
Figure 22: TNE pulmonaire chez un patient âgé de 45 ans. (A et B)Bilan d'extension par scintigraphie à l'111In-octréotide montrant une tumeur primitive de la base pulmonaire droite et des dépôts tumoraux surrenaliens droit et gauche. (C)Contrôle sous chimiothérapie par scintigraphie au 99mTc-depréotide montrant une progression tumorale représentée par une augmentation du foyer primitif du poumon droit avec l'apparition de multiples nouveaux foyers secondaires pulmonaires et osseux	84
Figure 23: comparaison entre une SRS au 111In-pentetreotide (A) réalisée dans le cadre du bilan d'extension d'une TNEp, montrant une métastase du dôme hépatique et la TEP au 68Ga-DOTATOC montrant l'existence de multiples métastases hépatiques (B) en plus de celle du dôme (C), ainsi qu'une localisation rachidienne L4 (D).	87
Figure 24: Constituants des RP diagnostiques et RP thérapeutiques	88
Figure 25: TNE pancréatique explorée par TEP marqué au FDOPA (examen positif)et au 18FDG(examen négatif)	104
Figure 26: PET/CT au 68-Ga-DOTATATE mettant en évidence une tumeur neuroendocrine du pancréas avec des métastases hépatiques.....	106
Figure 27: (a)Imagerie Octreoscan pour les TNE montrant la fixation du radiotracer dans plusieurs métastases hépatiques et d'un CNE du pancréas. (b) Images de fusion coronales octréoscanes avec tomographie par émission de positrons unique (SPECT) fournissant des détails anatomiques . (c) Images de fusion octroscopique axiale avec SPECT.....	108
Figure 28: radiothérapie vectorisée à Yttrium-90 d'une TNE digestive	109
Figure 29: RIV au lutetium-177 d'une TNE non fonctionnelle G2	111
Figure 30: Zones règlementées selon les radiations.	120

Liste des tableaux

Tableau I: la double législation des radiopharmaceutique au Maroc	10
Tableau II: Exemples d'effets indésirables induits par des médicaments radiopharmaceutiques	44
Tableau III: Les radioéléments de routine utilisés par les services de médecine nucléaire.....	46
Tableau IV: Principales émissions de l'iode-123	56
Tableau V: Exemples de trousse à marquer au ^{99m}Tc	65
Tableau VI: Classification des tumeurs endocrines (d'après l'OMS, 2000).....	99
Tableau VII: Différents sous-types de tumeurs neuroendocrines du pancréas (TNEp) fonctionnelles selon la production hormonale.....	102



Sommaire

Introduction	1
1 Les radio pharmaceutiques et leurs modalités de production industrielles	5
1.1 Les radio pharmaceutiques: notions et statuts.....	5
1.1.1 Radioactivité.....	5
1.1.1.1 Définition.....	5
1.1.1.2 Historique.....	5
1.1.2 Les principaux Statuts des radio pharmaceutiques	6
1.1.2.1 Définitions	6
1.1.2.2 Les principaux statuts des radiopharmaceutiques	8
1.2 Modalités de production industrielles des radiopharmaceutiques	9
1.2.1 Le contexte réglementaire	9
1.2.2 Contexte du circuit du médicament radio pharmaceutique	11
1.2.2.1 Principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication.....	11
1.2.2.1.1 Le personnel	12
1.2.2.1.2 Locaux et matériel	12
1.2.2.1.3 La production	12
1.2.2.1.4 Contrôle qualité	13
1.2.2.2 Production industrielle des médicaments radiopharmaceutiques	13
1.2.2.2.1 Production industrielle des radionucléides	15
1.2.2.2.1.1 Les réacteurs nucléaires	15
1.2.2.2.1.1.1 Les neutrons thermiques.....	17
1.2.2.2.1.1.2 Les neutrons rapides	17
1.2.2.2.1.2 Les produits de cyclotron.....	18
1.2.2.2.1.3 Les produits de fission de l'uranium 235.....	19
1.2.2.2.1.4 Les générateurs d'isotopes à vie courte	20
1.2.2.2.2 Production industrielle des molécules vectrices	24
1.2.2.2.3 Précurseur	24
1.2.2.2.4 Genèse d'un radio pharmaceutique	25
1.2.2.2.4.1 Les trousseaux	25
1.2.2.2.4.2 Les radio pharmaceutiques	25

1.2.2.2.5 Contrôles de qualité et libération de lots des radio pharmaceutiques	26
1.2.2.2.5.1 Avant la production	27
1.2.2.2.5.2 Au cours de la production	27
1.2.2.2.5.2.1 Contrôles physiques	27
1.2.2.2.5.2.2 Contrôles chimiques	27
1.2.2.2.5.2.3 Contrôles galéniques	27
1.2.2.2.5.2.4 Contrôles biologiques	28
1.2.2.2.5.3 Après la production	28
1.2.2.2.5.3.1 L'étiquetage	28
1.2.2.2.5.3.2 Le transport	29
2 Domaines d'application des radio pharmaceutiques en médecine nucléaire	31
2.1 Préparation des radio pharmaceutiques	31
2.1.1 Pharmacotechnie des préparations radio pharmaceutiques	32
2.1.1.1 Les radio pharmaceutiques prêts à l'emploi	34
2.1.1.2 Les radio pharmaceutiques obtenus par radio marquage	35
2.1.1.2.1 Principe de radiomarquage	35
2.1.1.2.2 Types de radiomarquage	35
2.1.1.2.2.1 Radiomarquage d'une trousse par un précurseur	35
2.1.1.2.2.1.1 Fixation	35
2.1.1.2.2.1.2 Marquage par synthèse chimique	36
2.1.1.2.2.1.3 Marquage par échange isotopique	36
2.1.1.2.2.1.4 Complexation	37
2.1.1.2.2.2 Radiomarquage cellulaire in vitro	38
2.1.1.2.2.2.1 Les leucocytes	38
2.1.1.2.2.2.2 Les globules rouges	38
2.1.1.2.2.2.3 Le marquage des plaquettes	39
2.1.2 Pharmacologie des préparations radio pharmaceutiques	41
2.1.2.1 Classification des radiopharmaceutiques	41
2.1.2.1.1 En fonction de leur mode de localisation	41
2.1.2.1.2 En fonction de leur forme galénique	42
2.1.2.1.3 En fonction de leur indication	43

2.1.2.2 Effets indésirables	43
2.1.2.3 Interactions médicamenteuses	44
2.1.2.4 Contre-indications	44
2.1.3 Critères de choix d'un radiopharmaceutique	45
2.2 Application des radiopharmaceutiques en médecine nucléaire.....	47
2.2.1 Principe de médecine nucléaire	47
2.2.2 Les radiopharmaceutiques à visée diagnostique	48
2.2.2.1 Imagerie scintigraphique	49
2.2.2.1.1. Scintigraphie plane	50
2.2.2.1.2. La gamma camera.....	51
2.2.2.1.3. Tomographie par émission de photons	53
2.2.2.1.4. Tomographie par émission de positons.....	54
2.2.2.2 Les radiopharmaceutiques explorés par les différentes techniques d'imagerie nucléaire	56
2.2.2.2.1 Les radiopharmaceutiques scintigraphiques	56
2.2.2.2.1.1 La scintigraphie à l'iode 123 (¹²³ I)	56
2.2.2.2.1.1.1 Propriétés radiophysiques du radionucléide	56
2.2.2.2.1.1.2 Propriétés biologiques du radionucléide	57
2.2.2.2.1.1.3 Principales indications	57
2.2.2.2.1.2 La scintigraphie au technétium (^{99m} Tc)	63
2.2.2.2.1.2.1 Propriétés radiophysiques du radionucléide	64
2.2.2.2.1.2.2 Propriétés biologiques	64
2.2.2.2.1.2.3 Principales indications	65
2.2.2.2.2 Les radiopharmaceutiques explorés par le TEP	66
2.2.2.2.2.1 Principe et réalisation de l'examen	68
2.2.2.2.2.2 Traceurs radioactifs utilisés en TEP	69
2.2.2.2.2.3 TEP à la [18F]-FDG (2- [18F]-Fluoro-2-Désoxy-D-glucose)	71
2.2.2.2.2.3.1 Propriétés radiophysiques du radionucléide	71
2.2.2.2.2.3.2 Propriétés biologiques du radionucléide	71
2.2.2.2.2.3.3 Principales indications	72
2.2.2.3 Imagerie fonctionnelle par scintigraphie des récepteurs de la somatostatine ..	74
2.2.2.3.1 Les récepteurs de somatostatine	74

2.2.2.3.2 Principe et place de cette méthode	76
2.2.2.3.3 Un agent chélateur	76
2.2.2.3.3.1 Nature et principe	76
2.2.2.3.3.2 Exemple de chélateur en médecine nucléaire	77
2.2.2.3.3.3 Usage	78
2.2.2.3.4 Différence entre un ligand et un chélateur	79
2.2.2.4 Les radiopharmaceutiques explorés par la scintigraphie des récepteurs de la somatostatines « SRS »	79
2.2.2.4.1 La scintigraphie à l'indium (¹¹¹ In).....	79
2.2.2.4.1.1 Propriétés radiophysiques du radionucléide	79
2.2.2.4.1.2 Propriétés biologiques du radionucléide	80
2.2.2.4.1.3 Principales indications	80
2.2.2.4.2 Scintigraphie au Tc-99m (^{99m} Tc)	81
2.2.2.4.2.1 Indications	82
2.2.2.4.2.2 Protocole thérapeutique	82
2.2.2.4.3 TEP marqué au Gallium (⁶⁸ Ga).....	84
2.2.2.4.3.1 Propriétés radiophysiques du radionucléide	84
2.2.2.4.3.2 Propriétés biologiques du radionucléide	85
2.2.2.4.3.3 Principales indications	85
2.2.3 Les radiopharmaceutiques à visée thérapeutique	88
2.2.3.1 La radiothérapie interne vectorisée ou métabolique	88
2.2.3.1.1 Principe	88
2.2.3.1.2 Indications	89
2.2.3.2 Les principaux radiopharmaceutiques de la radiothérapie interne.....	89
2.2.3.2.1 Radiopharmaceutique classique : iode (¹²³ I).....	89
2.2.3.2.2 Radiopharmaceutiques de nouvelles génération	90
2.2.3.2.2.1 Radiothérapie interne à yttrium-90 (⁹⁰ Y)	90
2.2.3.2.2.1.1 Propriétés radiophysiques du radionucléide	90
2.2.3.2.2.1.2 Propriétés biologiques	90
2.2.3.2.2.1.3 Utilisations	90
2.2.3.2.2.2 Radiothérapie interne au radium-223(²²³ Ra)	91
2.2.3.2.2.2.1 Propriétés radiophysiques du radionucléide	91

2.2.3.2.2.2 Propriétés biologiques	92
2.2.3.2.2.3 Exemple d'indication	92
2.2.3.2.2.3 Radiothérapie interne à lutétium (^{177}Lu)	92
2.2.3.2.2.3.1 Propriétés radiophysiques du radionucléide	92
2.2.3.2.2.3.2 Utilisation	93
2.2.4 Radiopharmaceutiques de théranostic des TNE :exemple des TNE pancréatiques.	96
2.2.4.1 Les tumeurs neuroendocrines(TNE)	96
2.2.4.2 Objectifs de la théranostique en médecine nucléaire	99
2.2.4.3 Indication des radiopharmaceutiques de theranostic pour les tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp)	100
2.2.4.4 Les traceurs de routine	102
2.2.4.4.1 Traceurs TEP des récepteurs de la somatostatine.....	102
2.2.4.4.1.1 TEP au Fluor-18	103
2.2.4.4.1.2 TEP au ^{68}Ga	105
2.2.4.4.2 Traceurs de l'Imagerie métabolique	107
2.2.4.5 Traceurs actuels	108
2.2.4.5.1 Yttrium-90 (^{90}Y)	109
2.2.4.5.2 Lutetium-177 (^{177}Lu)	110
2.2.4.5.3 Terbium-161(^{161}Tb).....	111
2.2.4.6 Nouveaux traceurs :exploration du potentiel des nouveaux métaux radionucléides	112
3 La radioprotection et gestion des déchets	117
3.1 La radioprotection	117
3.1.1 Différentes formes d'exposition en médecines nucléaire	117
3.1.2 La protection	117
3.1.3 Tenue de travail en radiopharmacie	121
3.2 Gestion des déchets radioactifs	121
Conclusion	123
Résumés	126
Références	130



Introduction

Depuis la découverte de la radioactivité naturelle, puis de la radioactivité artificielle au XX^{ème} siècle, l'utilisation et l'expansion des radionucléides se sont continuellement développées dans divers domaines. Toutefois le secteur médical est le domaine le plus actif.

Les produits radio pharmaceutiques sont des substances qui peuvent être utilisées en médecine nucléaire en raison de leurs propriétés physiques et chimiques. Ils se composent d'un vecteur chimique et d'un radio-isotope. En fonction des propriétés physiques de l'isotope (notamment du type de rayonnement), les radiopharmaceutiques conviendront aux applications diagnostiques (émetteurs γ ou β^+) ou en thérapeutiques (β^- ou α).

Par conséquent, les applications se sont multipliées et diversifiées, notamment avec le développement de nouvelles caméras et l'apport important de la radiochimie. Ces nouvelles méthodes ont conduit à la mise en place de techniques diagnostiques et thérapeutiques de plus en plus efficaces, engendrant ainsi une nouvelle approche révolutionnaire en médecine nucléaire : le théranostic.

Du par leur nature, les radio-pharmaceutiques sont soumis à une double réglementation : celle des médicaments et celle des éléments radioactifs, avec pour conséquence un double référentiel pour la législation, la réglementation et les normes, ainsi que des restrictions spécifiques à chaque étape de leur circuit.

Le choix du sujet de la présente thèse de fin d'études est principalement motivé par le potentiel d'évolution de ce domaine et l'émergence de la notion des traitements ciblés et personnalisés pour faire face aux tumeurs neuroendocrines, dont l'occurrence est en augmentation continue faisant de lui un sujet d'actualité.

Ce travail se présentera en trois parties :

◆ **La première partie** : reposera sur la définition des radiopharmaceutiques et leurs statuts juridiques régissant leur production , contrôle de qualité et transport.

◆ **La deuxième partie** : s'intéressera tout d'abords aux différentes techniques et critères de préparation des radiopharmaceutiques, puis procèdera à détailler la panoplie des applications des radiopharmaceutiques en médecine nucléaire à savoir ceux du diagnostic et de la thérapie tout en dévoilant le principe de la theragnostique et les nouvelles méthodes en cours d'étude pour traiter les tumeurs neuroendocrines .

◆ **La troisième partie** : sera dédiée à la radioprotection et la gestion des déchets radioactifs.

***Les radio pharmaceutiques
et leurs modalités
de production industrielles***

1 Les radio pharmaceutiques et leurs modalités de production industrielles

1.1 Les radio pharmaceutiques: notions et statuts

1.1.1 Radioactivité:

1.1.1.1 Définition:

La **radioactivité** est un phénomène physique par lequel des noyaux atomiques instables (appelés radionucléides ou radio-isotopes) se transforment spontanément en d'autres atomes (désintégration), tout en émettant des particules de matière (électrons, noyaux d'hélium, neutrons, etc.) et d'énergie (photons et énergie cinétique).

L'émission de matière et de particules immatérielles est appelée rayonnement, et l'énergie des particules est suffisante pour provoquer l'ionisation du matériau passant, d'où le nom de rayonnement ionisant. Classiquement, on distingue les rayons α composés de noyaux d'hélium (également appelés particules α), les rayons β composés d'électrons (particules β) et les rayons γ composés de photons, auxquels s'ajoutent les neutrons de fission spontanée.

1.1.1.2 Historique:

La découverte de la radioactivité naturelle a été faite **par Henri Becquerel** en 1896 dans le cas de l'uranium, poursuivie par **Irène et Frédéric Joliot-Curie** en 1934 en découvrant la radioactivité artificielle du radium a été à l'origine de l'émergence d'une discipline médicale nouvelle : **la médecine nucléaire**.

1.1.2 Les principaux Statuts des radio pharmaceutiques:

1.1.2.1 Définitions :

◆ Médicament (la loi 17-04 Article premier):

On entend par “médicament”, au sens de la présente loi, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

◆ Définition de médicament radiopharmaceutique

➤ Selon la loi 17-04 du code du médicament et de la pharmacie Marocain:

Tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales sous forme de générateur, trousse ou précurseur.

Les médicaments radiopharmaceutiques utilisés à des fins diagnostiques ou thérapeutiques au sein des services de Médecine Nucléaire sont :

- soit des spécialités pharmaceutiques contenant des radioéléments artificiels,
- soit des préparations radiopharmaceutiques (magistrales ou hospitalières) réalisées extemporanément à partir de trousse, générateur...

On désigne sous les noms de :

. Générateur :

Un générateur correspond à tout système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radio-pharmaceutique.

. Trousse :

Une trousse correspond à toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radio-pharmaceutique final.

. Précurseur :

Un précurseur correspond à tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration.

Définition selon la pharmacopée Européenne :

Les radiopharmaceutiques comme des préparations contenant un ou plusieurs radionucléides, les radionucléides étant des nucléides radioactifs. Ils se transforment spontanément en d'autres nucléides.

Chaque radionucléide est caractérisé par :

- Une période variable exprimé en unité de temps.
- La nature et l'énergie de son ou ses rayonnements exprimés en électronvolts (eV), (MeV), (KeV).

- La Pharmacopée donne également les définitions suivantes :

- **Nucléide** : espèce atomique caractérisée par le nombre de protons et de neutrons contenus dans son noyau et par l'état énergétique de son noyau ;

- **Isotopes d'un élément** : nucléides ayant le même numéro atomique, mais des nombres de masse différents ;

- **Source radioactive**: matériau radioactif utilisé pour sa propriété d'émettre des rayonnements ionisants ;

Source non scellée : une source radioactive destinée à être utilisée de telle sorte que la substance radioactive soit en contact direct avec le milieu environnant. Dans une source non scellée, des matières radioactives sont immédiatement disponibles. Il est généralement admis qu'il peut être manipulé physiquement ou chimiquement pour le transférer d'un conteneur à un autre. Cette catégorie comprend les produits radiopharmaceutiques.

1.1.2.2 Les principaux statuts des radiopharmaceutiques :

Les médicaments radiopharmaceutiques utilisés à des fins diagnostiques ou thérapeutiques au sein des services de Médecine Nucléaire sont :

- . Soit des spécialités pharmaceutiques contenant des radioéléments artificiels,
- . Soit des préparations radiopharmaceutiques réalisées extemporanément à partir de trousse, générateur...

Le Dahir n° 1-06-151 du 30 chaoual 1427 (22 novembre 2006) portant promulgation de la loi n° 17-04, dans son article 2 distingue deux types de préparations :

Article 2 de la loi 17-04:

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

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

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

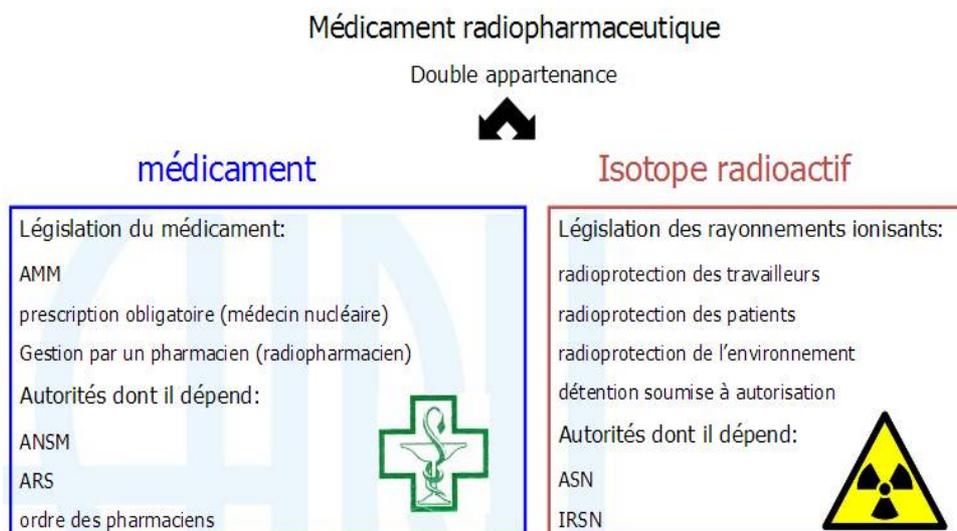
Quant à la définition du générateur, trousse et précurseurs, on retrouve les mêmes définitions comme celles inscrites dans la législation Marocaine.

1.2 Modalités de production industrielles des radiopharmaceutiques :

1.2.1 Le contexte réglementaire :

Le médicament radiopharmaceutique est régi par une double législation :

◆ En France :



Au Maroc : Les réglementations existantes au Maroc comme dans plusieurs pays proviennent des recommandations, règlements et directives des plusieurs organismes internationales, tels que :UNSCEAR,CIPR,AIEA et EURATOM

Tableau I: la double législation des radiopharmaceutique au Maroc.[10]

médicament	Isotope radioactif
Législation du médicament : AMM Prescription obligatoire (médecin nucléaire) Gestion par un pharmacien(radio pharmacie) Autorités dont il dépend : AMSSNUR CNRP Ministère de la santé	Législation des rayonnements ionisants : Radioprotection des travailleurs Radioprotection des patients Radioprotection de l'environnement Détention soumise à autorisation Autorités dont il dépend : AMSSNUR CNESTEN CENM

La réglementation est un processus impliquant diverses activités visant à garantir la sécurité, l'efficacité et la qualité des produits radiopharmaceutiques fabriqués, ainsi que la conformité éthique et technique.la production de radiopharmaceutiques s'inscrit dans le périmètre des activités réservées aux usines radiopharmaceutiques. Ces usines sont soumises à deux permis :

- ◆ Premièrement, à la licence d'ouverture délivrée par le ministère de la sante publique ;
- ◆ De plus, ils sont soumis à une autorisation d'activité nucléaire délivrée par le Centre national de radioprotection (CNRP).

Au Maroc, le centre national de l'énergie de la science et de la technologie nucléaire (CNESTEN) a été créé par la loi n°17-83 et le décret n°2-92964 du 29/04/1993 aux fins de soumettre la loi précitée sur le CNESTEN. le CNESTEN a en effet été autorisé par le Dahir n°1-97-166 du 27 Rabbi I 1418(2 août 1997) et par le Dahir n°1-06-151 du 30 chaoual 1427 (22 novembre 2006) promulguant la loi n° 17-04(chapitre II, section II ,article 28) à entreprendre toutes les activités liées à l'importation, l'exportation ,la production et le commerce de radioéléments et de produits radiopharmaceutiques utilisés en médecine nucléaire à des fins diagnostiques et thérapeutiques.

1.2.2 Contexte du circuit du médicament radio pharmaceutique :

1.2.2.1 Principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication

Les entreprises pharmaceutiques doivent respecter les principes généraux des bonnes pratiques de fabrication (BPF). (Exemple: Directive 91/356 / CEE du 13 juin 1991) .

De même, pour les radio pharmaceutiques, sa fabrication doit répondre aux exigences de directives spécifiques liées aux radio pharmaceutiques.

Le traitement et la fabrication de produits radio pharmaceutiques obligent les entreprises à:

- Définir les mesures et méthodes de prévention en termes de lieux, d'équipements et de personnel.
- Mettre en place un système d'assurance qualité efficace et stipuler toutes les procédures liées à la production, au contrôle et à la libération en masse.

1.2.2.1.1 Le personnel:

Tout le personnel employé dans la zone de fabrication (y compris ceux affectés au personnel de nettoyage) doit également recevoir une formation complémentaire spécifique et appropriée.

Toutes les opérations de fabrication sont gérées par du personnel doté d'une compétence en matière de radioprotection.

1.2.2.1.2 Locaux et matériel :

Les sites radio pharmaceutiques doivent disposer de locaux aménagés, entretenus et dédiés aux produits radio pharmaceutiques.

Dans les zones de fabrication, il est nécessaire de:

- Développer des tuyaux d'évacuation pour empêcher la circulation de l'air.
- Réduire la pression d'air ou concevoir le sas pour minimiser la contamination, Si la zone environnante est polluée.

Les postes de travail doivent être soumis à un contrôle de qualité radiologique et microbiologique et isolés sous flux d'air filtré laminaire (filtre HEPA).

Les matériaux utilisés ne doivent être réservés qu'aux radio pharmaceutiques.

1.2.2.1.3 La production :

Les produits radio pharmaceutiques sont fabriqués dans des enceintes ou des pièces blindées.

Afin d'éviter toute contamination croisée, il est nécessaire d'éviter la production simultanée de plusieurs produits radioactifs sur un même poste de travail.

Avant le début du processus de production, l'assemblage de l'équipement stérile et des consommables, tels que les cathéters, les filtres et les flacons stériles bouchés, doit être effectué dans des conditions aseptiques.

Les produits radio pharmaceutiques destinés à l'administration parentérale doivent également être produits conformément aux exigences du guide spécial «à la fabrication des médicaments stériles ».

1.2.2.1.4 Contrôle qualité :

Le but du contrôle qualité est de vérifier si le produit final répond aux exigences prévues.

Divers contrôles de qualité des produits radiopharmaceutiques sont décrits dans la monographie de la Pharmacopée européenne, intitulée «Préparations radio pharmaceutiques».

1.2.2.2 Production industrielle des médicaments radiopharmaceutiques:

Les radiopharmaceutiques appartiennent au monopole pharmaceutique. Selon l'article L28 du code de médicament et de la pharmacie, «Par dérogation aux dispositions des articles 19 et 26 de la présente loi, le Centre national de l'énergie, des sciences et des techniques nucléaires demeure habilité à effectuer des opérations de fabrication, d'importation et de commercialisation des médicaments radio pharmaceutiques définis au 9° de l'article 2 . »

En pratique :

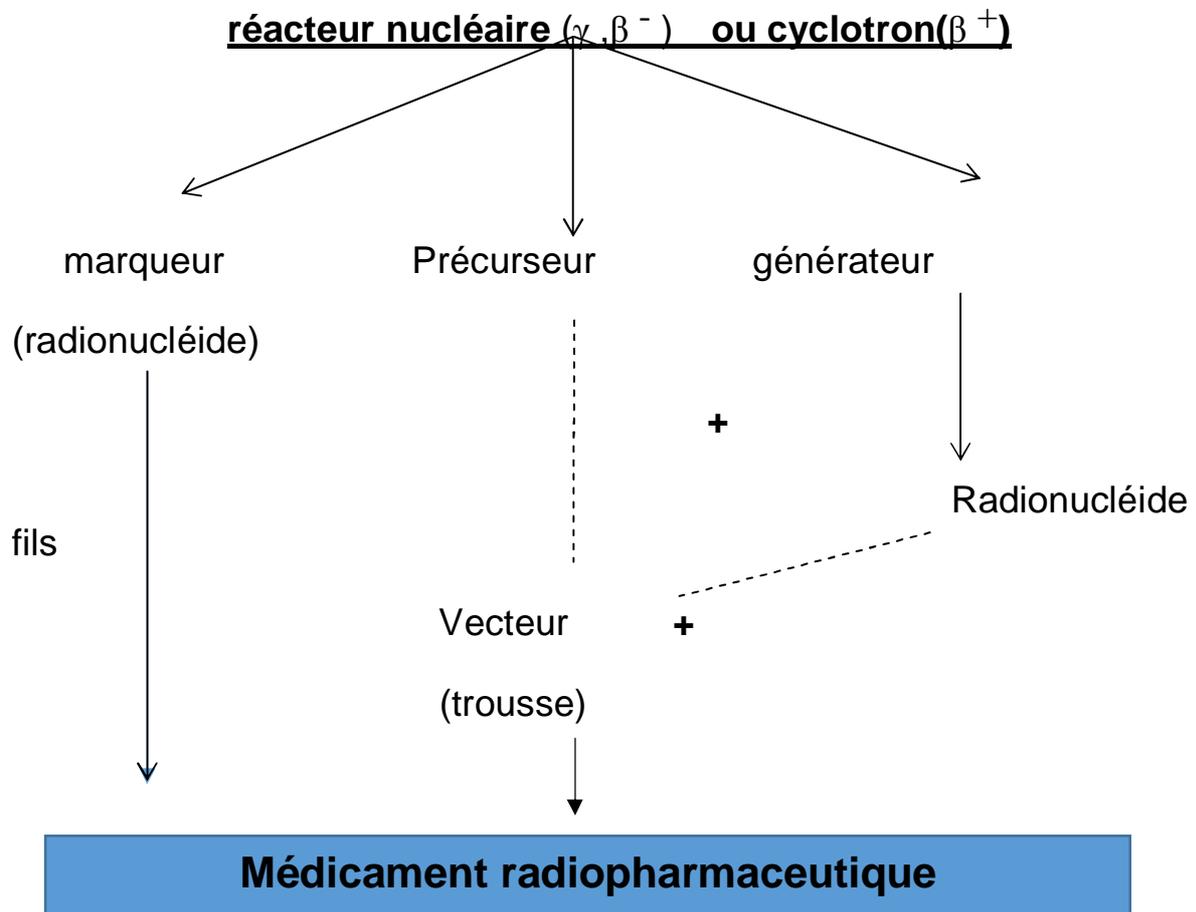


Figure 1: Genèse des médicaments radio pharmaceutiques. [4]

1.2.2.2.1 Production industrielle des radionucléides :

les radionucléides utilisés en radio pharmacie et en médecine nucléaire n'existent pas à l'état naturel.il faut donc les produire ;on parle de radionucléides artificiels.

Quatre possibilités permettent de les obtenir :

- **réacteurs nucléaires ;**
- **produits de cyclotrons ;**
- **fission nucléaire ;**
- **générateurs d'isotopes à vie courte.**

1.2.2.2.1.1 Les réacteurs nucléaires :

Les radionucléides sont produits dans les réacteurs (ou pile) nucléaires par irradiation neutronique de la cible (noyaux d'isotopes stables).ces neutrons sont les produits de la fission enchaînée de l'uranium 235 du réacteur .

Plusieurs paramètres interviennent dans cette production :

- flux de neutrons du réacteurs : 10^{13} à 10^{14} n.cm⁻².s⁻¹ ;
- énergie cinétique des neutrons ;
- temps d'irradiation ;
- section efficace(probabilité de capture) ;
- isotope cible(enrichissement) ;
- période du radionucléide obtenu.

Ces réactions nucléaires sont appelées capture neutronique .les neutrons pénètrent dans le noyaux cible chargé positivement. Les cibles sont placées dans des ampoules scellées(Aluminium, silice...) plus ou moins loin du cœur du réacteur, immergé dans l'eau (figure 2)

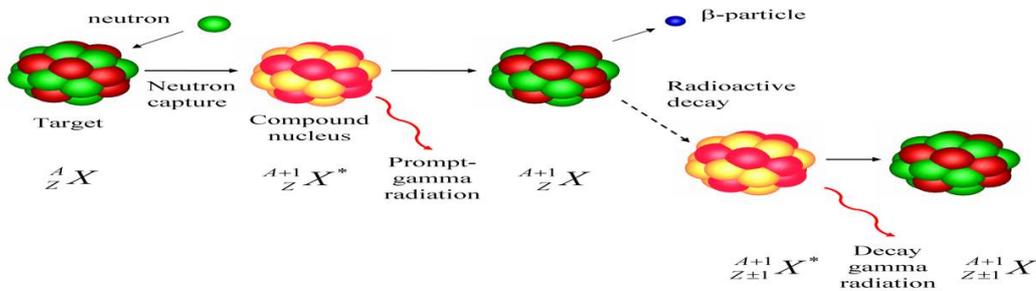


Figure 2: Réaction nucléaire de type (n,γ) -neutrons thermiques.[1]

Les produits de capture ont une activité spécifique faible.

La capture par les noyaux cibles et l'émission de particules donnent naissance à de nouveaux noyaux radioactifs.

Au niveau des réacteurs nucléaires, la production des neutrons utilisés pour irradier les cibles et provoquer des réactions nucléaires est le résultat de la désintégration de l'uranium 235 :

- cible éloignée du cœur de la pile = Irradiation par les neutrons thermiques ;
- cible proche du cœur de la pile = irradiation par les neutrons rapides.

1.2.2.2.1.1.1 Les neutrons thermiques

Ce sont des neutrons dont l'énergie cinétique est faible. On les trouve loin du cœur du réacteur :

⇒ ils sont ralentis par l'eau ;

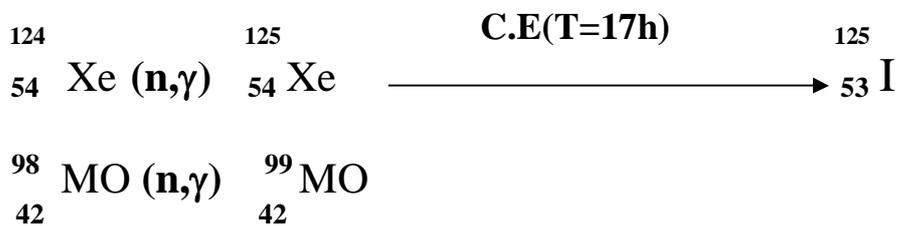
⇒ ils ont une énergie cinétique faible (0,025 eV) ;

⇒ ils produisent des réaction type (n,γ) ;

⇒ leur zone d'irradiation est loin du cœur du réacteur, d'où le bon coût de production.

Après capture, les noyaux cibles disposent d'un neutron supplémentaire, ce qui les rend instable : ils deviennent radioactifs.

Exemple : de production de radionucléides par capture neutronique (thermiques) :



1.2.2.2.1.1.2 Les neutrons rapides :

Ce sont des neutrons dont l'énergie cinétique est élevée. on les rencontre près du centre du réacteur.

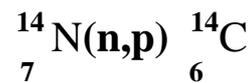
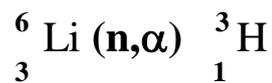
⇒ Ils sont peu ralentis par l'eau ;

⇒ Ils ont une haute énergie cinétique ;

⇒ Ils produisent des réactions nucléaires de type (n, Xn) ($Xn : \alpha, \rho, n, \dots$) ;

⇒ Leur zone d'irradiation est proche du cœur du réacteur, d'où le coût très élevé de production.

Exemple : de production de radionucléides par capture neutronique (neutrons rapides) :



1.2.2.2.1.2 Les produits de cyclotron

Le cyclotron est un accélérateur de particules chargées (protons, deutons, alphas, etc.) (Figure 3). Ces particules irradient la cible (noyaux d'isotopes stables) avec une énergie cinétique élevée et produisent des radionucléides ayant une activité spécifique élevée par des réactions nucléaires (bombardement).

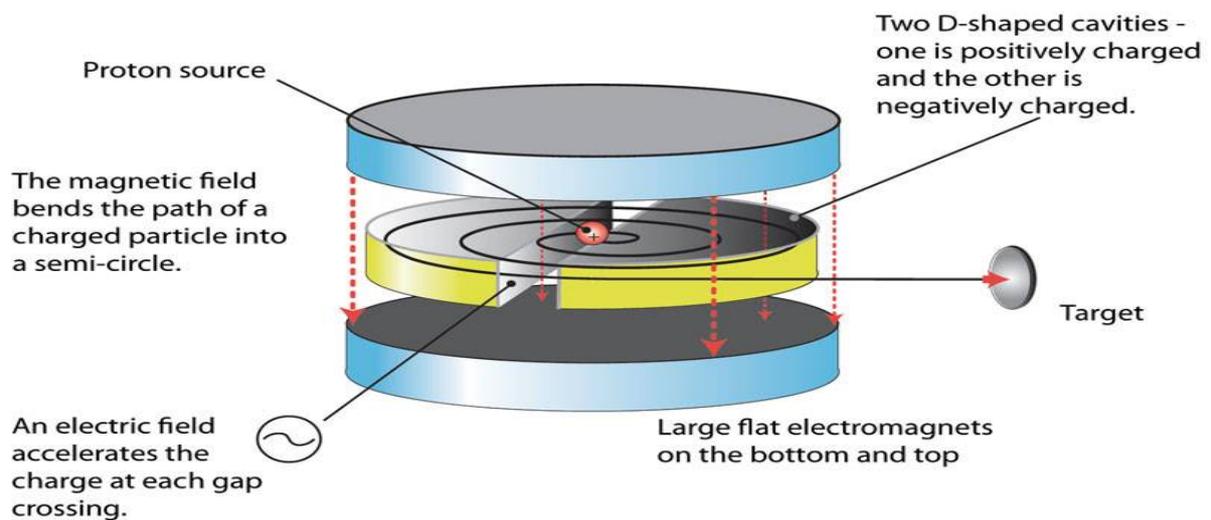


Figure 3: Schéma d'un cyclotron[1]

En raison de l'investissement, de la maintenance et du fonctionnement de la machine, le coût de production du radionucléide cyclotron est très élevé.

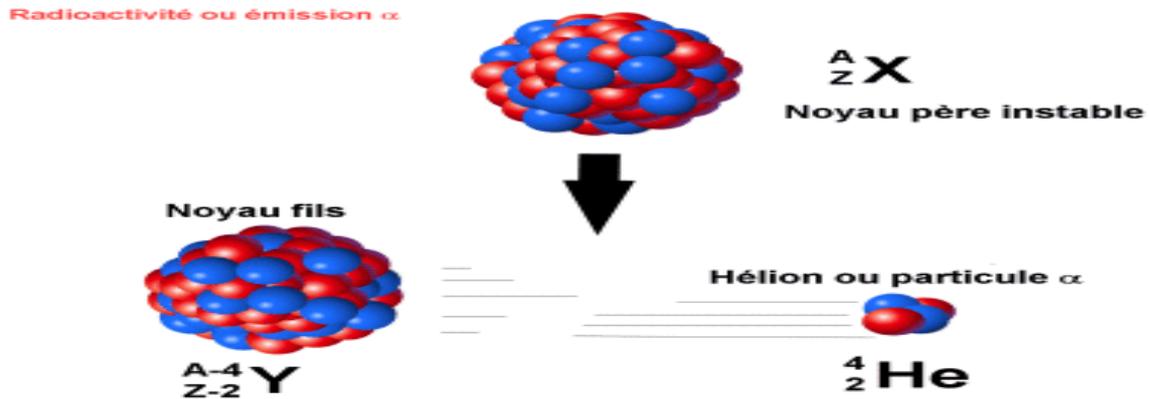


Figure 4: Réaction nucléaire de type (p, α) induite par un proton incident-cyclotron. [1]

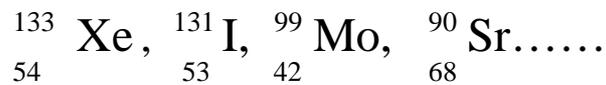
Exemple de production de radionucléides par un cyclotron .



1.2.2.2.1.3 Les produits de fission de l'uranium 235

L'uranium 235 est un radionucléide fissible , autrement dit son noyau peut facilement (voire même naturellement se « casser » en deux radionucléides de taille différente).

Produits de fission de l'uranium²³⁵ :



Cette fission nucléaire produit quelques radionucléides à usage biomédical. Ils ont une activité spécifique forte, mais les étapes de séparation et de purification les rendent coûteux.

1.2.2.2.1.4 Les générateurs d'isotopes à vie courte :

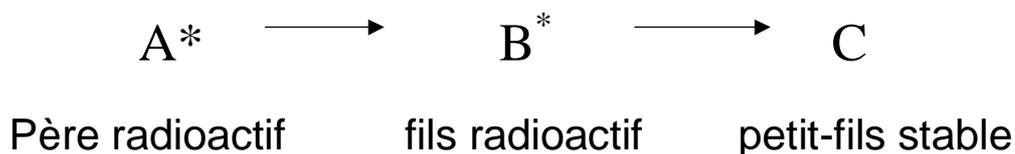
Les générateurs d'isotopes à vie courte produisent des radionucléides d'une $t_{1/2}$ courte, sur le site même de leur utilisation.

Une filiation radioactive artificielle est à l'origine de cette production.

Principe :

Un générateur est un système contenant un radionucléide parent déterminé de longue période, servant à la production d'un radionucléide de filiation ayant une courte période, obtenu par élution ou par une autre méthode et utilisé dans un médicament radio pharmaceutique.

La filiation radioactive simple(ci-dessous), illustre ce principe de genèse radio pharmaceutique :



Le temps de désintégration du radionucléide parent A * est suffisamment long pour être produit, finalisé et transporté jusqu'à l'endroit où le radionucléide fille B * est utilisé. La demi-vie de ce dernier est généralement beaucoup plus courte. Le radionucléide parent se trouve dans son générateur, ce qui facilite la récupération du radionucléide médical B *.

Les isotopes radioactifs les plus utilisés sont :

- le Technétium 99m ;
- le Thallium 201 ;
- le Xénon 133 ;
- l'Iode 123 et 131 ;
- le Krypton 81 ;
- le Fluor 18.

Exemple : le Générateur ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$

- C'est le plus ancien générateur, utilisé pour le marquage de la plupart des produits radio pharmaceutiques utilisés en médecine nucléaire classique
- Le générateur contient du molybdène-99 (élément émetteur β^+), sa demi-vie est de 66 h (2,7 jours) et se désintègre en technétium-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) de demi-vie de 6 h
- Le générateur fournit ainsi le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pendant environ une semaine.

Il est constitué de:

- ◆ Une colonne de verre (échange d'ions) remplie d'alumine dans laquelle est fixé du molybdène,
- ◆ Une arrivée de sérum physiologique en tête de colonne
- ◆ un dispositif de recueil de l'éluât.

Le technétium est récupéré par le lavage de la colonne par une solution saline .

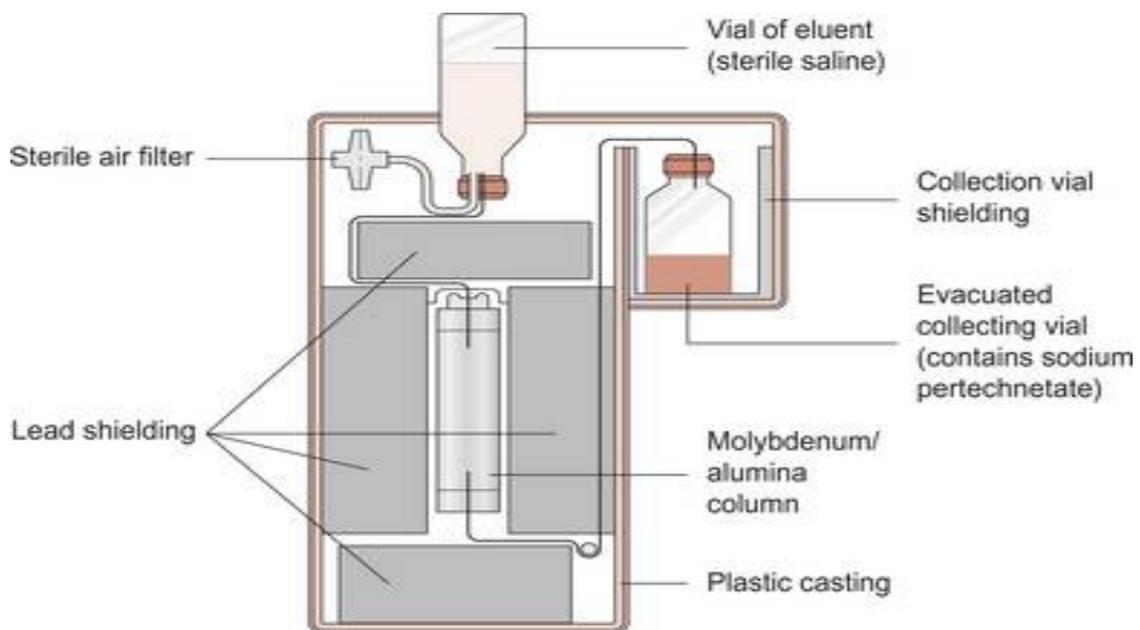


Figure 5: Générateur de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [10]

Élution du générateur de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Les étapes d'élution du générateur de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ comprennent: le passage d'une solution de 9 % de NaCl à travers une colonne d'alumine pour récupérer le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ produit par la décomposition de ^{99}Mo .

Entrainer $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sous forme de sodium de haute technologie ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4\text{Na}$) et le recueillir dans la bouteille d'élution.

- La régénération est atteinte au bout de 23h, mais il est hautement préconisé d'éluer au moins 2 fois par jour.
- Pour assurer une activité spécifique élevée, il est souhaitable d'éluer au dernier moment et d'utiliser l'éluat le plus rapidement possible.

Intérêt du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en usage diagnostique :

⇒ Demi-vie biologique est de 6h : du même ordre que la durée d'un examen permettant de limiter l'irradiation du patient;

⇒ Peu dangereux ;

⇒ Les photons gamma qu'il émet ont une énergie optimale pour un maximum de sensibilité des systèmes usuels de détection :

- Excellente détection par cristaux NaI;
- Bonne résolution en énergie avec le détecteur NaI ;
- Excellentes images avec le détecteur NaI .

⇒ Chimiquement réactif (peut être associé à de nombreuses molécules ayant un intérêt biologique) ;

⇒ Relativement moins onéreux par rapport à d'autres isotopes.

1.2.2.2.2 Production industrielle des molécules vectrices :

Une molécule vectrice (dite :**trousse**) est une molécule non radioactive dite "froide", vendue sous forme de trousse, correspondant à un ensemble de substances stériles, apyrogènes et préemballées.

Ils sont généralement produits chimiquement ou biologiquement et donnent des radio pharmaceutiques après marquage avec des radionucléides sélectionnés.

Le vecteur se présente le plus souvent sous la forme d'un flacon fermé sous azote, contenant du lyophilisat.

En fonction de la molécule porteuse utilisée (molécules organiques, peptides synthétiques, anticorps monoclonaux, cellules sanguines, etc.), les radio pharmaceutiques ont un certain tropisme pour la visualisation (diagnostic) ou le rayonnement (traitement) des organes ou des fonctions.

Exemples de trousse utilisées pour la réalisation des scintigraphies:

- DMSA: Acide dimercaptosuccinique, utilisé pour la scintigraphie rénale.
- Pulmocis: utilisé pour la scintigraphie de perfusion pulmonaire.

1.2.2.2.3 Précurseur :

• C'est un radionucléide produit par des systèmes autres que des générateurs. Comme à travers un cyclotron ou un réacteur

• Solution de radionucléide prête à l'emploi utilisée pour le marquage d'un vecteur .

Exemples:

- Chrome 51 (chromate de sodium)
- Indium 111 (chlorure)
- Indium 111 (oxinate) Iode 123 (iodure de sodium)
- Yttrium 90 (chlorure)

1.2.2.2.4 Genèse d'un radio pharmaceutique :

Les matières premières radioactives provenant de fournisseurs extérieurs à l'entreprise de fabrication entrent directement dans la zone de production et sont dans leur blindage. Ils n'iront pas à l'entrepôt avant la production et ne seront sous aucun contrôle.

Deux modes de fabrications sont possibles, selon la nature des produits :

1.2.2.2.4.1 Les troussees :

Sont des préparation stérile contenant une ou plusieurs molécules porteuses destinées à être marquées avec des éléments radioactifs sélectionnés dans une préparation radio pharmaceutique. Ils ne contiennent aucun élément radioactif et leurs restrictions de fabrication sont celles de tout médicament injectable stérile. Ils sont généralement stérilisés par filtration stérilisante.

1.2.2.2.4.2 Les radio pharmaceutiques :

Ils sont fabriqués dans des enceintes blindées dans des unités de fabrication parfois appelées «laboratoires actifs». La production de radio pharmaceutiques prêts à l'emploi comporte plusieurs étapes:

L'irradiation de la cible et son traitement produisent une solution de radio-isotope. Afin d'obtenir des produits radiochimiques, différentes méthodes de

purification (précipitation / purification, extraction) sont mises en œuvre, à partir desquelles les médicaments peuvent être préparés par stérilisation dans le conditionnement final par dilution, distribution et autoclavage.

Les restrictions liées à la durée de vie des produits nécessitent un suivi logistique strict de l'approvisionnement en matières premières (qui ne peuvent être stockées en raison de leur décroissance radioactive rapide) et de toutes les étapes de la production, de la commande au conditionnement et au transport: toutes les opérations doivent être réalisées dans les 30 heures.

Ces contraintes ont de nombreuses conséquences pour les industriels:

- devoir déterminer les besoins des utilisateurs à l'aide d'un calendrier mensuel des expéditions ;
- Puisqu'il n'y a pas de « rupture de stock » acceptable, devoir produire six jours par semaine entraînera des contraintes de temps pour le personnel qui doit faire preuve de «flexibilité»;
- Le lot doit être libéré avant que tous les résultats de contrôle ne soient obtenus, ce qui rend la vérification du processus de fabrication et l'inspection pendant le processus de fabrication particulièrement importantes.

1.2.2.2.5 Contrôles de qualité et libération de lots des radio pharmaceutiques :

Les produits radio pharmaceutiques (spécialité et préparations), ainsi que les substances élues des générateurs et précurseurs (matières premières qui constituent des préparations radio pharmaceutiques) doivent faire l'objet d'un contrôle de qualité.

La plupart de ces contrôles sont similaires à ceux effectués sur d'autres médicaments ; parmi eux on retrouve :

1.2.2.2.5.1 Avant la production :

Les matières premières radioactives provenant de fournisseurs extérieurs à l'entreprise de fabrication entrent directement dans la zone de production et sont dans leur blindage. Ils n'iront pas à l'entrepôt avant la fabrication et ne seront sous aucun contrôle. En conséquence, le système d'assurance qualité du fournisseur revêt une importance particulière et doit être validé.

1.2.2.2.5.2 Au cours de la production :

1.2.2.2.5.2.1 Contrôles physiques :

- Identification du radionucléide (identifier la période physique)
- Mesure de l'activité
- Pureté radionucléidique (déterminer la nature et l'énergie du rayonnement par un spectromètre γ)

1.2.2.2.5.2.2 Contrôles chimiques :

- Mesure du pH
- Pureté chimique
- Pureté radiochimique
- Mesure des solvants résiduels

1.2.2.2.5.2.3 Contrôles galéniques :

- Caractères organoleptiques (aspect de la solution, coloration, volume d'élution)
- Taille des particules

1.2.2.2.5.2.4 Contrôles biologiques :

- Stérilité
- Endotoxines bactériennes .

Pour la plupart des produits radioactifs devant être expédiés très rapidement après leur fabrication, les résultats des tests de stérilité et de toxicité anormale ne peuvent être obtenus qu'après la libération du lot. Si les résultats de l'inspection sont jugés insatisfaisants après l'expédition, une procédure doit décrire les mesures à prendre.

1.2.2.2.5.3 Après la production :

Au moment de la libération des lots ,des contrôles supplémentaires sont effectués :

1.2.2.2.5.3.1 L'étiquetage :

L'étiquetage doit répondre aux exigences suivantes:

L'étiquetage du flacon (ou le récipient primaire) doit indiquer :

- Le nom ou le code du médicament, y compris le nom ou le symbole chimique du radionucléide;
- Identifier le lot et la date d'expiration;
- le Symbole international de la radioactivité;
- Nom du fabricant;
- La quantité de radioactivité.

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

- La dénomination du médicament ;

- La forme pharmaceutique et/ou le dosage doivent apparaître dans la dénomination du médicament et la liste des constituants de la trousse;
- Le mode d'administration et, voie d'administration si nécessaire ;
- la date de péremption;
- les conditions de conservation particulières.

Le conditionnement des radio pharmaceutiques, des générateurs, trousses ou des précurseurs radio pharmaceutiques doit être accompagné d'une notice d'instructions détaillées.

1.2.2.2.5.3.2 Le transport :

Les règlements de transport formulés par l'Agence internationale de l'énergie atomique sont à la base de la plupart des législations partout dans le monde.

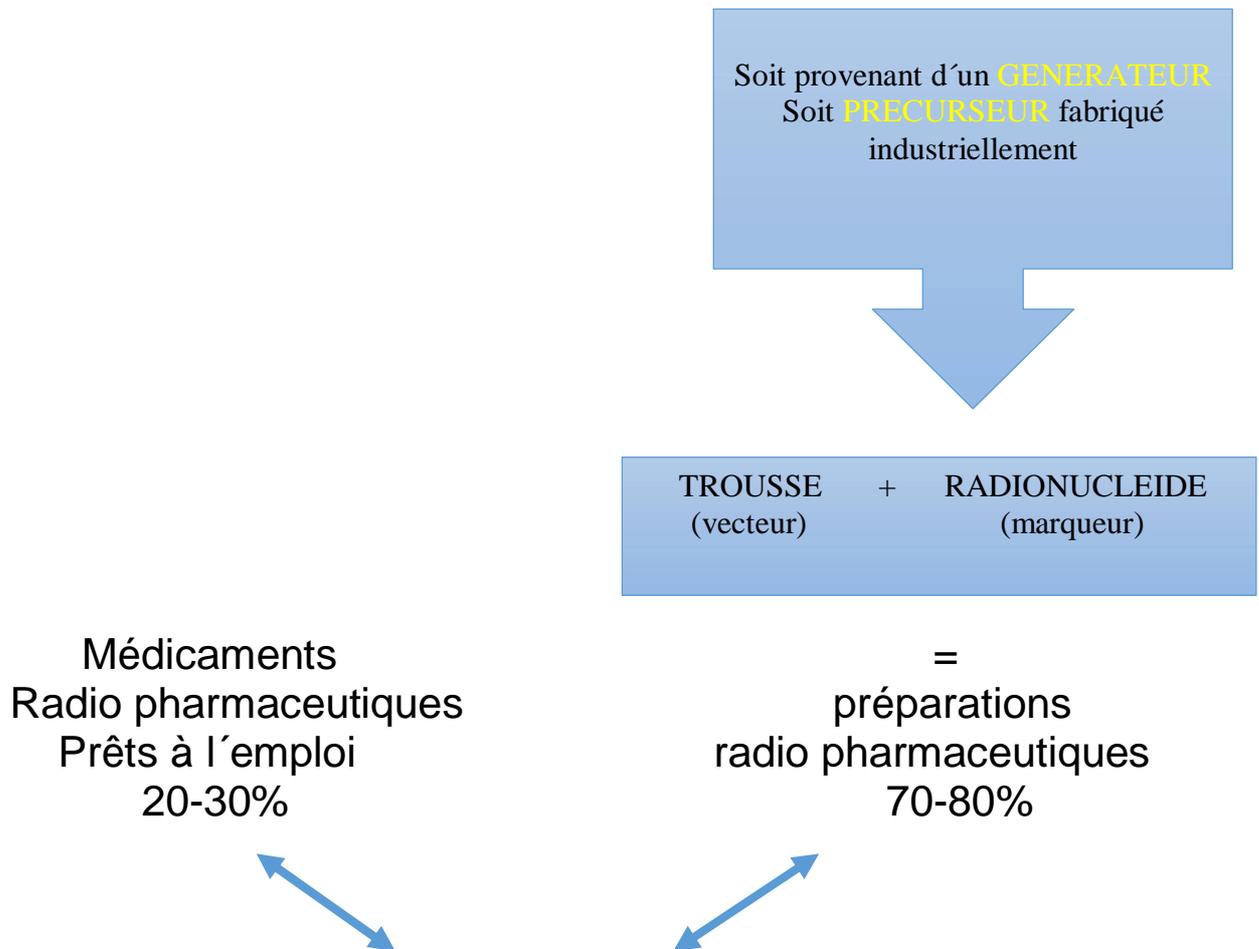
L'AIEA recommande pour les colis, en fonction de leur type, des performances minimales afin d'assurer la protection contre les rayonnements, le confinement de matière et la prévention des risques thermiques.

Le terme colis désigne l'emballage avec son contenu radioactif. Le règlement définit plusieurs types de colis en fonction des caractéristiques de la matière transportée, telles que son activité totale, son activité spécifique, sa forme physico- chimique...

***Domaines d'application
des radio pharmaceutiques
en médecine nucléaire***

2 Domaines d'application des radio pharmaceutiques en médecine nucléaire

2.1 Préparation des radio pharmaceutiques :



Médicaments radio pharmaceutiques

« Tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales » (L.17-04 Article premier).

Les médicaments radio pharmaceutiques utilisés dans la « **Radiopharmacie** » des services de **Médecine Nucléaire**:

- sont administrés par voie : parentérale, orale, pulmonaire (inhalation) ;
- Sont principalement des préparations hospitalières pour plusieurs patients, mais il existe également un certain nombre de préparations magistrales ;
- Sont sous forme de spécialités radio pharmaceutiques prêtes à l'emploi, contenant des radionucléides (radioéléments artificiels) .

2.1.1 Pharmacotechnie des préparations radio pharmaceutiques:

L'appartenance de ces médicaments au monopole pharmaceutique, implique la responsabilité du pharmacien qui se charge des opérations de préparation et de contrôle des médicaments radiopharmaceutiques, accompagné des techniciens ou des manipulateurs d'électroradiologie médicale dans les services de médecine nucléaire.

La préparation de radio pharmaceutiques, qu'elle soit diagnostique ou thérapeutique, n'est guère différente de la préparation de médicaments conventionnels.

Avant d'utiliser des radio pharmaceutiques à des fins de traitement ou de diagnostic, l'unité radio pharmaceutique doit s'assurer qu'elle dispose des équipements appropriés pour la manipulation des radionucléides, la préparation et le contrôle de qualité, notamment:

- Le type et l'épaisseur de l'enceinte doivent être adaptés aux rayonnements émis.

- Compteurs appropriés pour déterminer la pureté radiochimique après préparation.
- Un détecteur de radioactivité adapté à la mesure des éléments radioactifs pour détecter une contamination radioactive ...

En prenant en considération l'exposition aux rayonnements de l'opérateur, les équipements de radioprotection doivent également être adaptés :

- Couvercle de protection de bouteille en composite.
- Bouchon de seringue en plomb ou en tungstène

Par conséquent, la plupart des radio pharmaceutiques sont des produits injectables et doivent donc être préparés dans des zones de surpression dans une atmosphère contrôlée.

Pendant le processus de préparation, la source d'alimentation en air filtré doit toujours maintenir une pression positive et une bonne circulation d'air avec la zone adjacente à faible teneur.

Le traitement des radionucléides nécessite que la zone contrôlée soit à basse pression par rapport aux autres zones, et la basse pression doit être maintenue à l'intérieur de la boîte à gants plombée.

Pour les préparations radio pharmaceutiques à système ouvert, une hotte à flux laminaire vertical de classe A doit être utilisée.

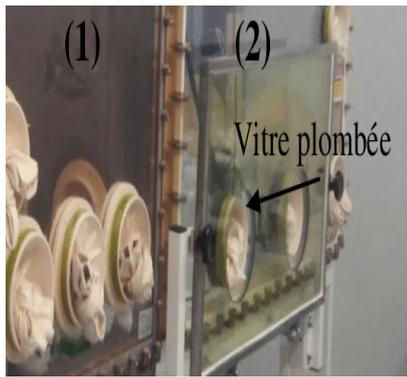


Figure 6: Photo d'une Boîte à Gants en dépression par rapport à l'extérieur. dédiée à la préparation des échantillons [11]



Figure 7: Pot pour flacon d'éluion et protège-seringue Plombé. [11]

Il existe deux types de préparations qui peuvent être effectuées dans le département de radio pharmacie :

2.1.1.1 Les radio pharmaceutiques prêts à l'emploi:

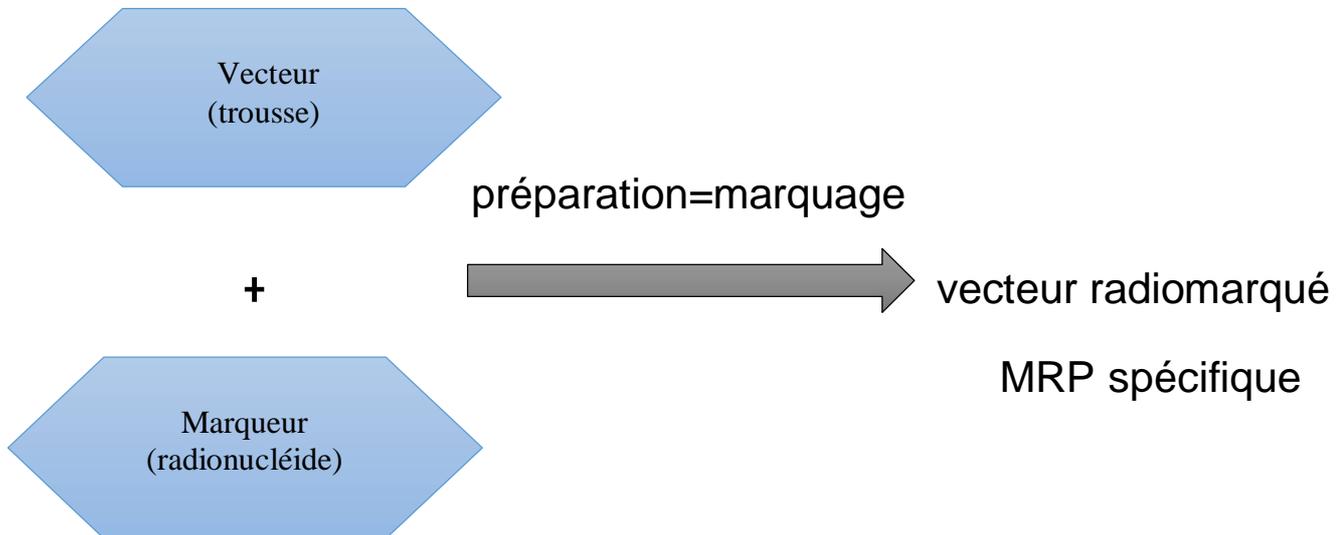
Les radionucléides peuvent être utilisés seuls sous des formes chimiques simples. Ils peuvent être obtenus par les méthodes suivantes:

- Dissolution de la cible d'irradiation.
- Soit par séparation physique et chimique de la cible d'irradiation (chromatographie, distillation, oxydation / réduction ...).

Exemple : gélule d'iode ¹³¹.

2.1.1.2 Les radio pharmaceutiques obtenus par radio marquage :

2.1.1.2.1 Principe de radiomarquage :



Ces préparations radiopharmaceutiques sont le plus souvent des flacons multi dose (1 flacon = ++ patients)

2.1.1.2.2 Types de radiomarquage :

2.1.1.2.2.1 Radiomarquage d'une trousse par un précurseur :

Le radionucléide peut être fixé au vecteur par :

2.1.1.2.2.1.1 Fixation :

cas des halogènes (^{123}I , ^{18}F) par liaison simple donnant des molécules marquées par synthèse chimique ou échange isotopique.

Exemple : ^{123}I -MIBG, ^{131}I -MIBG

2.1.1.2.1.2 Marquage par synthèse chimique :

Il implique des processus chimiques organiques auxquels s'ajoute de la complexité engendrée par la radioactivité.

Exemple : marquage au Carbone 14.

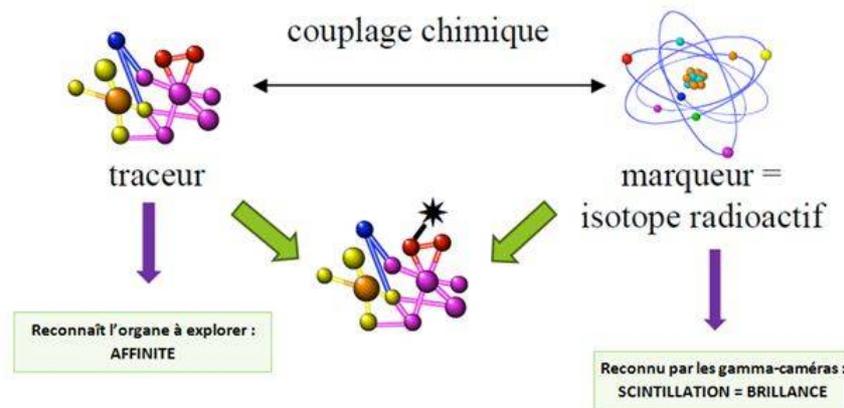


Figure 8: principe du marquage chimique . [1]

2.1.1.2.1.3 Marquage par échange isotopique :

L'échange isotopique consiste à substituer dans une molécule appartenant à une espèce chimique donnée, l'un de ces atomes constitutifs par un isotope radioactif correspondant et inversement.

Exemple : Préparation de la 2-[¹⁸F-] fluoro-2-désoxy-D-glucose (18F-FDG) (faut que ça soit juste avant la figure)

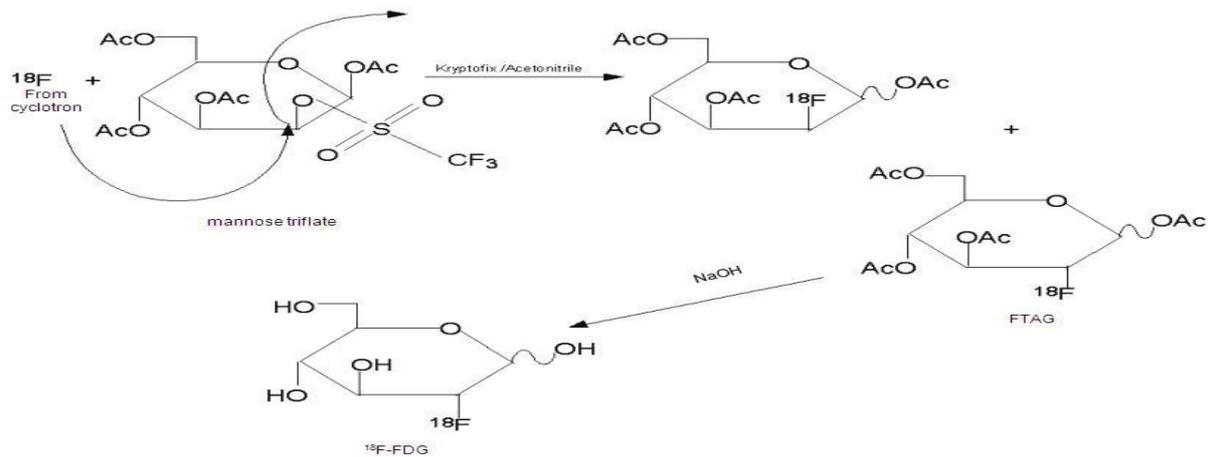


Figure 9: Schéma de synthèse du ^{18}F -FDG par substitution nucléophile suivie d'une hydrolyse alcaline. [1]

Le radiomarquage au Fluor-18 [^{18}F -] est le plus souvent réalisé par une réaction de substitution nucléophile (ou la fluoration nucléophile).

Cette méthode permet de produire une grande variété de radiopharmaceutiques avec des activités plus spécifiques.

2.1.1.2.2.1.4 Complexation :

cas des métaux de transition et post-transition polycordonnés ($^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In) : implication de plusieurs liaisons métal-ligand .

exemple :

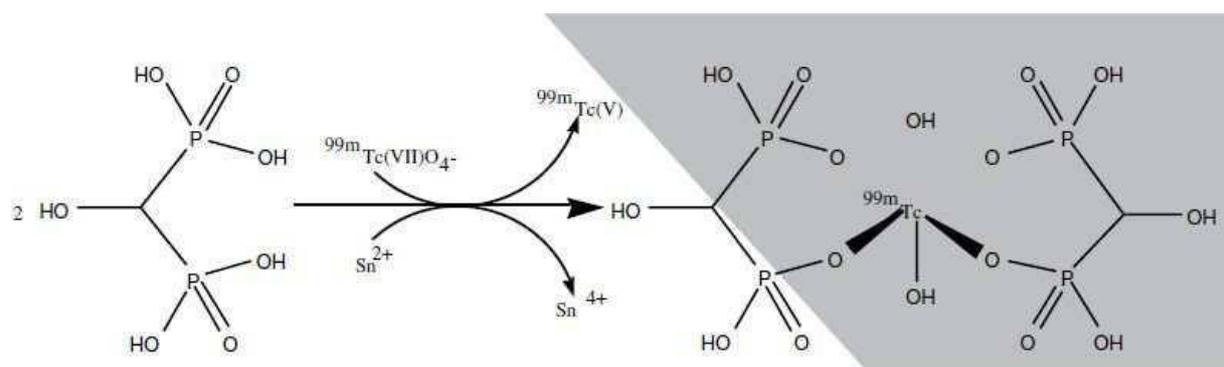


Figure 10: Complexation du Tc-99m au HMDP . [1]

2.1.1.2.2.2 Radiomarquage cellulaire in vitro :

Le vecteur du radionucléide peut être un composé plus ou moins complexe, mais il peut également s'agir des cellules sanguines du patient: globules blancs, globules rouges ou plaquettes.

2.1.1.2.2.2.1 Les leucocytes :

ils sont marqués avec un dérivé industriel du technétium ,c'est l'exametazine : un composé lipophile qui peut pénétrer librement dans la cellule, puis s'hydrolyser et rester capturé.

Le marquage peut être effectué sur l'ensemble du pool de leucocytes ou sélectivement sur les cellules polynucléaires, ce qui nécessite des étapes supplémentaires pour les séparer des lymphocytes.

L'élimination des lymphocytes peut réduire le risque de mutations radio-induites dans ces cellules.

o Les principales indications :sont la localisation de foyers infectieux osteo-articulaires (ex: infection sur une prothèse), mais également le diagnostic topographique des maladies inflammatoires intestinales (ex: maladie de Crohn).

2.1.1.2.2.2.2 Les globules rouges :

Elles peuvent être radio marquées à l' aide de ^{51}Cr pour déterminer leur durée de vie, la masse sanguine ou de localiser une séquestration des globules rouges. Elles peuvent également être radio marquées à l' aide de $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Après injection intraveineuse de sels stanneux qui induit une saturation des hématies, l' administration de $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ provoquera l' accumulation et la rétention de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dans les globules rouges. le marquage peut être réalisé in vivo, in vivo/in vitro ou entièrement in vivo.

○ Les principales indications : sont L'évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire, la scintigraphie de perfusion d'organes ou la scintigraphie splénique.

2.1.1.2.2.3 Le marquage des plaquettes :

S'effectue à l'aide de ^{51}Cr ou de ^{111}In

○ Les principales indications : sont la quantification leur durée de vie ou la localisation d'une séquestration .

Le radiomarquage cellulaire nécessite plusieurs étapes de préparations :

- Après prélèvement du sang du patient, les cellules à marquer sont séparées puis incubées en présence de radionucléides.
- Effectuer ensuite plusieurs lavages cellulaires pour éliminer les radionucléides qui ne sont pas fixés sur les cellules, puis réinjecter les cellules radiomarquées dans le patient.
- ces préparations sont lourdes et nécessitent plusieurs étapes de centrifugation, décantation et incubation, ce qui entraîne des rendements de marquage variables et une irradiation importante du robot.

De plus, des précautions doivent être prises pour éviter d'endommager les cellules, les maintenir en bon état de fonctionnement et éviter la contamination microbienne.

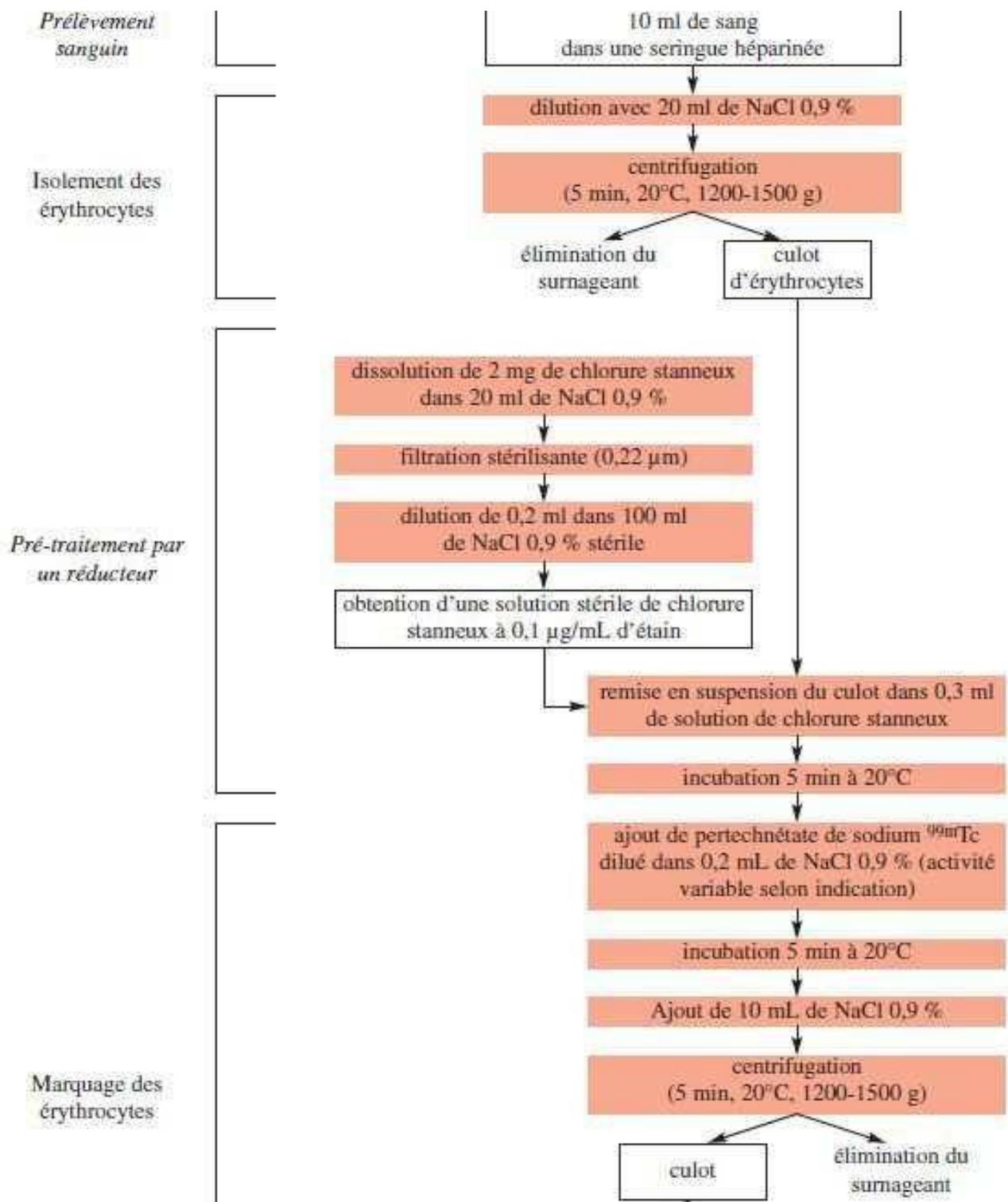


Figure 11:Schéma d'Isolement et de marquage in vitro des érythrocytes au Technétium (Tc-99m). [11]

2.1.2 Pharmacologie des préparations radio pharmaceutiques :

2.1.2.1 Classification des radiopharmaceutiques :

2.1.2.1.1 En fonction de leur mode de localisation :

2.1.2.1.1.1 Passive : soit par

Diffusion transmembranaire simple: elle se produit à travers la membrane cellulaire et se combine ensuite avec les composants intracellulaires.

Exemple: thallium 201 , analogue du K^+ pénètre par une pompe sodium-potassium pour l'imagerie cérébrale tumorale.

Dilution isotopique: Cr-GR utilisé pour diagnostiquer la polyglobulie, l'anémie liée à la splénomégalie ...

Les globules rouges sont marqués au chromate de sodium (hydrosoluble) pour mesurer le volume sanguin.

Obstruction capillaire: provoquer une embolie capillaire sévère par des particules.

Exemple: Agrégats macromoléculaires d'albumine sérique humaine marqués au Tc-99m : utilisés pour explorer la perfusion pulmonaire

séquestration cellulaire: injection de globules rouges thermiquement modifiés marqués au Tc-99m pour Imagerie sélective de la rate.

phagocytose : ^{99m}Tc -colloïdes :pour l'imagerie hépatique

2.1.2.1.1.2 Active

voie métabolique :substitution isotopique

^{123}I et ^{131}I :pour l'imagerie ou la thérapie thyroïdienne

captation métabolique : substrat métabolique

^{18}F -DOPA : synthèse de la dopamine/neurones dopaminergiques.

ligand de récepteur : Certains radionucléides peuvent être fixés sur des analogues du substrat métabolique de l'organisme humain .

^{18}F -FDG : métabolisme cellulaire glucidique.

anticorps : Vise à cibler des antigènes tumoraux à l'aide d'anticorps marqués par les radioéléments.

^{99}Y -antiCD20 : thérapeutique des lymphomes.

2.1.2.1.2 En fonction de leur forme galénique : nous distinguons

2.1.2.1.2.1 Les solutions vraies :

Elles sont aqueuses (par voie orale ou intraveineuse), hydroalcooliques (V.I) ou huileuses (V.I).

La solution buvable se présente sous la forme d'un flacon, ce qui peut provoquer des rayonnements dans la bouche et le tube digestif.

Par exemple: Iodure de sodium 131.

Pour les solutions injectables , elles sont fournies en ampoules ou en flacons à dose unique ou multiple. Ils sont stériles, apyrogènes et isotoniques.

Par exemple: iodure de sodium 123, chlorure thallium 201.

2.1.2.1.2.2 Les solutions colloïdales :

Stabilisées par la gélatine. Elles sont administrées par voie intrapéritonéale ou intraséreuse.

Exemple : $^{99\text{m}}\text{Tc}$ colloïdale utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

2.1.2.1.2.3 Formes solides :

Elles se présentent sous forme de gélules dont l'avantage est que chaque gélule contient une certaine quantité d'éléments radioactifs.

Exemple : Iode marqué.

2.1.2.1.2.4 Formes gazeuses :

Administrées par inhalation, sous forme d'ampoules scellées contenant un gaz.

Exemple : Ventilation pulmonaire au ^{133}Xe .

2.1.2.1.3 En fonction de leur indication:

Les radionucléides ont des propriétés différentes selon que le radiopharmaceutique est utilisé à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.

Ex: ^{123}I , émetteur γ : scintigraphie thyroïdienne ; ^{131}I , émetteur β pour surveiller et traiter le cancer de la thyroïde et traiter l'hyperthyroïdie.

2.1.2.2 Effets indésirables :

Comparés à la moyenne des effets indésirables observés des médicaments, le nombre d'effets indésirables observés avec ces médicaments semble être faible (environ 1 cas pour 5 000 doses).

Cela peut être en partie attribué à l'absence d'effets pharmacologiques spécifiques des radiopharmaceutiques.

Cependant, en raison de la sous-déclaration, il semble que le nombre d'effets indésirables a été sous-estimé.

Étant donné que la plupart des patients ne restent pas longtemps dans le service, les patients ne signalent pas nécessairement cet effet, en particulier parce qu'ils sont généralement légers et se résorbent spontanément.

Tableau II: Exemples d'effets indésirables induits par des médicaments radiopharmaceutiques[11]

Radiopharmaceutiques	Symptômes observés
technescan®HDP osteocis®	Rash, malaise, démangeaisons, goût métallique, oedème de la face, nausées
technescan®mag3	Rash, démangeaisons
Macro-agrégats albumine humaine (pilmocis®, technescan®Lyomaa)	Rash, démangeaisons, nausées, vomissements, Fourmillements, oppression.

2.1.2.3 Interactions médicamenteuses :

Certains médicaments pris par le patient peuvent avoir une action sur le devenir du radiopharmaceutique et donc sur l'interprétation des scintigraphies ou sur l'activité thérapeutique du radiopharmaceutique. Par exemple, de nombreux médicaments interagissent avec l'iode radioactif en modifiant la liaison aux protéines, les propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de l'iode (antithyroïdiens, salicylés, corticoïdes, pénicillines, amiodarone...).

Les médicaments radiopharmaceutiques n'ont par contre pas d'effet sur les médicaments Co administrés.

2.1.2.4 Contre-indications :

Les produits radiopharmaceutiques ont une contre-indication absolue durant les trois premiers mois de grossesse et des contre-indications relatives

pendant le reste de la grossesse, l'allaitement et chez les patients connus pour être allergiques à certains composants ou excipients et à l'iode pour les radiopharmaceutiques iodés. .

2.1.3 Critères de choix d'un radiopharmaceutique :

- **Lié à la molécule vectrice**

Vecteur: conçu pour fournir des isotopes à l'organe cible que vous souhaitez explorer. C'est une structure organique associée à des radionucléides , pour former un radiopharmaceutique caractérisée par une période.

- L'organe cible : organe à visualiser ou organe à irradier.

- Période biologique et période effective :

- Biologique : temps nécessaire à l'organe pour éliminer la moitié des atomes/molécules administrées,
- Effective : temps qu'il faut pour que la radioactivité diminue de moitié dans l'organisme.

- $1/(T \text{ effectif}) = 1/(T \text{ physique}) + 1/(T \text{ biologique})$.

- **Lié à la Nature du rayonnement** : les gammas sont diagnostiques, les béta sont thérapeutiques (car λ plus court).
- **Lié à l'Énergie du rayonnement** : supérieur à 20keV pour ne pas être absorbé par les tissus, inférieur à 600keV pour une détection optimale par les gammacaméra (100-350keV), 511keV : émetteur de positons issues de l'annihilation.
- **lié à la Période physique** : de quelques heures à quelques jours (si les périodes sont trop longues ; irradiations trop longues).

Tableau III: Les radioéléments de routine utilisés par les services de médecine nucléaire : [22]

N° art	DCI	Présentation
1	GENERATEUR Mo99/ Tc 99m (07 à 20 GBq)	GENERATEUR
2	IODURE DE SODIUM I131- SOLUTION (30 à 150 mCi)	Solution en Flacon
3	IODURE DE SODIUM I131- GELULE (05 à 100 mCi)	1 Gélule en flacon
4	MDP	Kit de 5 flacons
5	DMSA	Kit de 5 flacons
6	DTPA	Kit de 5 flacons
7	MACROAGREGATS SAH	Kit de 5 flacons
8	HMPAO (Examétazime)	Kit de 1 ou 5 flacons
9	NANOCOLLOIDES	Kit de 5 flacons
10	MAG3 (mertiatide)	Kit de 2 flacons
11	MIBI	Kit de 5 flacons
12	THALLIUM 201	Flacon
13	MIBG-I131 diagnostic (1à2 mCi)	Dose unitaire
14	Octreotide-Tc99m	Dose unitaire

2.2 Application des radiopharmaceutiques en médecine nucléaire

2.2.1 Principe de médecine nucléaire :

C'est l'application médicale des **rayonnements artificielles** utilisant des **sources radioactives non scellées**.

La médecine nucléaire permet **d'explorer l'aspect fonctionnel des organes et non l'anatomie**. Les produits radioactifs sont fixés dans l'organisme en fonction de la nature de la molécule et / ou de l'atome marqué.

Les techniques in vitro : Selon la réaction antigène-anticorps, l'activité des radio-isotopes présents dans les échantillons biologiques collectés est mesurée et un radio-immunos dosage est réalisé. Elles sont réalisées grâce à un **activimètre** :compteur d'activité(enceinte plombé, vitrée dans laquelle est incorporée une hotte à flux laminaire => atmosphère en dépression).

Les techniques in vivo :

- A visée diagnostique ; administration au patient d'une faible dose de radioactivité fin d'obtenir une image fonctionnelle et métabolique de l'organe à l'aide une gamma-caméra (détection externe).

- A visée thérapeutique ; on administre au patient une quantité importante de radioactivité afin de réaliser la destruction d'un tissu / cellules cibles.

En médecine nucléaire, 95% des radiopharmaceutiques sont utilisés pour des procédures de diagnostic et 5% pour des traitements.

Parmi les spécialités médicales exploitant ces techniques, on retrouve avec prédominance « l'oncologie», qui s'en sert dans le diagnostic et le traitement des différents types de cancers :poumons, tube digestif,cerveau,**tumeurs neuroendocriniennes.....**

Médicament radio pharmaceutique

=

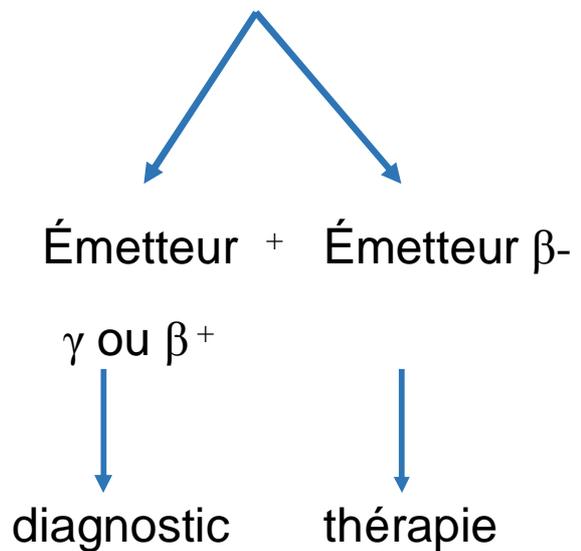
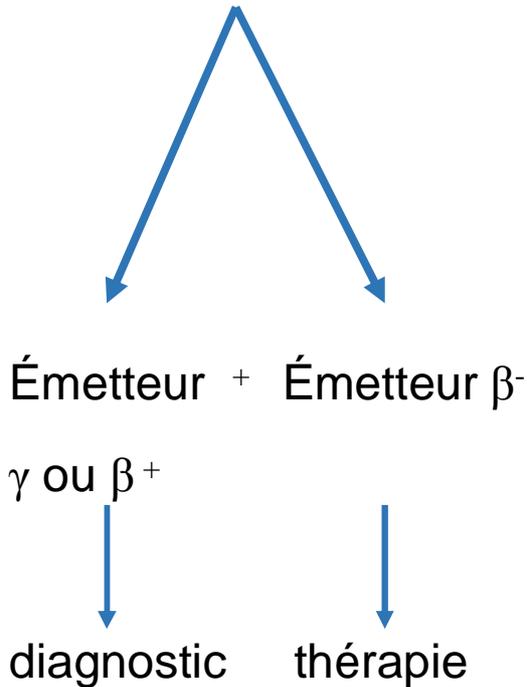
Radionucléide seul

ou

molécule non radioactive

(=**vecteur**)+isotope

radioactif(=**marqueur**)



Les applications des molécules marquées en médecine nucléaire en fonction de la nature de leur émission.

2.2.2 Les radiopharmaceutiques à visée diagnostique :

En médecine nucléaire, des radiations sont émises par le corps humain après injection de produits faiblement radioactifs appelés traceurs ou radiopharmaceutiques.

Les principales techniques d'imagerie nucléaire sont la tomographie par émission de positons (TEP) lorsque l'isotope utilisé émet des positrons et l'imagerie à scintillation plane ou la tomographie par émission de photons uniques (TEMP) lorsque l'isotope utilisé émet des photons gamma.

Un appareil capture l'émission de rayons gamma et reconstruit une image de la zone où le traceur est fixé. Ensuite, les éléments radioactifs sont éliminés par l'urine.

2.2.2.1 Imagerie scintigraphique :

Principe et types :

La scintigraphie est une imagerie par émission (le rayonnement vient du patient après injection du traceur appelé radio-pharmaceutique) et non une imagerie radiographique par transmission (imagerie par rayonnement où les rayons sont à l'extérieur et traversent le patient).

Un traceur est administré au patient : il s'agit d'une association d'une molécule vectrice et d'un marqueur radioactif. La molécule vectrice est choisie pour se localiser de façon sélective sur une structure particulière de l'organisme (un organe, un secteur liquidien, une lésion). Dans cette molécule se trouvent des isotopes radioactifs. Ce marqueur radioactif peut suivre l'emplacement de la molécule dans l'organisme car les rayons gamma qu'il émet peuvent être visualisés avec une gamma caméra (c'est une caméra à scintillation qui donne les scintigraphies).

Le traceur est un médicament appelé radiopharmaceutique. L'exposition aux rayonnements ionisants n'est pas supérieure aux rayons X du thorax ou de l'abdomen

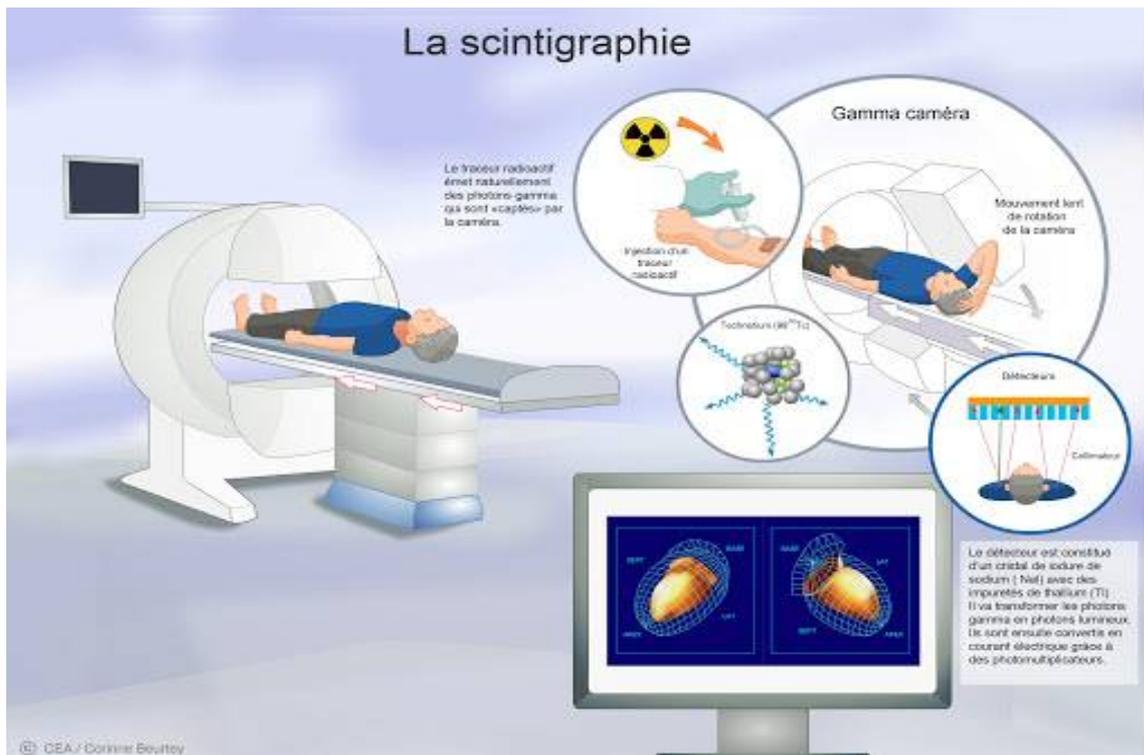


Figure 12: Schéma du processus d'acquisition d'une Scintigraphie. [23]

2.2.2.1.1. Scintigraphie plane

La scintigraphie consiste à administrer un radio-traceur et à imager la fixation de celui-ci sur certaines cellules.

Par conséquent, la scintigraphie est utilisée pour étudier la perfusion myocardique (flux sanguin vers le myocarde) au niveau du cœur pour explorer les maladies coronariennes, pour diagnostiquer l'embolie pulmonaire au niveau des poumons et pour diagnostiquer les fractures osseuses, les fissures et l'inflammation. La perfusion de cet os est étudiée au niveau cérébral, et la maladie thyroïdienne est même diagnostiquée au niveau thyroïdien dans l'étude des maladies dégénératives ou épileptiques. La scintigraphie peut convenir aux maladies des reins, du foie, des vaisseaux lymphatiques et de nombreux autres organes, selon le traceur utilisé.

2.2.2.1.2. La gamma camera

Afin de produire des images scintigraphiques, on utilise une gamma camera (appelée aussi Anger camera en référence à son inventeur H. Anger). La gamma camera est utilisée pour obtenir des images à partir des rayons gamma émis par des matières radioactives.

La camera possède un collimateur, un détecteur de scintillation (appelé aussi détecteur de cristal car il est fait d'un matériau de structure cristalline), plusieurs photomultiplicateurs, des circuits logiques de position et un ordinateur pour l'analyse des données.

Le processus est le suivant: après absorption des rayons gamma par le collimateur(ce qui permet de déterminer l'origine du photon et la position correcte du rayon sur le détecteur à scintillation), les photons gamma interagissent avec le cristal du détecteur de scintillation (généralement de l'iodure de sodium et une petite quantité d'interaction), et libèrent ainsi de l'énergie vers le cristal par effet photoélectrique. Les photoélectrons émis ont suffisamment d'énergie pour provoquer la décharge de nombreux autres électrons dans le cristal. Pour chaque photoélectron déchargé, un photon fluorescent (dans le domaine bleu-violet) est émis. Alors on a une gerbe de photons : c'est du scintillement.

Le tube photomultiplicateur traite immédiatement la petite quantité de lumière émise par le détecteur et son but est de l'amplifier.

Après l'amplification, le circuit logique de position commence à fonctionner, ce qui déterminera la position exacte de chaque scintillation dans le détecteur. Finalement, et grâce à l'ordinateur d'analyses de données, l'image pourra être créée.

En utilisant la gamma camera, on peut obtenir plusieurs types d'images : des images statiques dont la durée d'acquisition peut varier de 1 à 20 min (scintigraphie plane), des images dynamiques qui permettent, par exemple, de voir la circulation du traceur injecté, des balayages du corps entier, des images tomographiques où l'enregistrement se fait autour d'un axe en permettant une reconstruction ultérieure 3D (TEP ou TEMP), et des images synchronisées comme celles de l'électrocardiogramme en obtenant une visualisation en mouvement et en 3D de la contraction du cœur (imagerie hybride).



Figure 13: Photographie d'une gamma camera. [27]

2.2.2.1.3. Tomographie par émission de photons

La tomographie par émission de photons (TEMP), ou SPECT en anglais, est la contrepartie tomographique de la médecine nucléaire planaire, tout comme la TACO est la contrepartie tomographique des rayons X.

En tomographie par émission de photons (TEMP), une caméra nucléaire (gamma caméra) enregistre les rayons gamma émis par le patient sous plusieurs angles différents. Les données de projection sont utilisées pour reconstruire l'image. Les images TEMP produisent des images diagnostiques fonctionnelles similaires aux images nucléaires planaires. Leurs propriétés tomographiques permettent aux cliniciens de mieux comprendre la répartition précise des agents radioactifs. Ce sont les mêmes radio-isotopes que l'imagerie nucléaire planaire et la tomographie.

Lorsqu'une véritable représentation 3D est requise, la tomographie par émission de photons est généralement utilisée, c'est-à-dire en complément de toute recherche nucléaire (l'imagerie scintigraphique ne peut pas obtenir d'aussi bons résultats que SPECT). Par conséquent, il est très utile pour obtenir des images d'infections tumorales, thyroïdiennes, osseuses, cardiaques ou cérébrales.

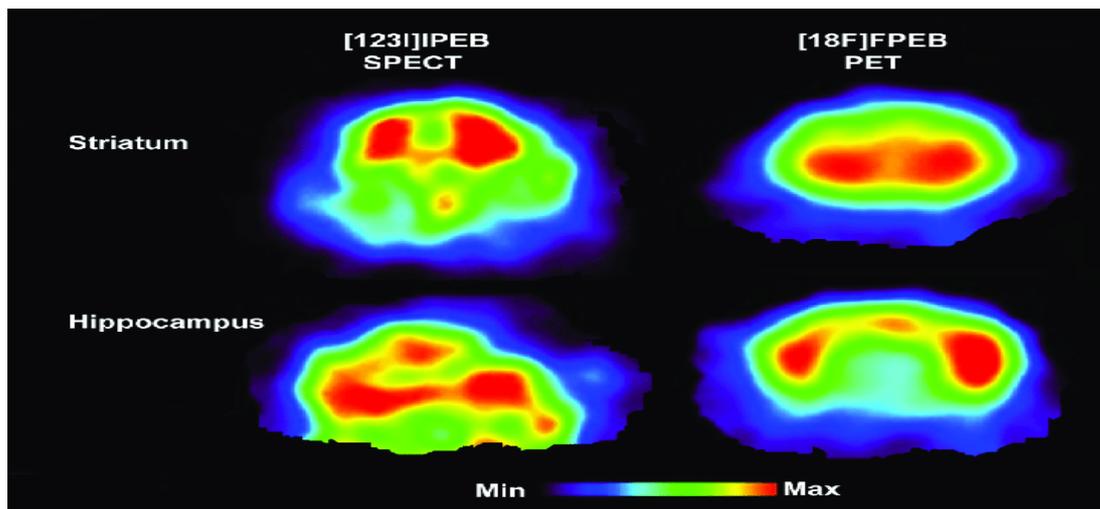


Figure 14:SPECT du cerveau. [26]

2.2.2.1.4. Tomographie par émission de positons

La tomographie par émission de positons (TEP/PET en anglais) est une autre méthode d'obtention d'images nucléaires basée sur la détection de photons, mais cette fois, les photons sont générés par l'interaction entre les positrons et les électrons. Énergie faible, Lorsque cela se produit, les deux particules disparaissent sous forme de deux photons gamma.

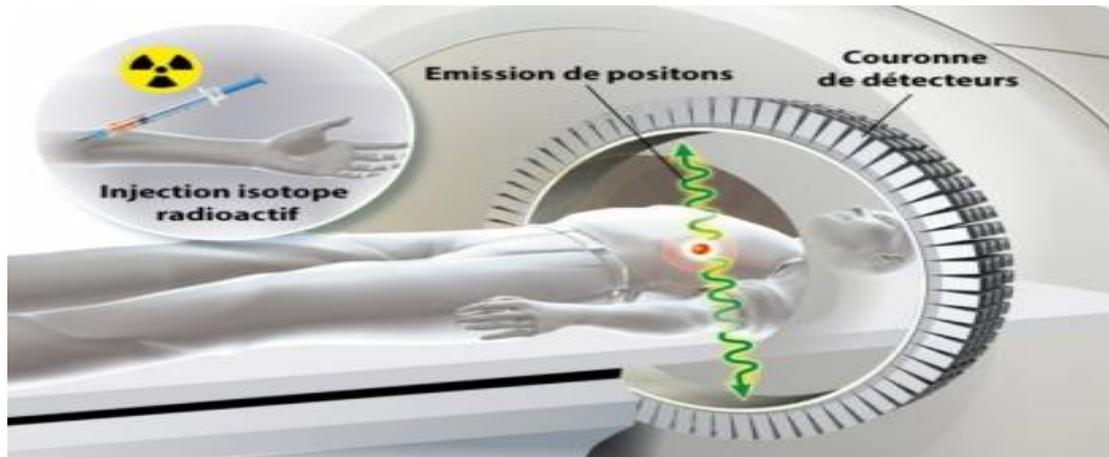


Figure 15: Scanner pour les tomographies par émission de positons . [24]

Les positrons sont produits dans le processus de certaines désintégrations nucléaires radioactives (désintégration β^+), des particules ayant le même spin et la même masse que les électrons mais avec des charges opposées.

Le traceur couramment utilisé est le ^{18}F -fluorodésoxyglucose: fluor (^{18}F) incorporé dans les molécules de glucose. Le traceur se fixe aux tissus qui consomment beaucoup de ce sucre, comme les tissus cancéreux, le cœur et le cerveau. Il existe d'autres isotopes disponibles (oxygène (^{15}O), azote (^{13}N), carbone (^{11}C)), dont la caractéristique commune est une demi-vie courte (environ 2h), qui nécessite l'utilisation d'un cyclotron (appareil). Pour créer un isotope près de l'emplacement d'analyse), sinon l'isotope sera décomposé avant d'être transmis à l'emplacement d'analyse.

Une fois que le traceur est injecté dans le corps du patient, généralement par injection intraveineuse, les atomes radioactifs se désintègrent pour produire des positrons. Ils parcourent le corps de quelques millimètres avant de se combiner avec des électrons. Ces deux particules s'annihilent et émettent simultanément deux photons gamma en ligne droite et dans deux directions opposées. La paire de photons est collectée par l'anneau de détection de la caméra à positons située autour du patient. Différentes désintégrations d'un même site (une de chaque côté) se croisent par une droite dont le point d'intersection correspond à la zone d'émission. D'une part, cette fonction permet de positionner très précisément le traceur dans le corps, et d'autre part, elle peut faire de l'imagerie par tomographie par émission de positons une méthode quantitative.

Toutes les données sont enregistrées, analysées et converties mathématiquement. L'algorithme de correction est utilisé pour considérer la diffusion et l'absorption des rayons gamma (photons) par les tissus. Une fois ces opérations terminées, la position du traceur radioactif dans la «tranche» de l'organe examiné peut être reconstituée par un ordinateur. En combinant des tranches consécutives, nous pouvons obtenir des Images tridimensionnelles(3D). Par la suite, un modèle mathématique est utilisé pour convertir la valeur locale de la radioactivité en paramètres tels que le débit sanguin, la vitesse de réaction chimique et la densité des récepteurs des neurotransmetteurs.

Les domaines d'application de la TEP sont l'oncologie, l'imagerie cérébrale et la neurologie et la cardiologie.

2.2.2.2 Les radiopharmaceutiques explorés par les différentes techniques d'imagerie nucléaire :

Le technétium-99m est le radioélément le plus utilisé (80 % à 90 % des examens scintigraphiques) car il permet l'exploration de nombreuses parties du corps et n'émet que des gamma dont l'énergie (140 Kev) est très bien adaptée aux détecteurs des gamma-caméras. On utilise également pour la « tomographie par émission de positons » des radio-isotopes bêta-plus émetteurs de positons.

2.2.2.2.1 Les radiopharmaceutiques scintigraphiques :

2.2.2.2.1.1 La scintigraphie à l'iode 123 (^{123}I):

2.2.2.2.1.1.1 Propriétés radiophysiques du radionucléide :

Période radioactive : 13,2 heures

Les principales émissions de l'iode-123 sont ci-dessous.

Tableau IV: Principales émissions de l'iode-123.[44]

Principales émissions	Énergie (keV)	Pourcentage d'émission
X	3,8	3,4
	4,0	2,1
	27,2	25,0
	27,5	46,0
	30,9	13,2
	31,7	2,4
Électron	127,0	14,0
	154,0	2,0
Gamma	159,0	83,0
	529,0	1,4

Les données ci-dessus concernent les principales émissions dont le pourcentage est supérieur à 1 %.

2.2.2.2.1.1.2 Propriétés biologiques du radionucléide :

La plupart de l'iode libre est concentré dans la thyroïde. Avec une Concentration maximale d'environ 24 heures après l'incorporation.

Chez la femme enceinte, l'iode est également transféré au fœtus et s'accumule dans la thyroïde.

Chez les femmes qui allaitent, il s'accumule dans le lait sous forme d'iodure principalement par le sein.

L'iode marqué varie avec le métabolisme du support auquel il est attaché.

En raison de sa lipophilie, son absorption cutanée est très importante.

L'élimination de l'iode s'effectue selon deux modes :

- o Élimination de la partie fixé (30%) de la thyroïde, la durée de validité est d'environ 13 heures;
- o La partie (70%) distribuée dans le corps à l'exception de la glande thyroïde est principalement éliminée par les reins. La salive, la sueur et l'air expiré (représentant 0,1% de l'activité combinée) éliminent une petite partie des matières fécales (représentant quelques pourcent de l'activité combinée).

2.2.2.2.1.1.3 Principales indications :

- *Utilisations :*

Les applications de l'iode-123 sont essentiellement médicales.

L'iode 123 est utilisé pour le diagnostic in vivo: son émission est riche en photons gamma et sa demi-vie radioactive est de 13,2 heures, ce qui en fait un radionucléide très adapté à l'imagerie médicale (bien qu'à un coût élevé).

Il est principalement utilisé pour la scintigraphie thyroïdienne: l'activité maximale est de 15 MBq. Il est également utilisé sous forme de MIBG (métaïodine-benzyl-guanidinoguanidine) pour diagnostiquer le neuroblastome chez l'enfant ou d'ioflupane chez l'adulte pour le diagnostic. Syndrome de Parkinson .

Dans la recherche, l'iode 123 est rarement utilisé. Il peut être utilisé, par exemple, pour surveiller les protéines lors d'expérimentation animale.

- **Exemple d'indication** : scintigraphie des tumeurs neuroendocrines à la ¹²³I-MIBG

La Métaiodobenzylguanidine, abrégée en mIBG, est un dérivé du groupe guanidine, qui a un groupe guanidine et un groupe phényle avec un atome d'iode. C'est une molécule qui est structurellement proche de la noradrénaline. Une fois injectée, elle se diffuse dans la fente synaptique, est activement recaptée par les récepteurs terminaux adrénergiques de type 1 et s'accumule sélectivement dans les organes qui sécrètent des catécholamines (Médullosurrénalienne, ganglions parasympathiques, fibres nerveuses du système nerveux sympathique) et tumeurs dérivées de ces organes (phéochromocytome, neuroblastome, névrome paraganglionique sympathique, carcinome médullaire de la thyroïde, carcinoïde).

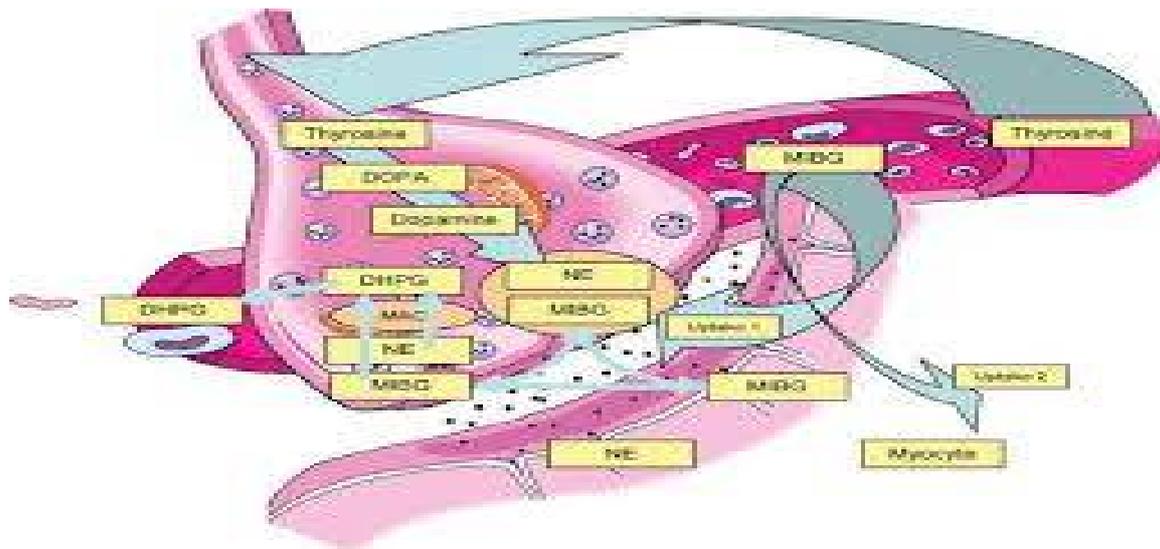


Figure 16:mécanisme du transport de la Méta-iodobenzylguanidine. [42]

Le MIBG marqué à l'iode radioactif s'est avéré être un excellent traceur pour l'évaluation de l'expansion du phéochromocytome, du paragangliome et du neuroblastome, avec une sensibilité de 80% à 90%. L'iode 131 est un émetteur gamma et bêta dont les caractéristiques peuvent être utilisées pour le diagnostic ou le traitement. Cette fonctionnalité a été utilisée pour traiter la récurrence du cancer différencié de la thyroïde pendant des décennies.

MIBG peut être marqué comme ^{131}I ou ^{123}I . Les rayons gamma ^{123}I (159 Kev) sont plus adaptés à l'imagerie que les photons ^{131}I (360 Kev) (en particulier lors de l'utilisation de SPECT), et la différence de charge de rayonnement aide à injecter l'activité la plus élevée des ^{123}I -mIBG. De plus, les résultats utilisant ^{123}I -mIBG sont généralement disponibles dans les 24 heures, tandis que les résultats utilisant ^{131}I -mIBG peuvent être retardés .

Des considérations théoriques et l'expérience clinique indiquent que le médicament marqué avec ^{123}I doit être considéré comme le premier choix des produits radiopharmaceutiques, car il a une dosimétrie plus favorable et une meilleure qualité d'image, et peut être utilisé pour un positionnement

anatomique précis SPECT / CT en utilisant ^{123}I Système hybride. Néanmoins, ^{131}I -mIBG est largement utilisé dans la plupart des applications de routine principalement pour les patients adultes en raison de sa disponibilité immédiate et de la possibilité d'obtenir des scans retardés. De plus, ^{131}I -mIBG est le premier choix lorsqu'il est nécessaire d'estimer la valeur de mesure du taux d'absorption et de rétention de la tumeur lors de la planification d'un traitement mIBG.

Exemple d'application :imagerie scintigraphique des Phéochromocytomes et paragangliomes

Le phéochromocytome est une tumeur rare qui se développe à partir du tissu cellulaire chromaffine d'origine neuroectodermique. Elle provoque une hypertension artérielle paroxystique sous sa forme typique avec libération intermittente de catécholamines.

- Procédure d'imagerie: Le mIBG pénètre dans les cellules neuroendocrines par un mécanisme d'absorption actif via le transporteur d'épiphérine et est stocké dans les granules neurosécrétoires, ce qui entraîne une concentration spécifique contrairement aux cellules d'autres tissus.

- Précautions d'emploi:

- **Grossesse**: pour les patientes dont la grossesse est connue ou suspectée, si une procédure de diagnostic est effectuée, une décision clinique doit être prise pour prendre en compte les avantages et les inconvénients possibles de la réalisation de toute procédure.

- **Allaitement** : •Lorsque ^{123}I -mIBG est utilisé, l'allaitement doit être interrompu au moins 48 heures après l'injection.

- Lorsque ^{131}I -mIBG est utilisé, l'allaitement doit être interrompu.

○ **Retrait des médicaments:** les effets du retrait nécessaire des médicaments interférant avec la scintigraphie mIBG et leur remplacement doivent être évalués en concertation avec le médecin traitant.

- Blocage thyroïdien: L'absorption thyroïdienne d'iodure libre est empêchée en utilisant de l'iode stable administré par voie orale. Le traitement doit commencer 1 jour avant l'administration prévue de mIBG et se poursuivre pendant 1 à 2 jours pour ^{123}I -mIBG ou 2 à 3 jours pour ^{131}I -mIBG. Le perchlorate de potassium est généralement utilisé le jour de l'injection, en cas d'urgence ou chez les patients allergiques à l'iode.

- Intéraction médicamenteuse: De nombreux types de médicaments sont connus (ou supposés) interférer avec l'absorption et / ou le stockage vésiculaire de mIBG. Il faut veiller à ce que ces médicaments soient arrêtés (si possible) pendant un temps suffisant avant l'imagerie.

Les patients atteints de tumeurs sécrétant des catécholamines métaboliquement actives (telles que phéochromocytome, paragangliome) sont généralement traités avec des alpha ou des bêta-bloquants. Par conséquent, le médecin traitant doit être consulté pour décider d'interrompre le traitement. Le médecin traitant peut évaluer l'état du patient et peut reporter l'étude ou demander l'étude sans changer de médicament, même si cela peut affecter l'exactitude du diagnostic.

Préparation du patient: Comme discuté ci-dessus, il est important que les patients, lorsque cela est possible et sous la supervision du médecin traitant, arrêtent tous les médicaments qui pourraient interférer avec l'absorption tumorale de mIBG radiomarqué. Il est possible que certains aliments contenant de la vanilline et des composés de type catécholamine (comme le chocolat et le fromage à pâte persillée) interfèrent avec l'absorption de mIBG (épuisement des granules).

Avant l'examen: Le technicien, l'infirmière ou le médecin doit donner au patient (ou aux parents si le patient est un enfant) une explication approfondie de la procédure de préparation et de l'étude scintigraphique.

○ ***Avant l'injection:*** Le patient doit être évalué cliniquement par le médecin spécialiste en médecine nucléaire qui doit prendre en compte toute information pouvant être utile pour l'interprétation des images scintigraphiques:

- Antécédents pertinents de tumeur primaire suspectée ou connue
 - Prise de médicaments potentiellement interférents
 - Absence ou présence de symptômes
 - Résultats des tests de laboratoire (dosage des catécholamines plasmatiques et urinaires, antigène carcinoembryonnaire, acide 5-hydroxyindoleacétique, émolase neuro-spécifique, chromogranine A, calcitonine, etc.)
 - Résultats de toute autre étude d'imagerie (TDM, IRM, échographie, radiographie standard)
 - Antécédents de biopsie, chirurgie, chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie récente.
- **Dosage et activité injectée:** Le MIBG, dilué selon les instructions du fabricant, est administrée par injection intraveineuse lente (au moins 5 minutes) dans la veine périphérique. La préparation doit avoir une activité spécifique élevée.

L'activité du radiopharmaceutique à administrer doit être déterminée sur la base du niveau de référence diagnostique (DRL) du radiopharmaceutique, défini comme "le niveau d'activité d'une population de patients de taille standard et d'un type de d'équipement largement défini".

○ ***pour les adultes:*** Les activités administrées doivent être de 40 à 80 MBq pour ^{131}I -mIBG et 400 MBq pour ^{123}I -mIBG.

○ ***Pour les enfants:*** doit être calculé sur la base d'une dose de référence pour un adulte, ajustée au poids corporel selon le calendrier proposé par le groupe de travail pédiatrique de l'EANM. (activité minimale 20 MBq pour ^{123}I -mIBG et 35 MBq pour ^{131}I -mIBG; activité maximale 400 MBq pour ^{123}I -mIBG et 80 MBq pour ^{131}I -mIBG).

- Après injection: Les patients sont encouragés à boire beaucoup de liquides pour faciliter l'excrétion du radiopharmaceutique.

- Effets indésirables: En cas d'injection lente, les effets indésirables du mIBG (tachycardie, pâleur, vomissements, douleurs abdominales) n'ont rien à voir avec des allergies, et n'ont rien à voir avec les effets pharmacologiques de la molécule. Si possible, les injections par cathéters veineux centraux doivent être évitées (artéfacts d'imagerie, effets secondaires potentiels).

2.2.2.2.1.2 La scintigraphie au technétium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) :

Le technétium-99m est le radioélément le plus utilisé (80 % à 90 % des examens scintigraphiques) car il permet l'exploration de nombreuses parties du corps et émet des rayons gamma dont l'énergie (140 Kev) est très bien adaptée aux détecteurs des gamma-caméras.

Il permet de marquer la quasi-totalité des traceurs froids de routine.

2.2.2.2.1.2.1 Propriétés radiophysiques du radionucléide:

Période radioactive : 6 heures

Les principales émissions du technétium-99m sont : les rayons X, Gamma et les électrons (dont les rayons gamma sont majoritaires avec un pourcentage de 89%).

Filiation du technétium-99m :

Produits de filiation	⁹⁹ Tc	⁹⁹ Ru
Équation	${}_{43}^{99m}\text{Tc} \xrightarrow[\text{6 heures}]{\gamma \text{ 141 keV}} {}_{43}^{99}\text{Tc}$	${}_{43}^{99}\text{Tc} \xrightarrow[\text{211 000 ans}]{\beta^- \text{ 249 keV}} {}_{44}^{99}\text{Ru}$

2.2.2.2.1.2.2 Propriétés biologiques :

Le technétium élué est sous forme d'ion pertechnétate TcO⁻⁻. Incorporé sous cette forme par voie intraveineuse ou orale, le technétium se retrouve dans le tractus gastro-intestinal et le foie. Environ 50 à 80 % de la quantité ingérée est transférée dans la voie sanguine. Une fois dans le sang, environ 10 % de TcO⁻⁻ se retrouve dans la paroi de l'estomac, 4 % dans la thyroïde et 3 % dans le foie ; le reste est uniformément distribué dans les autres organes.

Lorsque le technétium est utilisé pour le marquage de molécules, cas le plus fréquent en médecine nucléaire, son métabolisme est celui de la molécule marquée.

2.2.2.2.1.2.3 Principales indications :

- Utilisations :

L'application du technétium-99m est principalement en médecine nucléaire. Il est le plus couramment utilisé dans les activités de diagnostic comme marqueur moléculaire pour les solutions salines injectées aux patients.

- Il est également utilisé pour les scintigraphies pulmonaires sous forme gazeuse. Les activités réalisées sont variables: d'environ 80 MBq pour la scintigraphie thyroïdienne à environ 800 MBq pour la scintigraphie osseuse ainsi que pour les scintigraphies cérébrale et cardio-vasculaire (angio-scintigraphie) .

Exemples d'utilisations : exemples de trousse à marquer au ^{99m}Tc

Tableau V: Exemples de trousse à marquer au ^{99m}Tc. [22]

DCI	Nom commercial	Principales indications
Macro-agrégats d'albumine humaine	Technescan®Lyomaa Pulmocis'	Scintigraphie de perfusion pulmonaire
Exametazine	Cérétec®	Scintigraphie de perfusion cérébrale
Phytate de sodium	Phytacis ®	Scintigraphie hépatique
HMDP	Tc-99m hydroxy méthylène disphosphonate	Scintigraphie osseuse
DMSA	RENOCIS®	Scintigraphie rénale
DTPA	PENTACIS®	Scintigraphie rénale
NANOCOLLOIDES	NANOCOLL®	Scintigraphie du système lymphatique
MIBI	PERSANTINE®	Scintigraphie myocardique
OCTREOTYDE-Tc99m	OCTREOSCAN®	Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine pour le bilan d'extension des TNE

2.2.2.2.2 Les radiopharmaceutiques explorés par le TEP :

◆ Examens TEP : Un dépistage précoce des cancers

La tomographie par émission de positrons (TEP) est une technique moderne d'imagerie nucléaire. En plein développement et généralement associé à un scanner, elle peut détecter le cancer de manière précoce. La TEP fournit à l'équipe médicale un diagnostic précoce de la maladie et d'autres informations pour aider à déterminer si l'état du patient nécessite une intervention chirurgicale.

En oncologie, l'examen permet de suivre la réponse du patient à un traitement de radiothérapie ou de chimiothérapie et d'identifier d'éventuelles métastases. Le diagnostic issu d'un examen TEP peut modifier l'attitude thérapeutique et la prise en charge du patient : arrêt d'un traitement inefficace, changements inter-modalités (remplacement d'une chirurgie par de la radiothérapie par exemple) ou changements intra-modalité (modification du traitement médical, du geste chirurgical ou du protocole de radiothérapie).

On utilise comme marqueur radioactif des radioéléments **bêta-plus**, émetteurs positons. Après un court parcours, les positons disparaissent en émettant deux rayons gammas. La détection simultanée des deux gamma permet de localiser la zone d'émission qui est proche de celle où l'atome s'est fixé. On dresse ainsi une carte de la fixation de ces atomes radioactifs dans les cellules afin de détecter des points chauds.

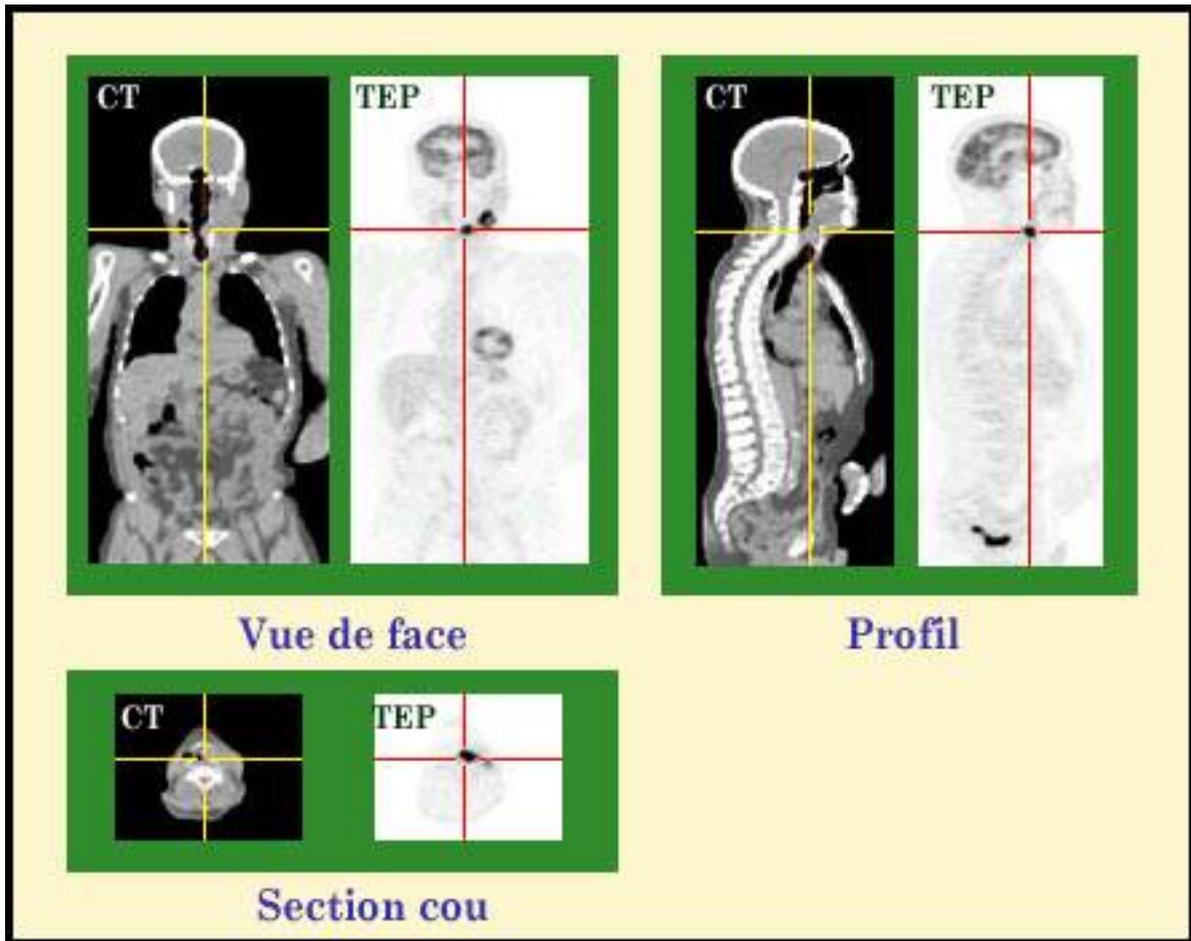


Figure 17:L'apport des images TEP[39].

Ces trois coupes du même patient vues à travers le scanner (CT) et la caméra TEP montrent les avantages de cette technique d'imagerie nucléaire. Bien que le scanner puisse fournir des images anatomiques précises, la lésion ne peut pas être détectée, mais l'image TEP montre une activité cellulaire anormale dans la région du larynx. Dans cet examen, il est suspecté qu'il existe une deuxième lésion près de la tumeur principale. La technologie de tomographie permet d'obtenir ces trois coupes en une seule inspection.

Avantages: Contrairement à l'isotope utilisé en scintigraphie (comme l'iode 131 ou le technétium-99m), les éléments radioactifs qui émettent des positrons sont la matière vivante (oxygène, carbone, azote, etc.) ou les halogènes (fluor 18, brome 76) qui s'intègrent facilement aux molécules. Ils permettent de suivre le métabolisme des molécules qui jouent un rôle clé dans le corps humain. L'injection de fluorodésoxyglucose (FDG), avec du glucose marqué au fluor-18, permet de suivre la consommation de glucose dans les tissus. Cette déplétion reflète la fonction du tissu, qu'il s'agisse de neurones, de cardiomyocytes ou de tissus cancéreux.

Une molécule aussi simple que l'eau, marquée à l'oxygène-15, aide à cartographier l'apport sanguin au cerveau et à explorer sa fonction. Cette exploration ouvre de nouvelles perspectives pour la neurologie ou la psychologie, la linguistique et les sciences cognitives .

limites: Malheureusement les isotopes radioactifs bêta-plus n'existent pas à l'état naturel. Il faut les produire.

2.2.2.2.1 Principe et réalisation de l'examen :

La principale tomographie par émission de positons repose sur la fixation du ^{18}F FDG dans les cellules métaboliquement actives (cellules tumorales et infectieuses) montrant une augmentation de la consommation du glucose. Pour éviter une compétition entre le glucose circulant dans le sang et le glucose marqué au fluor-18 (^{18}F), le patient doit jeûner pendant au moins 5 heures. De même, afin d'éviter une fixation musculaire (les muscles actifs consomment du glucose), une durée d'une heure est respectée entre l'injection intraveineuse et l'examen.

Dans le cas de suivi de traitement, il doit y avoir un intervalle de 3 semaines entre le dernier cours de chimiothérapie et l'examen TEP (la chimiothérapie peut entraîner une absence de fixation du traceur au niveau de la lésion). Des intervalles d'un mois et de trois mois sont respectivement observés entre la radiothérapie ou la chirurgie, car la fixation due à l'inflammation peut être détectée là où il n'y a pas de lésion.

2.2.2.2.2 Traceurs radioactifs utilisés en TEP

La plupart des examens utilisent comme produit radiopharmaceutique le **18FDG**, un analogue fluoré (le "*fluorodésoxyglucose*") marqué par un isotope radioactif du fluor, le **fluor-18** dont la période est de 110 minutes. L'emploi d'autres marqueurs émetteurs de positons, comme l'oxygène-15, l'azote-13 ou le carbone-11, dont les périodes sont beaucoup plus courtes (2, 10 et 21 minutes respectivement), demandent au minimum un cyclotron et des installations lourdes de radiochimie sur place.

Isotope	Période (minutes)	Energie bêta maximale	Libre parcours moyen
Fluor-18	110	630 keV	2,6 mm
Carbone-11	21	960 keV	4,1 mm
Azote-13	10	1200 keV	5,4 mm
Oxygène-15	2	1730 keV	8,2 mm

Figure 18: Caractéristiques des émetteurs de positons [39]

On remarquera les durées de vie ultra courtes des radio-isotopes utilisés en tomographie. Certaines sont si brèves que ces produits doivent être utilisés sur le lieu de production. Seul le fluor-18 peut être transporté. Les photons gamma qui servent à reconstruire l'image sont émis après que le positon produit par le noyau radioactif ait parcouru quelques millimètres. L'image est d'autant plus précise que ce parcours est petit.

Parmi toutes les molécules marquées avec des émetteurs de positons, le FDG occupe la première place. Outre ses excellentes caractéristiques biologiques, son «délai raisonnablement long» permet également d'établir une boucle de livraison entre le site de production et de nombreux hôpitaux. Aujourd'hui, la principale indication de la TEP avec FDG est l'examen du corps entier en oncologie clinique, qui implique l'évaluation de l'extension du cancer. Aujourd'hui, le FDG semble être un traceur idéal pour la détection précoce des tumeurs cancéreuses et le suivi de leur évolution.

Une des dernières avancées technologiques de l'imagerie médicale pour le dépistage des cancers consiste à associer un " scanner X " à un " tomographe par émission de positons " :C'est le **TEP-Scan**. Cet appareil hybride permet de fournir des informations anatomiques obtenues à partir des images issues du scanner et des informations fonctionnelles à partir des images réalisées à l'aide du module TEP.

2.2.2.2.3 TEP à la [18F]-FDG (2- [18F]-Fluoro-2-Désoxy-D-glucose) :

2.2.2.2.3.1 Propriétés radiophysiques du radionucléide :

Le fluor-18 a une période radioactive de 110 minutes .

Le fluor-18 se désintègre principalement (97 %) par émission de positons qui ensuite sont ralentis et s'annihilent avec des électrons en émettant deux photons de même énergie dans des directions opposées. Il se désintègre également (3%) par capture électronique suivie d'émissions de Rayon X dont l'énergie et le rendement sont faibles .

Filiation du fluor-18 :

Produit de filiation	Oxygene-18
Équation	$^{18}\text{F} \xrightarrow{\beta^+ / \text{CE}} ^{18}\text{O}$

2.2.2.2.3.2 Propriétés biologiques du radionucléide :

Une fois dans le sang, le fluor-18 incorporé sous forme libre se dépose sur les os d'où il disparaît rapidement par décroissance radioactive.

Étant donné son utilisation en médecine nucléaire, c'est le vecteur chimique auquel il est attaché avant d'être incorporé qui détermine son comportement biocinétique . La CIPR indique en particulier que sous la forme FDG (fluoro-désoxy-D-glucose), le fluor-18 se distribue dans le cœur (4%), le cerveau (8%), le foie (5%), le poumon (3%), dans lesquels la rétention est

permanente, et pour les 80 % restants dans les autres organes et tissus. 25 % de l'activité injectée est excrétée par voie urinaire selon des périodes biologiques de 12 minutes (25 %) et de 1,5 heure (75 %).

2.2.2.2.3.3 Principales indications :

- Utilisations :

Le fluor-18 est utilisé en recherche préclinique .

Indications de la tomoscintigraphie au 18FDG :

- Caractérisation des tumeurs primitives ;
- Bilan d'extension pré-thérapeutique ;
- Recherche de récurrences ;
- Évaluation de la réponse à une thérapie (chimiothérapie, radiothérapie).

Des traceurs fluorés destinés à étudier des fonctions tumorales sont en cours d'évaluation clinique, par exemple la 18F-fluorothymidine (FLT).

Dans les TNE ; le ¹⁸F-FDG est indiqué dans le cancer non différencié et dont les Ki sont élevés .Dans les TNE bien différenciés(Ki faible),l'examen peut s'avérer faussement négatif.

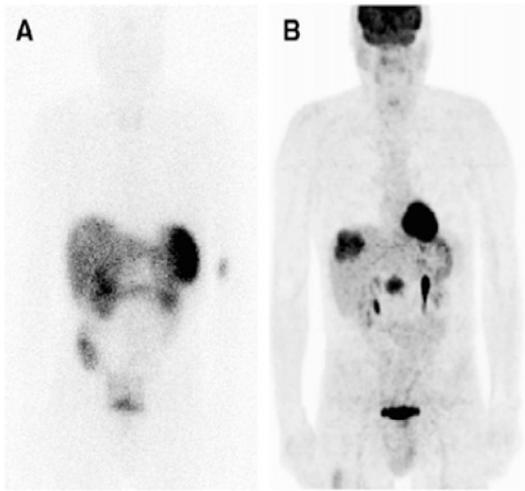


Figure 19: Un patient âgé de 63 ans présente une métastase hépatique d'une TNEp de G1 (A) SRS ne montre aucune fixation. (B) TEP-FDG montre une intense fixation au niveau de la TNEp et de la métastase hépatique. $ki67 < 2\%$ avec une différenciation. TEP-FDG positif. [101]

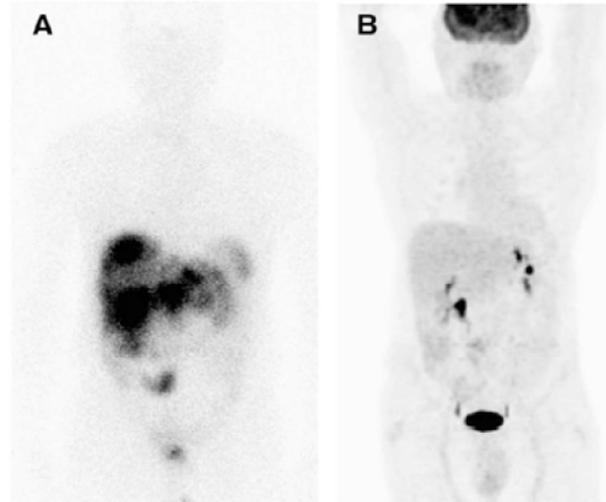


Figure 20: un patient âgé de 74 ans présente une . TNE iléale de bas grade avec des métastases Hépatique multifocale. (A) TEP-SRS montre une fixation intense au niveau iléal et les métastases hépatiques. (B) TEP-FDG ne montre aucune fixation au niveau hépatique élevée (maladie a progressée en 3mois). alors qu'on a une faible fixation au niveau iléal. $ki67 < 2\%$ avec une différenciation faible (tumeur stable après 2.5 ans de suivi . TEP-FDG négatif. [101]

2.2.2.3 Imagerie fonctionnelle par scintigraphie des récepteurs de la somatostatine :

2.2.2.3.1 Les récepteurs de somatostatine :

Somatostatine: Cette hormone est synthétisée et sécrétée par de nombreuses cellules et peut inhiber la sécrétion de nombreuses autres hormones pancréatiques, intestinales et hypophysaires.

La somatostatine hautement efficace est principalement composée de 14 fragments d'acides aminés (tétra peptides) dérivés de 28 peptides d'acides aminés (N somatostatine étendue). Par conséquent, selon la situation, nous l'appelons S14 ou S28. Parfois, il est encore appelé SRIF, GIF ou GH-IF. sa séquence est:

NH 2-ser-ala-asn-ser-asn-pro-ala-met-ala-pro-arg-glu-arg-lys-**ala-gly-cys-lys-ans-phe-phe-trp-lys-thr-phe-thr-ser-cys** - COOH

La séquence 7-10 de S14, soit **phe-trp-lys-thr** joue un rôle important dans l'activité biologique de cette molécule.

Localisation des cellules à somatostatine : Des cellules neuroendocrines produisant la somatostatine sont les cellules D et des neurones hypothalamiques qui utilisent cette molécule comme neuromédiateur.

Au niveau du tractus gastro-intestinal, les cellules D dispersées sont situées dans l'estomac, le duodénum et bien sûr sur le pancréas. . Leur nombre diminue tout le long du tractus digestif jusqu'au côlon. Ils portent des récepteurs adrénergiques β_3 .

Au niveau central, la somatostatine est principalement sécrétée par les neurones du noyau arqué et para-ventriculaire dans l'hypothalamus moyen et antérieur. Il a également une distribution extra-hypothalamique, principalement dans le cortex cérébral et tous les organes sensoriels associés. Les neurones portent alors des récepteurs spécifiques de la somatostatine.

Les récepteurs de la somatostatine : Les effets de la somatostatine sont attribués à une classe de récepteurs spécifiques dont cinq membres ont été identifiés avec une homologie comprise entre 60 et 40 %. Ils diffèrent selon les tissus considérés. Ces récepteurs, contenant 7 domaines transmembranaires, ne sont pas seulement par les cellules de l'encéphale, des méninges et de l'antéhypophyse mais également au niveau intestinal par les cellules du pancréas, du tube digestif et certaines cellules du système immunitaire.

Les récepteurs activés par leur ligand agissent par l'intermédiaire de la protéine G régulatrice pour inhiber l'activité adénylate cyclase. En parallèle, il y a activation des canaux ioniques transmembranaires potassiques et inhibition du fonctionnement des canaux calciques. *Au niveau pancréatique*, on trouve les sous-types de récepteurs 1 et 3, dont les gènes se situent respectivement sur les chromosomes 14 et 22. Le récepteur 1 augmente l'activité tyrosine phosphatase, ce qui s'oppose à la croissance et à la division cellulaire.

Ces récepteurs membranaires se trouvent sur les cellules des tissus normaux et sont repartis de façon ubiquitaire dans tout l'organisme. Leur présence a été démontrée dans les tissus normaux appartenant au système endocrine (hypophyse antérieure, hypothalamus, pancréas endocrine, cellules C thyroïdiennes). En effet, ils sont largement distribués et sont présents dans presque toutes les cellules endocrines ou non endocrines du tractus gastro-

intestinal, du système nerveux, du tissu lymphoïde, des surrénales, des reins, des seins ainsi que dans les monocytes, et les lymphocytes activés. Ces récepteurs sont également fortement exprimés dans de nombreuses tumeurs endocrines ou non.

2.2.2.3.2 Principe et place de cette méthode :

La scintigraphie utilisant des analogues radiomarqués de la somatostatine est actuellement validée comme l'examen de référence pour la détection des TNE primitives et des lésions métastatiques .Utilisant initialement de l'octréotide iodomarqué (^{123}I), l'acquisition des images s'opère actuellement après injection de ^{111}In -DTPA-octréotide (pentétréotide) .

Ses intérêts :résident dans la localisation, le suivi ou la recherche de récurrence tumorale, mais également pour essayer de prédire l'efficacité du traitement ciblé par des analogues de la somatostatine .

ses limites : se trouvent dans le pouvoir de fixation physiologique élevée des radio traceurs dans certains organes(comme le foie ou la rate),ou en raison de la détection des petites lésions, du fait de la limite résolutive de la scintigraphie. De nombreuses conditions pathologiques accompagnées de "faux positifs" ont été rapportées.

2.2.2.3.3 Un agent chélateur :

2.2.2.3.3.1 Nature et principe :

Un agent chélateur est également un type de ligand, mais contrairement aux autres ligands, les agents chélateurs peuvent se lier à un ion métallique avec plusieurs atomes dans la même molécule. Un agent chélateur est un composé chimique qui peut se lier à un seul ion métallique par le biais de plusieurs

atomes présents dans la molécule. Ces atomes ont des paires isolées pouvant donner aux orbitales « d » vides d'un atome de métal. Ce qui signifie que, contrairement aux autres ligands, les agents chélateurs sont des ligands multidentés et qu'il n'existe aucun agent chélatant monodentate. Par exemple, une seule molécule d'éthylène diamine peut former deux liaisons de coordination avec un atome de nickel (II). Étant donné que l'atome de nickel (II) peut former six de ces liaisons, trois molécules d'éthylène diamine se lieront à un seul atome de nickel (II)..

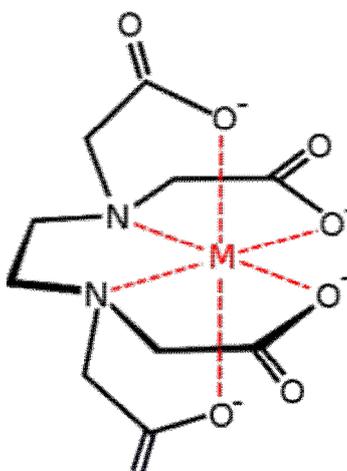


Figure 21: Liens de coordination du chélate de DOTA avec un métal («M»). [54]

2.2.2.3.3.2 Exemple de chélateur en médecine nucléaire :

Le **DOTA** (également appelé tétraxétan) est un composé organique de formule $(\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{NCH}_2 \text{CO}_2\text{H})_4$. La molécule consiste en un cycle tétraaza central à 12 membres (c'est-à-dire contenant quatre atomes d'azote). Le DOTA est utilisé comme agent complexant, en particulier pour les ions lanthanides . Ses complexes ont des applications médicales comme agents de contraste et traitements contre le cancer .

2.2.2.3.3 Usage :

Traitement et diagnostic du cancer :

Le DOTA peut être conjugué à des anticorps monoclonaux par fixation de l'un des quatre groupes carboxyle sous la forme d'un amide . Les trois anions carboxylates restants sont disponibles pour se lier à l'ion yttrium. L'anticorps modifié s'accumule dans les cellules tumorales, concentrant les effets de la radioactivité de ^{90}Y . Les médicaments contenant ce module reçoivent une dénomination commune internationale se terminant par tétraxétan :

- Yttrium (^{90}Y) clivatuzumab tétraxétan
- Yttrium (^{90}Y) tacatuzumab tétraxétan

Le DOTA peut également être lié à des molécules qui ont une affinité pour diverses structures. Les composés résultants sont utilisés avec un certain nombre de radio-isotopes dans la thérapie et le diagnostic du cancer (par exemple dans la tomographie par émission de positons).

Exemple :

Composés avec une affinité pour les récepteurs de la somatostatine , que l'on retrouve sur les tumeurs neuroendocrines :

- DOTATOC , DOTA- (Tyr 3) -octréotide ou édotréotide
- DOTA-TATE ou DOTA- (Tyr 3) -octréotate

Composé avec une affinité pour les protéines streptavidine et avidine , qui peuvent être ciblées sur les tumeurs à l'aide d'anticorps monoclonaux:

- DOTA-biotine .

2.2.2.3.4 Différence entre un ligand et un chélateur :

Les ligands sont des substances chimiques qui peuvent se lier aux ions métalliques par des liaisons de coordination. Les agents complexant et les agents chélateurs sont de tels ligands qui sont très utiles dans l'industrie. La principale différence entre les deux réside dans le fait que l'agent complexant est un ion, une molécule ou un groupe fonctionnel pouvant se combiner avec un ion métallique à travers un ou plusieurs atomes pour former un grand complexe, un ion métallique pour produire un chélate à travers plusieurs atomes dans la même molécule.

2.2.2.4 Les radiopharmaceutiques explorés par la scintigraphie des récepteurs de la somatostatines « SRS »

2.2.2.4.1 La scintigraphie à l'indium (^{111}In):

2.2.2.4.1.1 Propriétés radiophysiques du radionucléide :

Période radioactive de 2,8 jours

Les principales émissions de l'iode-123 sont : γ , rayons X et les électrons.

Filiation de l'indium-111 :

Produit de filiation	Cadmium-111(stable)
Équation	$^{111}\text{In} \xrightarrow{\text{capture d'e-}} ^{111}\text{Cd}$

2.2.2.4.1.2 Propriétés biologiques du radionucléide :

Une fois que l'indium-111 soit dans la circulation sanguine, il se dépose dans la moelle osseuse(30%), le foie (20%), les reins (7%), la rate (1%) et le reste du corps (42 %) . il disparaîtra en raison de la désintégration radioactive.

L'indium-111 est fourni sous forme de chlorure et utilisé en médecine nucléaire sous la forme vectorisée. C'est donc le vecteur chimique qui détermine son comportement-cinétique.

2.2.2.4.1.3 Principales indications :

- ***Utilisations :***

L'indium-111 s'utilise en scintigraphie. Sous forme d'oxalate il est également utilisé pour marquer les globules blancs afin de localiser la maladie infectieuse la plus récentes. Il peut également être utilisé pour marquer les plaquettes afin de déterminer leur durée de vie ou pour détecter la menace de rejet de greffe ou pour étiqueter les globules rouges pour détecter les saignements gastriques et intestinaux masqués.

Associé à un analogue synthétique de l'hormone somatostatine, ce radio-isotope permet de localiser différentes tumeurs neuroendocrines (ex: insulinomes, tumeurs pancréatiques).

L'indium-111 peut être aussi utilisé dans certains domaines de la recherche.

- **exemples d'utilisations :**

^{111}In pentétréotide qui est un ^{111}In DTPA-D-Phe conjugué de l'Octréotide (**Octréoscan®**) un analogue marqué de la somatostatine qui se lie spécifiquement au niveau des récepteurs membranaires de la somatostatine, principalement les récepteurs de sous-type 2 et à moindre degré de sous-type 5.

Par conséquent, la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine peut révéler de nombreuses maladies:

Les tumeurs endocrines: tumeurs du système adrénergique (phéochromocytome, neuroblastome, ganglioneurome, paragangliome), tumeurs gastro-entéro-pancréatiques (tumeurs carcinoïdes, gastrinome, insulinome, glucagonome, VIPome, etc.), les carcinomes médullaires de la thyroïde, les adénomes hypophysaires, les carcinomes à cellules de Merkel et les cancers du poumon à petites cellules.

D'autres tumeurs exprimant les récepteurs à la somatostatine: les carcinomes mammaires, les mélanomes, les lymphomes, les cancers de la prostate, les cancers du poumon non à petites cellules, les sarcomes, les carcinomes rénaux, les cancers thyroïdiens différenciés, les astrocytomes, les méningiomes.

Ainsi que certaines pathologies non tumorales dont lesquelles des récepteurs de la somatostatine ont été mis en évidence (dans les maladies auto-immunes, les granulomes, les ophtalmopathies évolutives associées aux affections thyroïdiennes, l'inflammation postradique, et certaines infections)

2.2.2.4.2 Scintigraphie au Tc-99m (^{99m}Tc) :

La scintigraphie des récepteurs à la somatostatine permet de détecter différents types de tumeurs neuroendocrines. Habituellement, le pentétréotide marqué à l'indium-111 (¹¹¹In-DTPA-Phe-Octreotide=Octreoscan[®]) est le radiopharmaceutique de première intention .

Cependant , c'est le dérivé de l'octréotide couplé au technétium-99m (^{99m}Tc-HYNIC-[D-Phe, Tyr-octreotide]) commercialisé sous le nom Tektrotyd[®] qui est actuellement considéré comme première option.

2.2.2.4.2.1 Indications :

Les deux radiopharmaceutiques partagent les mêmes indications. ils sont utilisées pour :

- Détecter et localiser les tumeurs ;
- Effectuer le bilan d'extension pré-thérapeutique ;
- Établir le suivi post-thérapeutique et détecter les récurrences ;
- Prédire la réponse thérapeutique aux analogues de la somatostatine ;
- Sélectionner les patient susceptibles de bénéficier d'une radiothérapie interne vectorisée.

Ils peuvent être également utilisés pour révéler :

- Les tumeurs endocrines fonctionnelles (gastrinome, insulinome, glucagonome, VIPome, somatostatine...) ou non-fonctionnelles et tumeurs endocrines carcinoïdes pulmonaires;
- Neuroblastomes ;
- Paragangliomes ;
- Tumeurs à cellules de Merkel.

2.2.2.4.2.2 Protocole thérapeutique :

Les deux produits nécessitent un marquage extemporané, mais par rapport à le l'Octreoscan[®], Tektrotyd[®] comporte des étapes de préparation supplémentaires.

Le contrôle qualité de la préparation des deux produits est effectuée par la même méthode (chromatographie sur couche mince), ce qui est très pratique pour le déroulement de la routine hospitalière.

La posologie de chaque produit est différente :La dose effective reçue par adulte pour une dose de 220MBq d'Octreoscan[®] est de 12mSv, tandis qu'une dose de 740MBq de Tektrotyd[®] correspond à une dose efficace de 3,7mSv.

L'acquisition des images se fait le jour même de l'injection pour le Tektrotyd[®] (après 4h), alors que l'acquisition des images avec l'Octreoscan[®] se fait après 24h.

La préparation du patient à l'examen s'effectue de la même manière pour les deux produits :

- Vérifier la prise médicamenteuse du patient et surtout celle des anti-diarrhéiques ;
- administrer un laxatif un jour avant l'injection et continuer après l'injection ;
- Respecter un délai de 6 à 8 semaines post-opératoire ;
- Bonne hydratation :un régime de liquides 2 jours avant l'examen, pour limiter l'irradiation des organes cibles.

⇒la scintigraphie réalisée avec Tektrotyd[®] démontre une meilleure qualité d'image, ce qui facilite l'interprétation.

Conclusion :

Le ^{99m}Tc est un émetteur gamma (140Kev) avec une demi-vie courte (6heures), tandis que l'¹¹¹In est un émetteur gamma à 94 % (247Kev) avec une demi-vie plus longue (de 2,8jours). D'un point de vue dosimétrique, l'¹¹¹In est beaucoup plus irradiant.

Tektrotyd[®] est donc plus pratique à utiliser pour les patients et le personnel. Certaines études ont démontré que les deux produits ont la même efficacité malgré leurs différences.

⇒Le fait que Tektrotyd[®] se présente sous forme de kit froid marqué au ^{99m}Tc, avec une irradiation moindre et une bonne image, fait de lui la première option pour la réalisation des scintigraphies des tumeurs neuroendocrines.

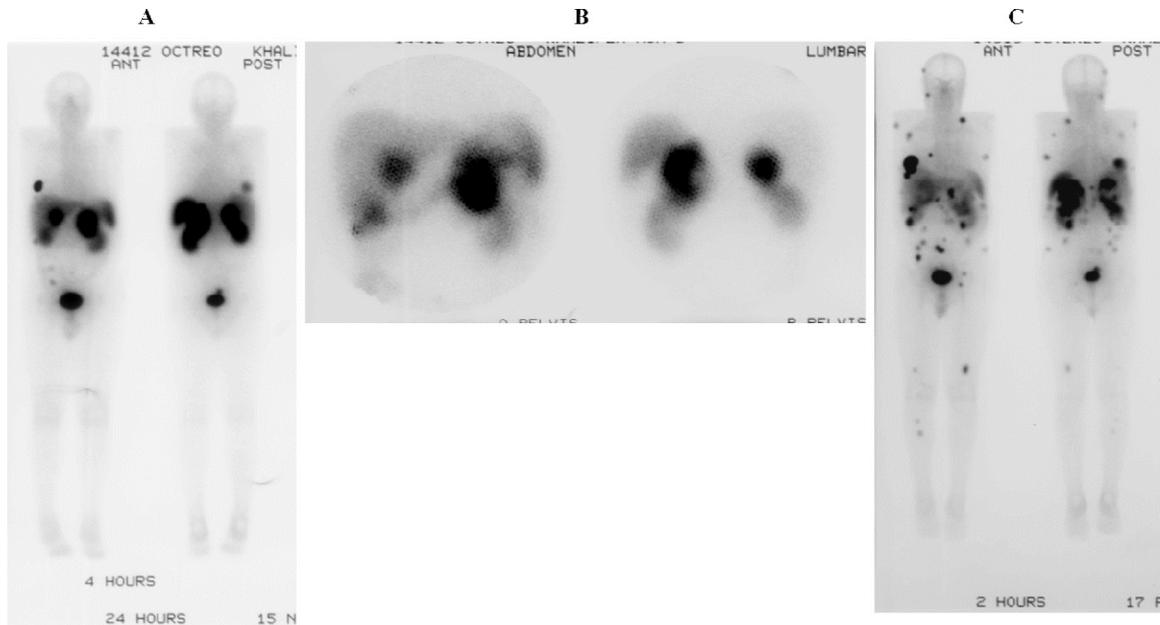


Figure 22: TNE pulmonaire chez un patient âgé de 45 ans. (A et B)Bilan d'extension par scintigraphie à l'111In-octréotide montrant une tumeur primitive de la base pulmonaire droite et des dépôts tumoraux surrenaliens droit et gauche. (C)Contrôle sous chimiothérapie par scintigraphie au 99mTc-depréotide montrant une progression tumorale représentée par une augmentation du foyer primitif du poumon droit avec l'apparition de multiples nouveaux foyers secondaires pulmonaires et osseux . [65]

2.2.2.4.3 TEP marqué au Gallium (⁶⁸Ga):

2.2.2.4.3.1 Propriétés radiophysiques du radionucléide :

Le gallium-68 a une période radioactive de 67,71 minutes.

Le gallium-68 se désintègre par émission de positron en Zinc-68(stable).Cette transition nucléaire (désintégration) est accompagnée par l'émission de rayonnements X , gamma et β^+ .

Filiation du gallium-68 :

Produit de filiation	Zinc-68(stable)
Équation	$^{68}\text{Ga} \xrightarrow{\beta^+} ^{68}\text{Zn}$

2.2.2.4.3.2 Propriétés biologiques du radionucléide :

Produit radiopharmaceutique, le ^{68}Ga Disponible via un générateur ^{68}Ge - ^{68}Ga .

Sa demi vie impose le radiomarquage d'un vecteur à distribution et fixation rapide : peptides, fragments-Ab, petits complexes.....

Marquage ^{68}Ga : utilisation possible en théranostic mais sa fixation rénale est importante et dose dépendante.

2.2.2.4.3.3 Principales indications :

- Utilisations :

Ce médicament ne convient pas à une utilisation directe chez les patients.

L'éluât (solution de chlorure de gallium (^{68}Ga)) est utilisé pour le radiomarquage *in-vitro* de molécules vectrices spécifiques pour l'imagerie diagnostique par tomographie par émission de positrons (TEP).

L'activité et le volume de solution de chlorure de gallium (^{68}Ga) requis pour le radiomarquage dépend du médicament radiomarqué et de son utilisation prévue. Le mode d'administration du médicament final doit être respecté.

L'utilisation de gallium-67 permet non seulement de localiser certaines tumeurs malignes, mais également de surveiller et d'évaluer leur réponse thérapeutique. Il peut également être utilisé pour situer des lésions infectieuses et apprécier l'évolution de pathologies inflammatoires. Cependant, le développement de nouvelles techniques a réduit ces indications.

- Exemple d'indication : TEP des récepteurs de la somatostatine (TEP-RS) dans l'imagerie des tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle

Description du TEP au DOTATOC marqué au gallium-68 :

Le générateur contient du germanium- 68, radionucléide père avec une demi-vie de 270,8 jours ,ce qui lui permet d'être conservé durant un an ou plus .

Le DOTATOC est composé d'un peptide dérivé de l'octréotide, présentant une affinité forte et quasi exclusive pour les récepteurs de la somatostatine de type 2, et d'un chélateur

(DOTA) lié de manière covalente au peptide, et peut former des complexes stables avec le ^{68}Ga .

- *En pratique :*

Les images TEP/CT peuvent être obtenues au bout de 45 minutes à 1h après injection de 2 MBq/kg de masse corporelle de DOTATOC chez un patient non à jeun. Le volume des transactions de cette acquisition varie de la tête aux cuisses.

Avantage par rapport à la scintigraphie des analogues de la somatostatine (pentétréotide) marqué à l' ^{111}In : du fait d'une affinité plus large pour les récepteurs (le pentétréotide a une affinité pour les sous-types 2, 5 et dans une moindre mesure 3 alors que le DOTATOC n'a une affinité quasi exclusive que pour le sous-type 2),

limites :les études et les expériences montrent une très nette supériorité de la TEP/CT au DOTATOC par rapport à la tomoscintigraphie TEMP au pentétréotide (^{111}In), même en fusion d'images TEMP/TDM.

La TEP / TDM avec DOTATOC (^{68}Ga) est particulièrement efficace pour détecter les tumeurs neuroendocrines duodéno-pancréatiques et leurs métastases. Dans tous les cas, la TEP-RS peut être utile dans une approche « théranostique » lorsqu'on envisage un traitement par analogue de la somatostatine « froid » ou radiomarqué.

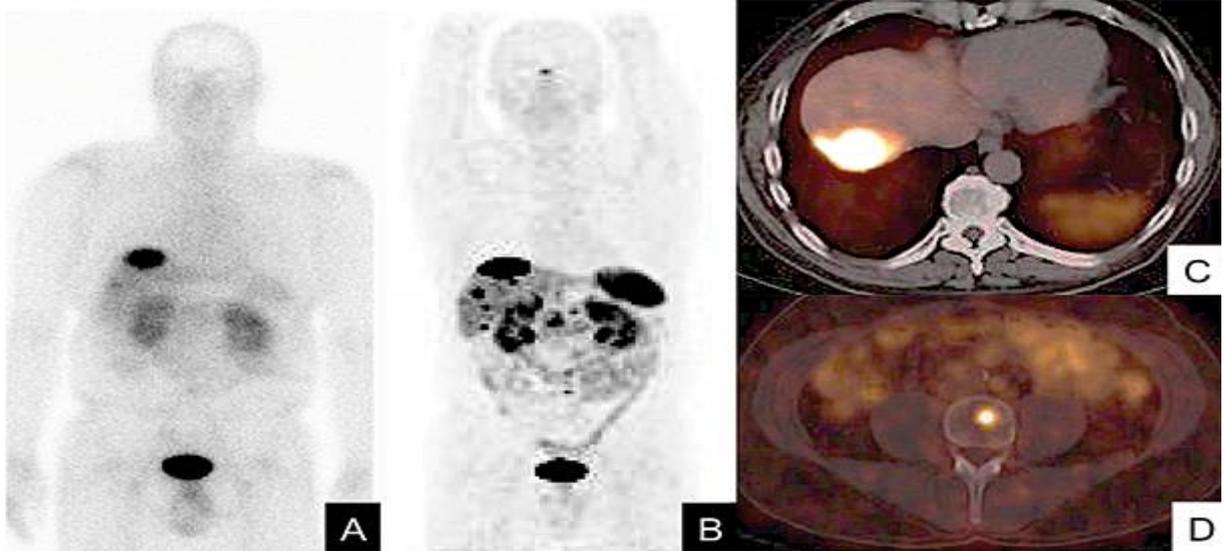


Figure 23: comparaison entre une SRS au ^{111}In -pentetretotide (A) réalisée dans le cadre du bilan d'extension d'une TNep, montrant une métastase du dôme hépatique et la TEP au ^{68}Ga -DOTATOC montrant l'existence de multiples métastases hépatiques (B) en plus de celle du dôme (C), ainsi qu'une localisation rachidienne L4 (D). [56]

2.2.3 Les radiopharmaceutiques à visée thérapeutique :

2.2.3.1 La radiothérapie interne vectorisée ou métabolique :

2.2.3.1.1 Principe :

La radiothérapie interne vectorisée (RIV) est une méthode originale de traitement des cancers. Elle se caractérise par une approche systémique (comme la chimiothérapie) et un mode d'action lié à l'irradiation sélective, ciblée, des cellules tumorales, à un bas débit de dose, continu et prolongé, conditionné par la biodistribution et le devenir biologique de la molécule vectrice.

Ceci en utilisant des radiopharmaceutiques à tropisme tumoral, composés de molécules vectrices couplées à des atomes radioactifs émetteur beta moins β^- ; α).

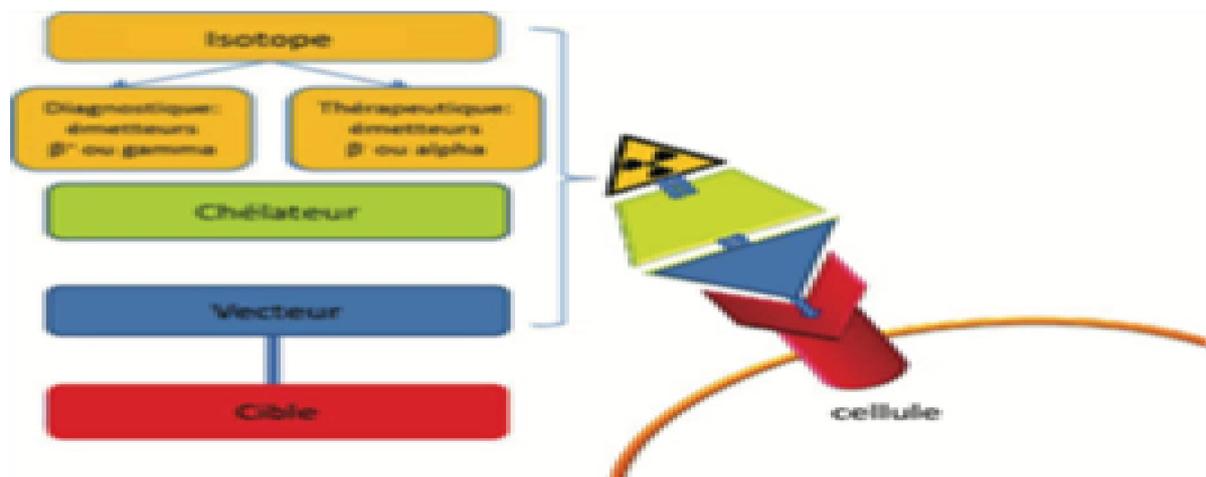


Figure 24: Constituants des RP diagnostiques et RP thérapeutiques . [66]

2.2.3.1.2 Indications :

La radiothérapie vectorisée est utilisée depuis plus de 50 ans en **endocrinologie** dans le traitement du cancer différencié de la thyroïde par l'iode-131.

Son efficacité : provient essentiellement de la radioactivité émise, qui provoque, selon une exponentielle décroissante, une irradiation à bas débit de dose. La molécule vectrice peut aussi contribuer à l'effet tumoricide.

L'identification de nouvelles cibles moléculaires (antigènes, récepteurs) a conduit au développement de nouvelles applications.

⇒ avec les systèmes de préciblage ou l'administration des anticorps radiomarqués, la radiopharmacie interne vectorisée vient pour consolider les résultats de chirurgie.

2.2.3.2 Les principaux radiopharmaceutiques de la radiothérapie interne:

2.2.3.2.1 Radiopharmaceutique classique : iode (^{123}I)

▪ Dès les années 40, les médecins ont commencé à utiliser l'iode 131 radioactif pour le traiter le cancer de la thyroïde, cette technique est toujours d'actualité. Puisque la thyroïde est le seul organe du corps qui peut accumuler l'iode, les produits radioactifs ne se désintègrent que près de leurs cibles.

▪ Le **Lipiocis**[®] et la **mIBG** marqués à l'iode-131 sont généralement utilisés dans le traitement palliatif du carcinome hépato-cellulaire et des tumeurs endocrines avec un effet symptomatique de base. L'administration supplémentaire de Lipiocis[®], après une intervention chirurgicale, peut-être envisager pour des applications à thérapeutiques.

2.2.3.2.2 Radiopharmaceutiques de nouvelles génération :

2.2.3.2.2.1 Radiothérapie interne à yttrium-90 (^{90}Y) :

2.2.3.2.2.1.1 Propriétés radiophysiques du radionucléide:

L'yttrium-90 est d' une période radioactive de 2,7 jours et d'une activité massique de $1,99 \times 10^{16}$ Bq/g.

L'yttrium-90 est un émetteur β^- pur; la contribution des électrons et des rayons x et γ ainsi que leur transition nucléaire (désintégration) sont faibles .

Filiation de l'yttrium-90 :

Produit de filiation	Zirconium-90(stable)
équation	$^{90}\text{Y} \xrightarrow{\beta^-} ^{90}\text{Zr}$

2.2.3.2.2.1.2 Propriétés biologiques :

L'yttrium-90 retenu dans le corps se retrouve principalement dans le foie et le squelette . un quart de la partie transférée à la circulation sanguine est excrété tandis que la partie majoritaire reste dans l'os (50 %) et dans le foie (15 %) .

L'excrétions fécale et urinaire sont lentes. Cependant, en raison de la courte demi-vie de l'yttrium-90, l'élimination se fait rapidement par décroissance radioactive .

2.2.3.2.2.1.3 Utilisations :

L'émission bêta quasi pur, l'énergie β élevée et la courte période font de l'yttrium-90 un radioactif privilégié pour toutes applications thérapeutiques.

Compte tenu de son utilisation dans le traitement palliatif en microsphères du cancer du foie, c'est son application dans des sources non scellées qui retient l'attention.

L'application thérapeutique de l'yttrium-90 en médecine nucléaire :

- en radio-immunothérapie, l'yttrium-90 se fixe aux anti-corps monoclonaux qui se lient aux cellules cancéreuses, le but de ce traitement est de détruire celles-ci par l'émission des rayonnements β .
- Pour le traitement anti-inflammatoire des articulations, de l'yttrium-90 est injecté dans l'articulation pour léser le tissu synovial (synoviorthèse), typiquement, pour les genoux ou la hanche.

2.2.3.2.2 Radiothérapie interne au radium-223(^{223}Ra) :

2.2.3.2.2.1 Propriétés radiophysiques du radionucléide:

Le radium-223 est d'une période radioactive de 11,4 jours.

Le radium-223 est un émetteur de particules alpha. La transition nucléaire (désintégration) est associée à l'émission de particules β^- , gamma et de rayons X.

Filiation du radium-223:

La filiation du radium-223 comprend sept radionucléides. Sa désintégration est suivie par une succession d'émissions de rayonnements (alpha, β , rayons X et γ) pour aboutir au plomb-207 stable. Parmi les descentes du radium-226, on note le radon-222.

Le radium-223 est un mimétique du calcium.

2.2.3.2.2.2 Propriétés biologiques :

Après ingestion, environ 20 % de l'activité ingérée du radium-223 passe dans le sang.

Une fois transféré dans le sang, le radium-223, qui agit comme le calcium, est distribué dans tout l'organisme. Bien que la plus grande partie est éliminée par excréations fécale, une partie est principalement retenue dans les os, et dans une moindre mesure dans le foie. La quantité retenue dans l'os diminue lentement avec le temps.

2.2.3.2.2.3 Exemple d'indication :

L'efficacité du ^{223}Ra réside dans sa fixation spécifique dans le tissu osseux métastatique, et son émission alpha qui permet une destruction sélective des métastases osseuses, en épargnant la moelle osseuse : un transfert d'énergie linéique élevé, sur un parcours très réduit de l'ordre de quelques micromètres.

Le même principe est utilisé pour le médicament **Xofigo®**, autorisé depuis 2013 pour prévenir les métastases osseuses du cancer de la prostate. Le **Xofigo** contient du radium radioactif ^{223}Ra , qui est un analogue du calcium, il est donc automatiquement capturé par les métastases osseuses. Il augmente le taux de survie des patients, améliore leur qualité de vie, et réduit considérablement les douleurs osseuses.

2.2.3.2.2.3 Radiothérapie interne à lutétium (^{177}Lu) :

2.2.3.2.2.3.1 Propriétés radiophysiques du radionucléide :

L'isotope ^{177}Lu de période 6,7 jours résulte de l'activation neutronique de ^{176}Lu . C'est un émetteur de rayonnement β^- utilisé en médecine nucléaire pour traiter certaines tumeurs neuroendocrines.

Filiation du lutetium-177 :

<i>Produit de filiation</i>	Hafnium-177 (stable)
<i>Équation</i>	$^{177}\text{Lu} \xrightarrow{\beta^-} ^{177}\text{Hf} + e^-$

2.2.3.2.2.3.2 Utilisation :

Parmi ces nouvelles molécules utilisées comme source radioactive le : **lutétium 177**, qui possède de nombreuses propriétés susceptibles de détruire les tumeurs.

Avantage : Il émet suffisamment d'énergie pour provoquer la mort cellulaire, tout en ayant un rayon d'action limité à quelques millimètres évitant ainsi d'endommager d'autres parties du corps.

- Exemples d'indications :

Actuellement un essai de phase II est en cours pour tester l'efficacité d'un produit combinant le lutétium à un anticorps spécifique pour traiter le carcinome à petites cellules du poumon qui se propage rapidement à d'autres parties du corps.

D'autre part, une molécule (nommée : **ATL-101**) contenant du lutétium et un anticorps est testée contre le cancer de la prostate.

D'autres essais du même type sont aussi menés en Europe avec d'autres molécules contre le lymphome non hodgkinien ou les tumeurs neuroendocrines.

Le cancer de la thyroïde est aussi concerné par ces études émergentes, puisqu'une molécule nouvelle cible également les métastases du cancer médullaire de la thyroïde (qui est une variante rare qui ne peut pas capturer directement l'iode radioactif).

⇒ Ce sont tout d'abord de nouvelles méthodes de traitement, qui peuvent être utilisées en combinaison avec d'autres méthodes, comme l'immunothérapie, avec à la fois des avantages et des effets secondaires différents.

- Exemple de médicament commercialisé :

- **Lutathera®**, se révèle d'une très grande efficacité pour les tumeurs neuroendocrines bien différenciée de l'intestin moyen au stade métastatique ou inopérable .

Cependant, des recherches biotechnologiques récentes combinent l'usage du Lutathera à des vecteurs «intelligents», leur attribuant ainsi le transport des charges radioactives .

⇒ Lutathera ne traite qu'un type de cancer assez rare, mais évalue de nouveaux tests de radiothérapie interne vectorisés pour cibler des cancers plus courants, tels que ceux qui affectent le prostate ou le cancer du poumon.

- En pratique :

LUTATHERA est un radiopharmaceutique conçue pour la radiothérapie interne vectorisée qui se fixe sur les récepteurs de la somatostatine. Ce traitement ne peut être utilisé que dans le cas où le traitement par les analogues retard non radiomarqués de la somatostatine a échoué. Avant de commencer le traitement par LUTATHERA, une imagerie des récepteurs de la somatostatine (par scintigraphie ou par TEP) doit confirmer leur surexpression dans les tissus tumoraux.

- Le protocole thérapeutique :chez l'adulte, il consiste en 4 administrations d'une activité de 7,4 GBq chacune. Un délai d'environ 8 semaines doit être respecté entre deux perfusions consécutives. L'administrations doit être strictement faite par perfusion intraveineuse lente d'une durée de 20 à 30 minutes.

L'administration de LUTATHERA par injection intraveineuse directe est contre indiquée.

- Protection rénale :L'administration des acides aminés est nécessaire pour la protection rénale tout au long du traitement.

- Surveillance du traitement : Des analyses hématologiques et biochimiques doivent être effectuées avant l'administration et en cours du traitement pour réévaluer le protocole d'injection (dosage, intervalle de perfusions, nombre de perfusions...).

Les analyses biologiques à réaliser sont:

- ALAT, ASAT, albuminémie, bilirubinémie et taux de prothrombine,
- estimation de la clairance de la créatinine,
- hémoglobine, numération différenciée des leucocytes, et nombre de plaquettes.

Ces analyses doivent être effectuées environ 3 semaines avant, et le jour d 'administration de LUTATHERA. Il est également recommandé d'effectuer ces tests toutes les 4 semaines durant les 3 mois suivant la dernière perfusion de LUTATHERA, afin de détecter d'éventuels effets indésirables.

Pour les femmes en âge de procréation, un test de grossesse doit être effectué dans les sept jours précédant l'administration de LUTATHERA ainsi que le jour même.

- Populations particulières :
- Population pédiatrique :L'innocuité et l'efficacité de LUTATHERA chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

- Patients souffrant d'une insuffisance rénale : Les caractéristiques pharmacocinétiques de LUTATHERA chez les patients avec une insuffisance rénale n'ont pas été caractérisées et aucune étude détaillée n'a été réalisée.
- Patients souffrant de troubles de la fonction hépatique.
- Recommandations: Les patients doivent boire et uriner toutes les heures le jour du traitement et le lendemain. Les patients doivent être encouragés à aller quotidiennement à la selle et à utiliser un laxatif si nécessaire.

2.2.4 Radiopharmaceutiques de théranostic des TNE :exemple des TNE pancréatiques

L'importance de la médecine personnalisée a augmenté, principalement en raison de la nécessité d'éviter les traitements inutiles et coûteux. En médecine nucléaire, **l'approche théranostique** est un outil établi de ciblage moléculaire spécifique, qui peut être utilisé à la fois pour le diagnostic et le traitement . La visualisation des cibles potentielles peut aider à prédire si un patient bénéficiera d'un traitement particulier.

2.2.4.1 Les tumeurs neuroendocrines(TNE) :

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont un groupe des tumeurs composées de cellules avec un phénotype commun, qui sont caractérisées par l'expression de marqueurs protéiques généraux, dont le plus important est la **chromogranine**, et d'autres produits de sécrétion spécifiques. Des tumeurs neuroendocrines peuvent être trouvées dans la plupart des localisations, mais elles sont principalement localisées dans le tube digestif et le pancréas.

Selon la classification des tumeurs neuroendocrines pulmonaires ,on en distingue deux grandes catégories : des tumeurs de haut grade et tumeurs de bas grade . La majeure partie des tumeurs neuroendocrines digestives et pancréatiques étant de bas grade, l'OMS a récemment proposé une classification spécifique qui prend en compte leur taille, degré d'invasion, leur principales sécrétions et leur taux de prolifération.

⇒ Il est à noter que les cellules neuroendocrines peuvent former des organes ou des parties d'organes , par exemple au niveau de : ([hypothalamus](#), [antéhypophyse](#), [médullo-surrénale](#), [parathyroïdes](#)); ou bien des amas bien individualisés à l'intérieur d'un organe :c'est le cas des TNE au niveau du [pancréas endocrine](#); ou encore un réseau de cellules dispersées à l'intérieur d'un organe, comme : [thyroïde](#), [tube digestif](#), [poumon](#), [thymus](#), [voies urinaire](#), [voies génitales](#).

⇒ Il existe de nombreux types de cellules neuro- endocrines, par exemple : dans le tractus gastro-intestinal, plus de 20 types cellulaires différents sont reconnus à travers leurs sécrétions.

La classification des TNE :

La classification des TNE pulmonaires de l'OMS est la base de la classification actuelle des TNE. Pour les TNE digestives et pancréatiques, l'OMS a publié en 2000 une classification plus complexe basée sur la cytologie et sur la taille de la tumeur et les sécrétions majeures .

○ Classification morphologique des TNE pulmonaires :

TNE de bas grade de malignité : taille < 2 cm, bien limitée,

< 2 mitoses/2 mm²

- pas d'invasion vasculaire,

- pas de métastase.

- pour les TNE du tube digestif : pas d'atteinte de la musculature (ou de la séreuse pour l'appendice).

⇒ Ce grade regroupe les TNE dites : *Carcinoïde typique*, Carcinoïde atypique ou carcinome neuroendocrine bien différencié

TNE de haut grade de malignité : toute TNE de bas grade avec invasion locale macroscopique et/ou métastases

⇒ Ce grade regroupe les TNE dites : Carcinome neuroendocrine (CNE) à grandes cellules, Carcinome neuroendocrine à petites cellules.

○ classification des TNE extra-pulmonaires :

La classification des TNE pulmonaires est relativement inutile pour définir le pronostic de plusieurs types de TNE, en particulier digestives et pancréatiques, car la plupart de ces TNE sont de bas grade. D'autres critères doivent être utilisés pour classer ces TNE et évaluer leur potentiel évolutif ; ces facteurs sont : la taille de la tumeur, les principales sécrétions, la présence d'images d'invasion vasculaire et le stade anatomo-pathologique.

Le tableau dessous (**tableau VI**) montre schématiquement cette classification très complexe. Plusieurs études récentes ont confirmé l'intérêt de cette classification dans la définition du pronostic post-opératoire des TNE digestives et pancréatiques.

⇒ Certaines TNE bénéficient d'une terminologie spécifique, telle que : tumeur à cellules de Merkel cutanée, carcinome médullaire thyroïdien, phéochromocytome ; justifiant cette individualisation par leur symptomatologie et histoire naturelle particulière.

Tableau VI: Classification des tumeurs endocrines (d'après l'OMS, 2000) . [80]

siège	Principales sécrétions
Antéhypophyse	PRL, GH, ACTH, FSH, LH, TSH
Thyroïde	calcitonine, somatostatine, CGRP
Parathyroïde	parathormone
Thymus	calcitonine
Poumons	bombésine, calcitonine, somatostatine, leu-enképhaline
Pancréas	insuline, glucagon, PP, somatostatine.
Tube digestif	sérotonine, ACTH, enképhalines, gastrine, somatostatine, cholécystokinine, VIP, PP, motiline, entéroglucagon, neurotensine
Peau, prostate, ovaire, col utérin, autres sites	somatostatine, ACTH, enképhalines, calcitonine, CGRP
Médullosurrénale et para-ganglions	amines vasopressines, somatostatine, enképhalines, calcitonine, NPY, neurotensine

2.2.4.2 Objectifs de la théranostique en médecine nucléaire :

Les défis de l'oncologie moderne incluent le fait qu'en raison des comorbidités ou de performances médiocres, les patients âgés ne conviennent généralement pas aux schémas de chimiothérapie conventionnels. De plus, la survenue d'effets indésirables peut aggraver l'observance thérapeutique des patients jeunes et âgés. Afin de résoudre ces problèmes, il est important d'améliorer la sélection des patients, de réduire les effets secondaires et d'améliorer l'efficacité thérapeutique.

En tenant compte de tous ces facteurs, la combinaison de l'imagerie et du traitement ciblés du cancer est un énorme exploit pour la médecine personnalisée.

L'approche théranostique en médecine nucléaire combine à la fois l'imagerie diagnostique et la thérapie, utilisant la même molécule ou au moins des molécules très similaires, radiomarquées différemment ou administrées à des doses différentes.

Par exemple : l'iode-131 et le lutétium-177 sont des émetteurs gamma et bêta; ainsi, ces agents peuvent être utilisés aussi bien pour l'imagerie que pour la thérapie.

De plus, différents isotopes du même élément, par exemple : l'iode-123 (émetteur gamma) et l'iode-131 (émetteurs gamma et bêta), peuvent également être utilisés à des fins théranostiques.

Des exemples plus récents sont : l'yttrium-86 / yttrium- 90 ou isotopes de terbium (Tb): ^{152}Tb (émetteur bêta plus), ^{155}Tb (émetteur gamma), ^{149}Tb (émetteur alpha) et ^{161}Tb (particule bêta moins) .

2.2.4.3 Indication des radiopharmaceutiques de theranostic pour les tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp) :

Les tumeurs neuroendocrines du pancréas (TNEp) sont le deuxième type de cancer du pancréas le plus courant. Leur incidence est inférieure à 1/100 000, ce qui représente 8 à 10 % de tous les cancers du pancréas. A l'heure actuelle, L'occurrence des TNEp augmente, en raison d'une meilleure compréhension de la maladie, de l'amélioration des techniques diagnostiques et de l'augmentation des cas découverts accidentellement lors d'examens réalisés pour d'autres raisons.

La TNEp peut être fonctionnelle ou non fonctionnelle. Ceci explique la diversité des manifestations cliniques et les différents pronostics possibles .

Classification des TNEp :

La classification des TNEp repose sur :

- le degré de différenciation : la prolifération cellulaire est déterminée par dénombrement des mitoses ou l'indice Ki67.

⇒ Il est à noter que : Les cellules des TNE bien différenciées produisent un nombre important de granules de sécrétions et affichent une expression diffuse de marqueurs neuroendocrines. En revanche, les TNE peu différenciées présentent des noyaux atypiques en feuillets, diffus et irréguliers, un nombre moins important de granules sécrétions et une expression limitée de biomarqueurs.

- Le degré de malignité : (en anglais, *grade*) est lié à l'agressivité biologique de la tumeur. Généralement, dans une TNE bien différenciée il est faible à modéré, tandis que pour TNE peu différenciées, il est très élevé.

⇒ En résumé, les tumeurs à degré de malignité faible sont caractérisées par un faible indice de prolifération et sont considérées indolentes. Alors que les tumeurs malignes tendent à être peu différenciées avec des indices de prolifération élevés ; elles sont donc très agressives.

Tableau VII: Différents sous-types de tumeurs neuroendocrines du pancréas (TNEp) fonctionnelles selon la production hormonale. [80]

Type	Hormone	Symptômes cliniques	Tests diagnostiques en laboratoire
Gastrinome	gastrine	Syndrome de Zollinger-Ellison(ulcères gastriques)	Gastrine>1000,test de stimulation à la sécrétine
Insulinome	insuline	hypoglycémie	Insuline, c-peptide
Glucagonome	glucagon	Diabète, érythème nécrolytique migrateur	Glucagon, hyperglycémie
VIPome	Peptide, Vaso-actif intestinal	Diarrhée liquide,hypokaliémie,achlorhydrie	VIP
Somatostatine	Somatostatine	Diabète, calculs biliaires incapacité à digérer les graisses	somatostatine
ACTHome	Hormone adrenocorticope	maladie de Cushing prise de poids, dépression, tendance aux ecchymoses, risque accru d'infection, peau assombrie.	

2.2.4.4 Les traceurs de routine :

2.2.4.4.1 Traceurs TEP des récepteurs de la somatostatine:

Les techniques d'imagerie basées sur l'utilisation des radio-isotopes marqués fournit une solution de plus en plus pertinente pour les patients atteints de tumeurs neuroendocrines. Environ 70 % des TNEp expriment plusieurs récepteurs de la somatostatine (SSTR), il est donc recommandé d'utiliser des analogues de la somatostatine (SSTR) pour l'imagerie fonctionnelle en tant qu'examen standard pour le bilan d'extension des patients.

Lorsqu'aucune lésion n'est localisée que par imagerie morphologique ,la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine(SRS) peut détecter les tumeurs pancréatiques primitives. La sensibilité de détection de la SRS est comprise entre 40 % et 70 % et est liée au type de tumeur et son statut fonctionnel. Cette technique donne de bons résultats pour la détection des gastrinomes, des glucagonomes et des VIPomes bien différenciés ainsi que pour les TNEp non fonctionnelles, mais en raison de l'expression moins importante des récepteurs SST-2 par les insulinomes et les carcinome neuroendocrines (CNEp) ,elle est peu sensible à la détection de ces derniers.

2.2.4.4.1.1 TEP au Fluor-18 :

Le FDG est un traceur courant en oncologie, mais n'est pas considéré comme un marqueur performant pour les TNE.

En effet, les TNE de bas grade (G1) bien différenciées (Ki faible) peuvent exprimer les récepteurs SST, et se lier à un grand nombre d'analogues de la somatostatines (ASS) ,mais d'être négatives en TEP/TDM au FDG .Par contre, Pour l'évaluation approfondie des TNE de haut grade (G3) et des formes mal différenciées avec un indice Ki67 élevé (> 10%), FDG PET/CT est la technique la plus appropriée.

D'une autre part, le TEP au F-DOPA présente une spécificité supérieure à celle du TEP au FDG, pour l'exploration des TNE entéro-pancréatiques. Étant un analogue de l'acide aminé Dihydroxy phénylalanine, le FDOPA se stocke dans les granules de sécrétion des cellules tumorales neuroendocrines. Sa distribution physiologique au niveau du pancréas, attribut à l'examen TEP FDOPA la capacité de détecter les TNEp de bas grade .

⇒ En outre, La TEP FDG est l'examen de première intention dans les TNE digestives de haut grade, alors que la fixation du FDG est un facteur pronostique, indépendant de la survie sans progression, chez les patients atteints des TNE-GEP de bas grade

⇒ Pour les TNE entero-pancréatiques de bas grade: TEP FDG est l'examen spécifique pour poser le pronostic par détection des lésions cancéreuses et prendre des décisions thérapeutiques.

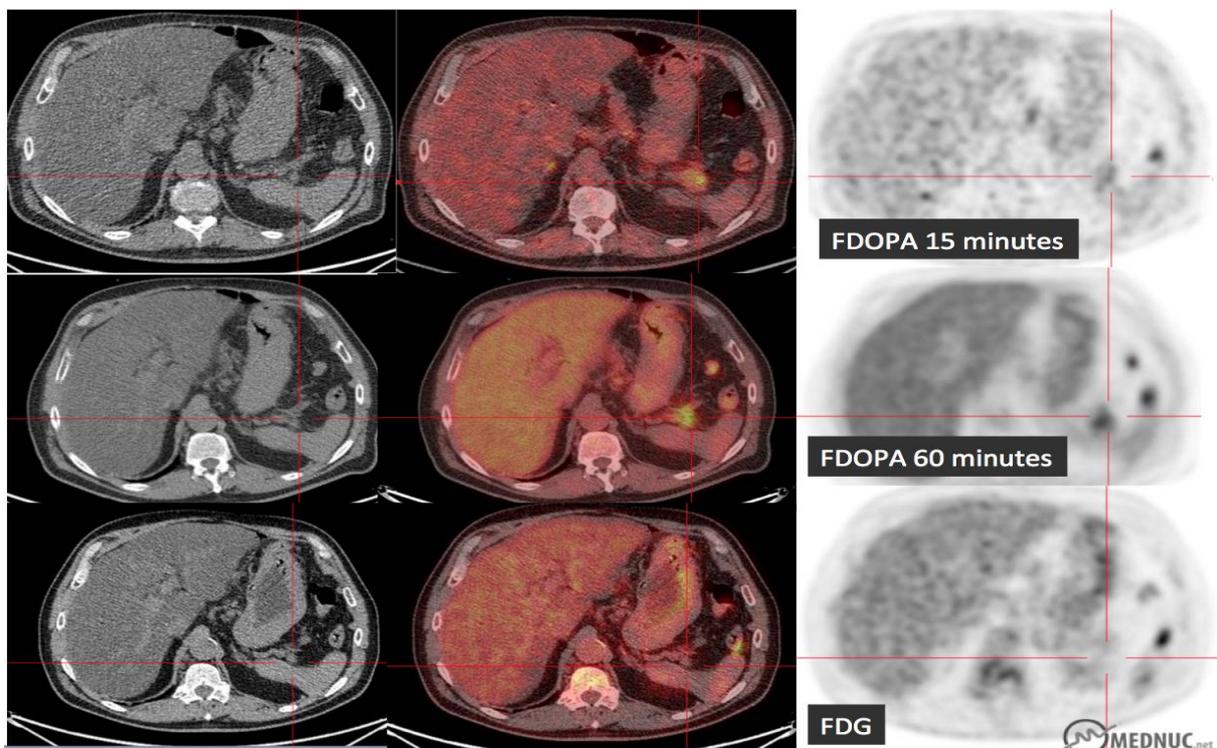


Figure 25: TNE pancréatique explorée par TEP marqué au FDOPA (examen positif) et au ^{18}F FDG (examen négatif) . [101]

2.2.4.4.1.2 TEP au ^{68}Ga :

Il a été prouvé que la TEP/TDM aux analogues de la somatostatine(SSA) marqués au ^{68}Ga est supérieure à la TEP F-DOPA chez les patients atteints des TNEp bien différenciées .la sensibilité des deux traceurs est respectivement de 96 % et 56 % .

La tomographie par émission de positons aux SSA marqués au ^{68}Ga combinée à la TDM (TEP/TDM au ^{68}Ga) présente par rapport à la scintigraphie les caractéristiques suivants :

Avantages :

- Premièrement, le traceur TEP a une affinité plus élevée pour les récepteurs de la somatostatine, ce qui améliore le taux de détection.

Il existe actuellement Trois sur le marché :

[DOTATATE \(DOTA-Tyr3-octréotate\)](#), [DOTANOC \(DOTA-1-Nal3-octréotide\)](#) et [DOTATOC \(DOTA-D-Phe1-Tyr3- octréotide\)](#).

⇒en particulier ,il convient de noter que le DOTATATE a une affinité sélective 10fois plus élevée pour le récepteur SST-2, tandis que le DOTATOC montre une affinité élevée pour SST-2 (bien que pas aussi forte que le DOTATATE) et pour SST-5, le DOTANOC à son tour montre une affinité élevée pour les récepteurs de sous-type SST-2, SST-3 et SST-5.

actuellement, l'utilisation de ces différents traceurs ne montre pas de différences significatives dans l'évaluation d'extension des TNE .

- Le deuxième avantage est que la résolution du système TEP est bien supérieure à celle de l'imagerie scintigraphique , permettant ainsi une augmentation de la sensibilité en continu.

limitations : l'une des principales limitations de la SRS pour la détection des tumeurs pancréatiques primaires est la petite taille des lésions (< 2 cm).

La TEP aux SSA marqués au ^{68}Ga est plus sensible que la SRS pour la détection de TNE gastroentéropancréatiques (TNE-GEP) et particulièrement des TNEp, même avec des faux positifs et des faux négatifs, la sensibilité atteint 80 à 90 %.

⇒ La supériorité éventuelle de la TEP/TDM aux SSA marqués au ^{68}Ga à l'IRM pour la détection de TNEp primaires n'a pas été déterminée, mais il est actuellement recommandé de combiner les deux techniques pour une détection optimale.

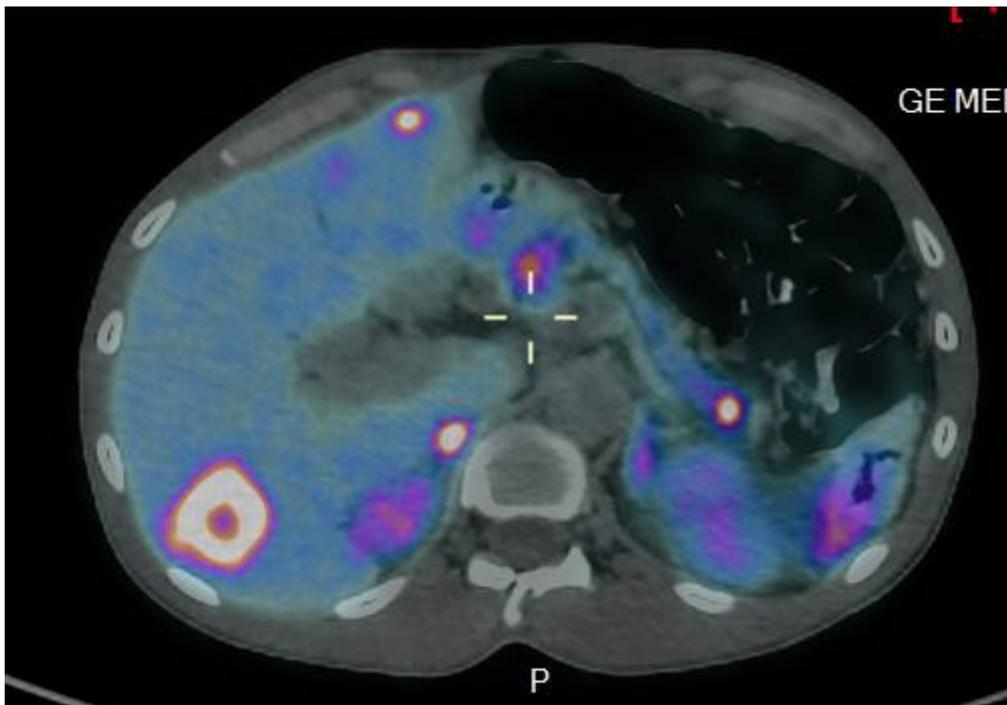


Figure 26: PET/CT au 68-Ga-DOTATATE mettant en évidence une tumeur neuroendocrine du pancréas avec des métastases hépatiques.[116]

2.2.4.4.2 Traceurs de l'Imagerie métabolique :

Les recommandations européennes stipulent que : la RIV se positionne à l'échec des traitements médicaux dans les TNE pancréatiques métastatiques, dont les séquences thérapeutiques comprennent : chimiothérapies, thérapies ciblées, et bien d'autres techniques à déterminer dans le futur.

- RIV à Indium-111 (^{111}In) :

Les propriétés physiques de l'Indium-111 le rendent très approprié pour l'imagerie, mais en raison du faible rapport en énergie électrons/photons, il est moins adapté aux fins thérapeutiques, même si l'émission d'un électron Auger au parcours très réduit peut être favorable dans certains cas, comme le traitement de micrométastases.

La scintigraphie à l' ^{111}In -pentétréotide (OCTREOSCAN) est actuellement l'imagerie aux analogues de la SSA la plus utilisée. Elle est caractérisée par une forte affinité pour les récepteurs de sous-type 2 et 5.

- Le protocole : est d'une durée de deux jours, les images sont acquises après 4 heures alors que la scintigraphie 2D du corps entier (antérieur-postérieur) est acquise après 24 heures.

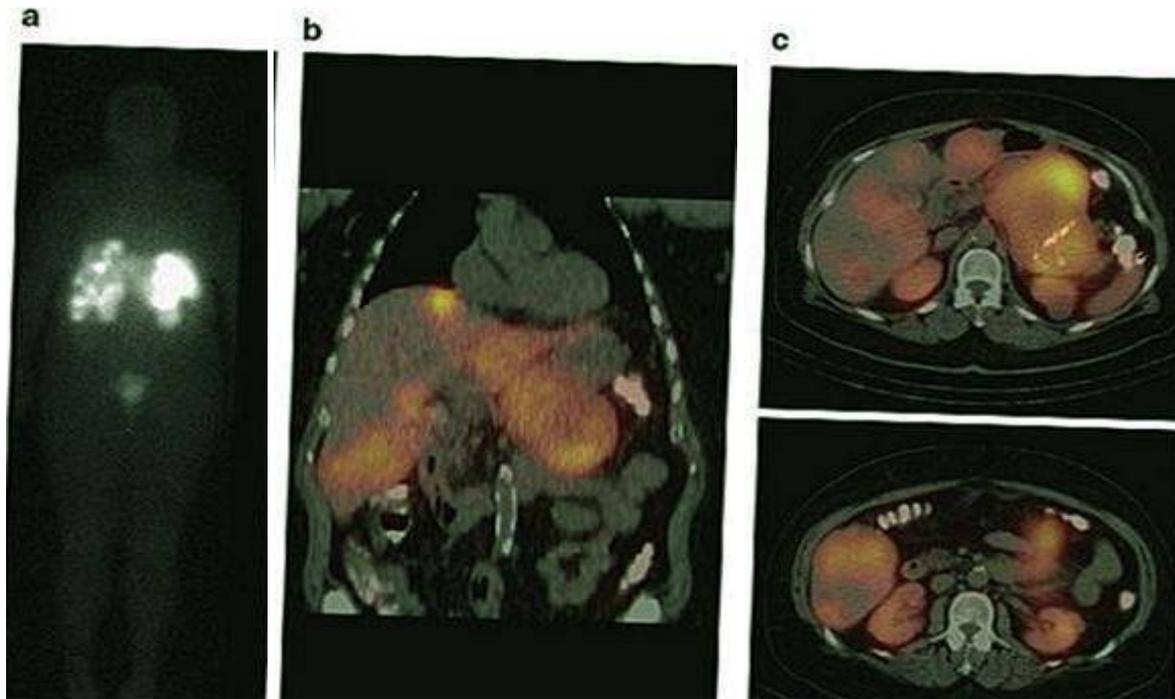


Figure 27:(a)Imagerie Octreoscan pour les TNE montrant la fixation du radiotracteur dans plusieurs métastases hépatiques et d'un CNE du pancréas. (b) Images de fusion coronales octréoscanes avec tomographie par émission de positrons unique (SPECT) fournissant des détails anatomiques . (c) Images de fusion octroscopique axiale avec SPECT.[117] (masquer l'écriture sur la figure)

2.2.4.5 Traceurs actuels :

L'imagerie fonctionnelle utilisant des SSA peut être utilisée pour évaluer l'expression des SSTR in vivo, ce qui permet d'établir le bilan d'extension, de détecter des récidives ou des tumeurs primaires et de dépister les patients éligibles à la radiothérapie métabolique par SSA au ^{90}Y (Yttrium-90) ou au ^{177}Lu (Lutétiem-177).

2.2.4.5.1 Yttrium-90 (^{90}Y) :

Depuis le début des années 2000, les analogues marqués à l'Yttrium-90 sont largement utilisés, en particulier le ^{90}Y - DOTATOC.

Avantages : L'Yttrium-90 est un émetteur beta pur à haute énergie, ce qui lui confère une meilleure efficacité thérapeutique, confirmée par les utilisations cliniques.

Limites : cependant, ces résultats prometteurs ont été contrecarrés par l'émergence de l'hématotoxicité et néphrotoxicité, parfois même sévères. Cette dernière est liée à la réabsorption tubulaire et à la rétention du radiopharmaceutique, qui peut être réduite par la perfusion simultanée de l'analogue radiomarqué et d'acides aminés positivement chargés.

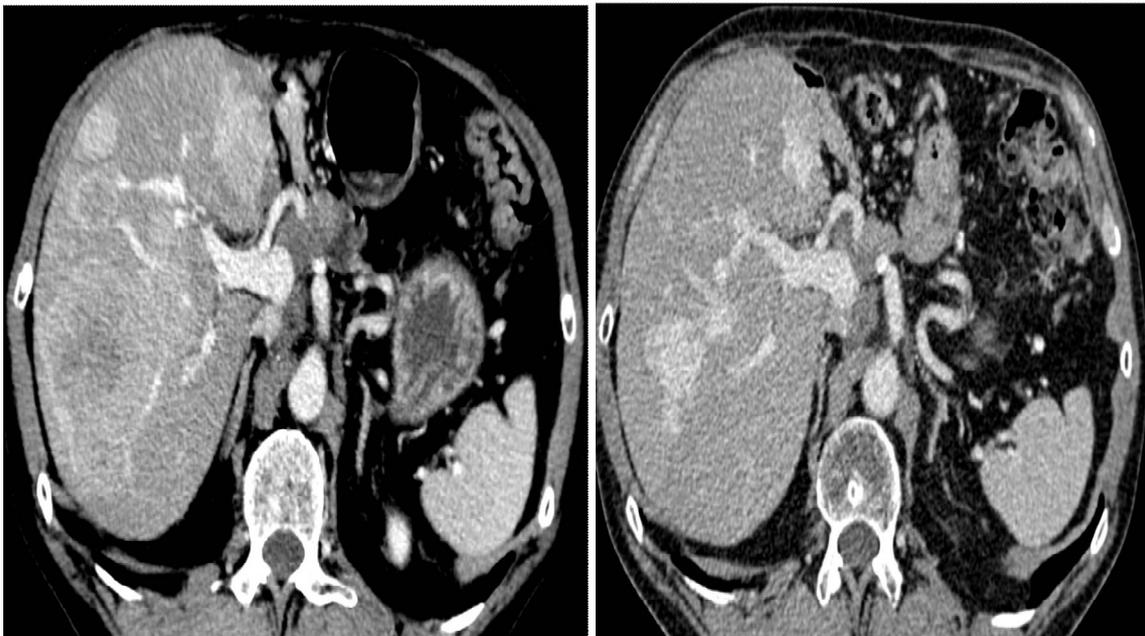


Figure 28: radiothérapie vectorisée à Yttrium-90 d'une TNE digestive .[126]

2.2.4.5.2 Lutetium-177 (^{177}Lu) :

au cours des dernières années ,ce sont les analogues marqués au Lutetium-177 qui ont concentré l'essentiel des développements . même si c'était pas toujours le cas, étant donné qu'aucune des études menées n'était comparative et impliquant des populations de patients hétérogènes (des TNE surexprimant les récepteurs de la somatostatine mais de primitif inconnu :il peuvent être d'origine intestinale, pancréatiques ou bronchique, mais aussi phéochromocytomes ou paragangliomes et bien d'autres type.). tout ceci , pendant longtemps, a empêché l'accès à la RIV par les analogues de la somatostatine marqués au Lutetium-177.

Exemple :Traitement de RIV par ^{177}Lu -DOTATATE (ou ^{177}Lu - octreotate ou ^{177}Lu -Exodotreotide) :

LUTATHERA® (^{177}Lu -DOTA-Tyr₃-octreotate) a été récemment approuvé pour l'indication des TNE gastro-entéro-pancréatiques « inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes » et aux posologies de l'AMM. Les résultats publiés ont confirmé l'efficacité de la RIV par ^{177}Lu - octreotate dans le traitement des TNE gastro-entériques ou pancréatiques ,avec une diminution de 79 % du risque de progression ou de décès dans le groupe de patients injectés par ^{177}Lu -DOTATATE .

Il est à noter que le patient ne reçoit le ^{177}Lu -DOTATATE qu'après échec de 2 lignes thérapeutiques.



Figure 29:RIV au lutetium-177 d'une TNE non fonctionnelle G2.[126]

⇒ Dans l'ensemble, le RIV est sans aucun doute une arme de plus pour se mettre rapidement dans la stratégie de prise en charge des tumeurs de l'intestin métastatique, et son indication dans les TNE pancréatiques sera prochainement mieux définie. En revanche, les carcinome neuroendocriniens pancréatiques peu différenciés (CNEp) expriment de très faibles niveaux de récepteurs SST, et l'utilisation de SSA pour l'imagerie fonctionnelle est très limitée.

2.2.4.5.3 Terbium-161(¹⁶¹Tb):

la demi-vie du ¹⁶¹Tb est similaire à celle du ¹⁷⁷Lu et il a également une émission gamma de faible énergie ,qui peut être utilisée dans la SPECT pour remplacer ¹⁷⁷Lu.

Avantages: certaines études de radio-oncologie ont fourni des preuves que le traitement avec des agents thérapeutiques marqués au ^{161}Tb peut être plus efficace, plus particulièrement pour les très petites lésions tumorales en raison d'une émission d'électrons supplémentaire.

⇒ Il convient de noter que, d'un point de vue chimique, lors du passage de ^{177}Lu au ^{161}Tb ou à tout autre radiolanthanide il n'y aura aucun problème à prévoir car les ions trivalents respectifs partagent la même chimie de coordination.

2.2.4.6 Nouveaux traceurs : exploration du potentiel des nouveaux métaux radionucléides :

Au vu des nombreux radionucléides métalliques dont le potentiel thérapeutique et le rôle futur ont été étudiés et discutés au cours des dernières décennies, tels que: ^{225}Ac , ^{213}Bi , ^{161}Tb , ^{175}Yb , ^{149}Pm , ^{153}Sm etc. Il a été souligné que d'autres radiométaux TEP (scandium-44 (^{44}Sc), Copper-64 (^{64}Cu) et en particulier, Zirconium-89 (^{89}Zr)) présentent les avantages d'une demi-vie plus longue, permettant une imagerie TEP de processus biochimiques plus lents, ainsi qu'une transportation sur de plus grandes distances des radiopharmaceutiques correspondants, ce qui semble être très bénéfique pour la production et la commercialisation centrées.

Les nucléides mentionnés présentent tous des caractéristiques communes:

- Avantages: ils ont tous des énergies de positons inférieures à celle de ^{68}Ga , ce qui peut entraîner une meilleure résolution de la TEP clinique, en fonction des capacités des scanners.

- limites : ^{44}Sc et ^{89}Zr ont une émission gamma très abondante et à haute énergie, alors que ^{64}Cu a une quantité assez faible de ramification de positons.

À cet égard, il faut noter que les raies gamma intenses (> 80%) et à haute énergie (> 900 keV) de certains radiométaux TEP, à savoir ^{44}Sc et ^{89}Zr , limitent encore leur applicabilité de routine pour des raisons de radioprotection (surtout, en raison de doses élevées pour le personnel de production et les infirmiers), et peuvent compromettre la qualité de l'image.

Par conséquent, l'isotope ^{43}Sc qui n'a pas cette émission gamma est actuellement proposé pour remplacer ^{44}Sc . Le ^{43}Sc étant également produit dans un cyclotron, il doit concurrencer le ^{18}F économiquement et pratiquement, mais il ne peut être exclu que la large disponibilité du ^{43}Sc puisse déclencher un développement dynamique et les résultats sont actuellement imprévisibles.

Quant au ^{64}Cu , sa caractéristique la plus intéressante est sa faible énergie en positrons, presque la même que ^{18}F . En raison de la faible distance de déplacement du positron dans le tissu, le degré de flou de l'image TEP est faible, ce qui fonctionne mieux dans la recherche préclinique, car la résolution spatiale des scanners TEP pour petits animaux est beaucoup plus élevée que celle des équipements cliniques. La qualité de l'image ^{64}Cu μTEP (pour l'imagerie in-vivo du petit animal) est en effet de meilleure qualité que celle obtenue, par exemple, en utilisant ^{68}Ga . Cependant, la valeur pratique du nucléide ^{64}Cu produit par le cyclotron est limitée par son prix élevé et sa disponibilité commerciale encore insuffisante, affectant ainsi les applications précliniques et cliniques.

• autres exemples : les émetteurs alpha Bismuth-213 and Actinium-225(213Bi and 225Ac):

Les activités impliquant les émetteurs alpha: ^{213}Bi et ^{225}Ac , sont toujours maintenues à un niveau constamment bas, bien que le potentiel du ^{225}Ac ait déjà été mis en évidence par une thérapie ^{225}Ac -PSMA réussie d'un patient carcinome de la prostate réfractaire au ^{177}Lu -PSMA.

▪ une limitation indéniable est liée à la radiotoxicité de ^{225}Ac et une désintégration en plusieurs étapes impliquant l'émission de 4alpha et 2bêta, que l'on appelle "nanogénérateur atomique".

Cependant, alors que nous voyons le début d'un autre «cycle d'application et de disponibilité», des changements fondamentaux sont en cours. L'application innovante et réussie a suscité un grand intérêt et a relancé la recherche sur les agents chélateurs AC III et Bi III et la chimie de marquage correspondante.

Il est à prévoir que la capacité de production de ^{225}Ac et des générateurs de radionucléides $^{225}\text{Ac} / ^{213}\text{Bi}$ correspondants augmente considérablement au cours des prochaines années. En retour, cela favorisera le développement de nouvelles thérapies marquées avec des émetteurs alpha et bientôt augmentera la popularité de ces nucléides.

Bien que tous les métaux radioactifs présentent leurs propres avantages , soutenant leur utilisation et leur diffusion de manière particulière , ils ont en commun que les procédures de radiomarquage basées sur une formation complexe sont généralement assez identiques et faciles à automatiser, en utilisant des équipements et des routines disponibles dans le commerce .

Le précurseur peut être facilement préparé par conjugaison avec un agent chélatant approprié, ce qui est le plus commodément réalisé en utilisant l'un des matériaux disponibles dans le commerce pour toute opération de bioconjugaison.

Le DOTA est applicable à tous les nucléides discutés, y compris ^{89}Zr , ce qui rend les conjugués DOTA des précurseurs de radioméallation très polyvalents, bien que leur cinétique de marquage et leur inertie cinétique ne

soient pas optimales pour de nombreux nucléides. Par conséquent, l'inertie des agents chélateurs bifonctionnels sur mesure a été déterminée pour chaque métal, tels que:

- dérivés du cyclame à pont croisé et sarcophages pour ^{64}Cu ;
- tetrahydroxamates Cyclique ou acyclique et tetrahydropyridines pour ^{89}Zr ;
- et finalement AAZTA pour ^{44}Sc .

⇒ Pour conclure, la conversion d'une molécule bioactive, (par exemple : un ligand ou un anticorps de récepteur de peptide), en un traceur radio-métallisé est un processus relativement simple et directe.

Au vu de ces perspectives, il reste à se demander s'il y a un avenir pour les radiométriques TEP, et si oui, quelles niches seront couvertes. Contrairement aux considérations ci-dessus, il est clair que les traceurs TEP à base de métaux radioactifs ont également de belles perspectives, en particulier parce que les dispositifs TEP et leurs applications se développent régulièrement dans le monde.



***La radioprotection
et gestion des déchets***

3 La radioprotection et gestion des déchets

3.1 La radioprotection :

La radioprotection Le but de la radioprotection est de protéger les êtres humains des dangers des rayonnements ionisants, tout en leur permettant de les utiliser.

Les réglementations en matière de radioprotection sont des facteurs liés à la santé et à la sécurité des travailleurs et à la protection du public.

3.1.1 Différentes formes d'exposition en médecine nucléaire :

- a) **Contamination interne** : inhalation, ingestion ... : médecine nucléaire.
- b) **Contamination externe** : dépôt de produit radioactif sur la peau.
- c) **Radio-exposition**: radio-exposition aux rayonnements gamma.

3.1.2 La protection :

Les mesures de radioprotection à suivre en radiopharmacie découlent des règles générales de radioprotection à mettre en œuvre lors de tout traitement de sources radioactives non scellées dans la zone contrôlée.

La méthode de prévention de l'exposition externe repose sur plusieurs principes, dont toutes les règles de traitement sont dérivées:

- réduire « le temps » d'exposition ;
- augmenter « la distance » entre la source radioactive et l'opérateur ;
- insérer «un écran » entre la source radioactive et l'opérateur ;
- ne manipuler que la « quantité » de substance radioactive « strictement nécessaire ».

- L'association de ces quatre mesures est nécessaire pour s'assurer d'une protection maximale contre l'exposition externe.

Les moyens de prévenir la contamination radioactive interne sont liés aux différentes manières possibles de pénétrer dans le corps humain. Par conséquent, afin d'éviter l'ingestion de matières radioactives, ne pas manger, boire ou fumer dans une zone contrôlée et ne pas « pipeter » en aspirant par la bouche. Pour éviter l'inhalation, il est nécessaire de prévenir l'exposition à toutes les vapeurs ou aérosols de matières radioactives en opérant sous une hotte ou sous pression dans une boîte à gants et en évitant la surpression dans le flacon.

La protection de la contamination cutanée repose également sur plusieurs principes. Par conséquent, des gants jetables doivent être portés, remplacés fréquemment à la moindre suspicion de contamination. Portez des vêtements de travail différents des vêtements de ville, Certaines règles d'hygiène simples peuvent limiter le risque de contamination cutanée, comme :les ongles courts, éviter de porter des bagues et garder les cheveux avec une coiffure appropriée.

Enfin, des règles de manipulation de base peuvent limiter l'exposition et la contamination externe:

- Séparer les matériaux potentiellement contaminés et le PRP des matériaux non contaminés;
- Utiliser du trèfle standardisé pour identifier tout PRP;
- Avant la manipulation, utiliser un morceau de papier absorbant pour protéger la face supérieure de la surface de travail, et utiliser du papier imperméable pour protéger la surface de travail sur la face inférieure et remplacez-la Régulièrement et sans suspicion de contamination;

- A la fin des travaux, vérifier s'il n'y a pas de contamination, notamment sur le matériel utilisé, le plan de travail et les surfaces susceptibles d'être contaminées (poignées de porte, claviers d'ordinateur, interphone...)
- En quittant la zone de contrôle, veuillez vérifier si les mains et les pieds ne sont pas contaminés.

L'aménagement spécifique des locaux contribue également à l'application de toutes les règles de prévention de la contamination radioactive.

Type de zone	Débit d'équivalent de dose	Couleur	Conditions d'accès
Contrôlée	100 mSv.h ⁻¹	ROUGE 	Zone à risque très importants, accès interdit sauf accord écrit du Chef d'établissement pour un agent DATR ; enregistrement nominatif et port d'un dosimètre adapté.
Contrôlée	2 mSv.h ⁻¹	ORANGE 	Zone à risques importants, l'accès des agents DATR à ces zones et la durée du séjour sont soumis à l'accord formel du Service de Radioprotection.
Contrôlée	25 µSv.h ⁻¹	JAUNE 	Durée limitée pour les cat. De travailleurs A et B.
Contrôlée	7,5 µSv.h ⁻¹	VERTE 	Durée limitée pour les cat. B, permanente pour A, zone de travail normal.
Surveillée	2,5 µSv.h ⁻¹	BLEUE 	Accès permanent pour tous les travailleurs de l'établissement.

Figure 30:Zones règlementées selon les radiations. [156]

3.1.3 Tenue de travail en radiopharmacie :

Les règlements vestimentaires et d'hygiène garantissent des mesures préventives efficaces pour éviter la contamination cutanée et atteindre la propreté requise pour la préparation d'injections stériles.

Par conséquent, il est nécessaire:

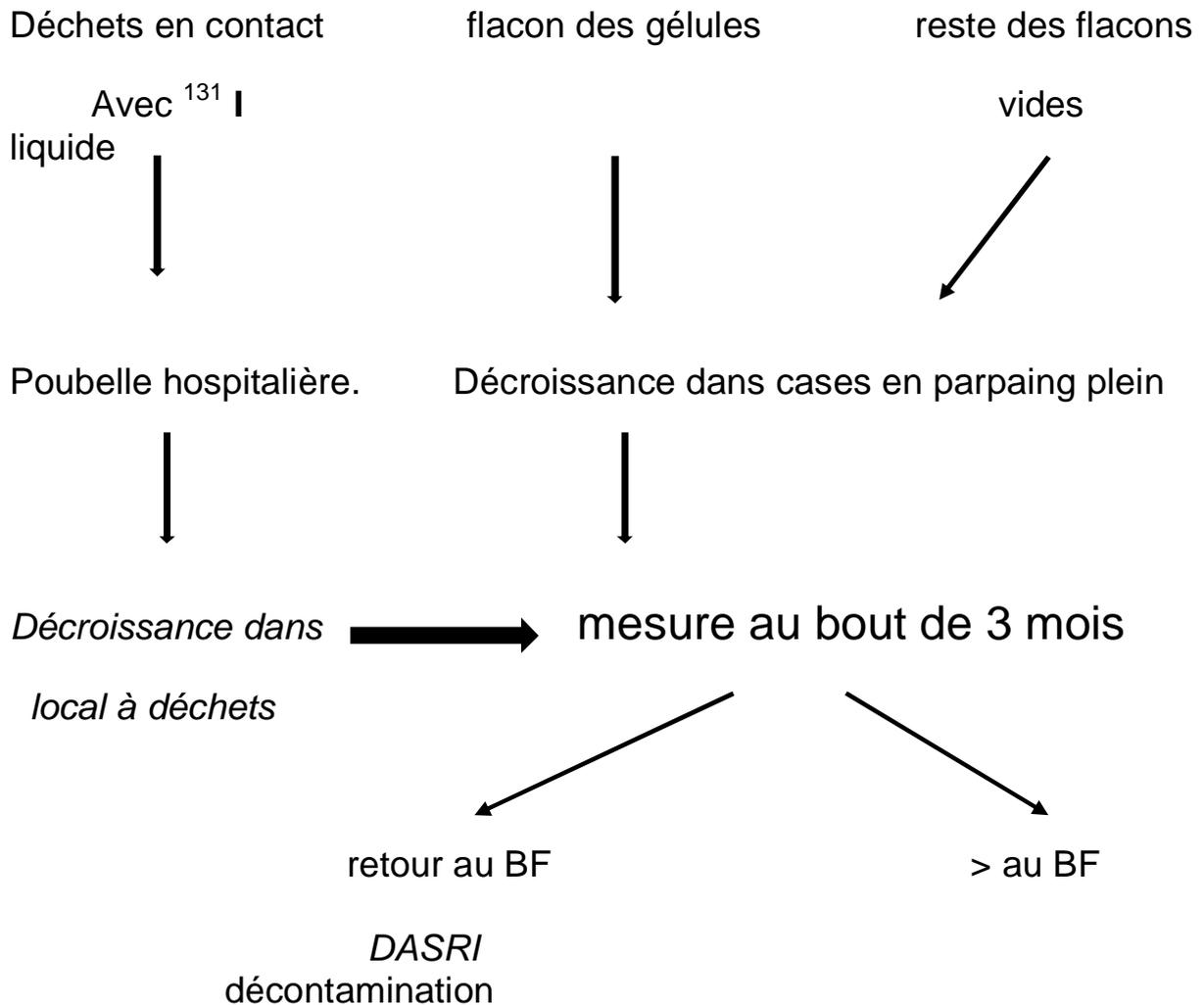
- Porter des combinaisons à manches longues;
- Porter des couvre-chaussures, des charlottes et des masques si nécessaire;
- Porter des gants avant de manipuler avec un risque de contamination potentielle.

3.2 Gestion des déchets radioactifs :

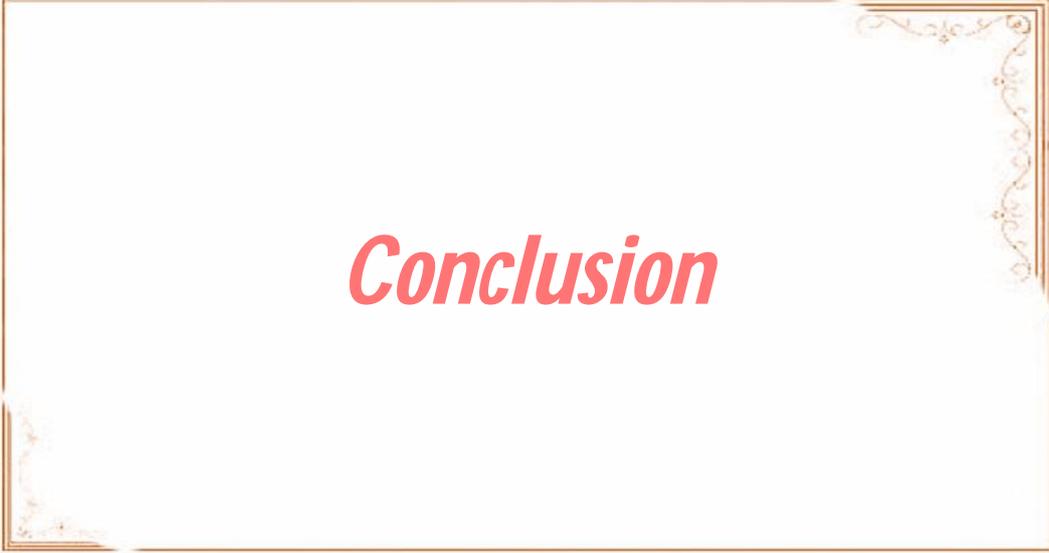
Tous les déchets radioactifs ou potentiellement radioactifs générés lors de la préparation des produits radiopharmaceutiques doivent être classés, séparés et stockés pour éviter d'être utilisés avant leur élimination conformément à la réglementation en vigueur.

Un registre des sorties permet de tracer leur devenir.

En pratique : cas de ^{131}I ; $T_{1/2}=8\text{jrs}$



Les services de médecine nucléaire ne sont pas tenus de surveiller les déchets produits hors établissement par des patients ayant subi un examen scintigraphique. Cependant, il doit fournir des informations et des conseils pour permettre aux services d'accueil de réduire les activités rejetées.



Conclusion

Un médicament radiopharmaceutique est tout médicament contenant un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales sous forme de générateur, trousse ou précurseur.

En raison de cette dualité d'activité, les radiopharmaceutiques sont régies par une double législation : celle du médicament et celle de la radioactivité, promulguée par CNRP et AMSSNUR .

La production industrielle de ces médicaments doit suivre les directives de bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique, et doit présenter des particularités liées à leurs propriétés et à leurs utilisations : petits lots, courte durée de conservation pour certains produits et exigences des règles de radioprotection.

Les radiopharmaceutiques sont utilisés aussi bien pour le diagnostic que pour la thérapie en fonction de la nature des émissions exploitées : (γ ou β^+) en diagnostic ou en thérapie (β^- ou α).

La discussion multidisciplinaire de chaque dossier, cas par cas, pour définir des stratégies de traitement individualisées , plutôt que de sur- ou sous-traiter les patients, en respectant au maximum la qualité de vie du patient, cela a abouti à une nouvelle approche : la theranostique alliant à la fois le diagnostic et le traitement.

Actuellement, les techniques du premier recours utilisées pour l'optimisation des résultats d'imagerie scintigraphique sont: la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine et le radiomarquage des molécules biologiques impliquées dans des fonctions métaboliques chez l'homme.

Certe, les TNE sont considérés rares mais leur découverte au niveau du tube digestif est en augmentation continue.

Parmi les méthodes de prise en charge actuellement pratiquées contre les TNE ,on trouve :l'exploitation des radiopharmaceutiques de routine(^{18}F -FDG, ^{68}Ga) , l'utilisation de nouveaux marqueurs au potentiel énorme(^{90}Y , ^{177}Lu) ainsi que la mise en avant des nouveaux radionucléide métalliques qui paraissent d'une efficacité prometteuse une fois l'enjeu économique sera en leur faveur(le prix reste élevé) .

Au Maroc, la production des radiopharmaceutiques reste limitée au secteur privé .CNESTEN organisme national des sciences et techniques nucléaires a pour mission la production des radiopharmaceutiques qui tardent de venir sur le marché malgré l'ancienneté de l'organisme.



Résumés

Résumé

Titre : Radiopharmaceutiques theranostiques, approche aux tumeurs neuroendocrines .

Auteur : MOUDARRIF Ilham

Mots clés : radiopharmaceutiques- imagerie moléculaire-SPECT-CT- TEP-CT - theranostique-TNE .

Le produit radio pharmaceutique est un médicament utilisé en médecine nucléaire, en raison de ses caractéristiques physico-chimiques. Il comporte un vecteur chimique (aux propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques connues), et un radio-isotope. Selon les propriétés physiques de l'isotope (notamment le type de rayonnement), le produit radiopharmaceutique conviendra pour le diagnostic (émetteurs γ ou β^+) ou pour la thérapie (β^- ou α).

La préparation des radiopharmaceutiques est une activité pharmaceutique régie par de multiples réglementations, tant pharmaceutiques que liées à la manipulation d'isotopes radioactifs, promulguée par CNRP et AMSSNUR.

La manipulation des produits radiopharmaceutiques présente des particularités liées à leur nature radioactive et leurs utilisations : petits lots, courte durée de conservation pour certains produits ainsi que des exigences des directives de bonne pratique de fabrication et des règles de radioprotection.

La theranostique ,nouvelle approche qui combine à la fois le diagnostic et la thérapie, est le résultat d'une discussion multidisciplinaire de chaque cas, pour définir un programme de prise en charge personnalisé , afin d'éviter le sur- ou sous-traitement des patients, tout en respectant au maximum la qualité de vie du patient.

Bien que généralement considérées comme rares, l'incidence des tumeurs neuroendocrines(TNE) dans le tractus digestif est continuellement ascendante .Ceci grâce à une meilleure compréhension de la maladie et aux méthodes diagnostiques adaptées.

La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine ou encore le radiomarquage des molécules biologiques impliquées dans des fonctions métaboliques chez l'homme sont quelques-unes des techniques introduites pour obtenir des résultats optimaux.

Parmi les radiopharmaceutiques exploités pour le parcours theranostique contre les TNE, on distingue : des radiopharmaceutiques de routine(^{18}F -FDG, ^{68}Ga) , de nouveaux marqueurs au potentiel énorme(^{90}Y , ^{177}Lu) ,ou encore la mise en avant des nouveaux métaux radioactifs (tels que : ^{44}Sc , ^{64}Cu et ^{89}Zr) qui se révèlent prometteurs dans la lutte contre les TNE ,bien que la limitation économique n'autorise pas à ce jour leur commercialisation en routine.

Abstract

Title : Theranostic Radiopharmaceuticals: Approach to Neuroendocrine Tumors.

Author : MOUDARRIF Ilham

Key words : radiopharmaceuticals- molecular imaging-SPECT-CT- PET-CT- theranostics- NET.

The radiopharmaceutical product is a drug used in nuclear medicine because of its physicochemical characteristics. It contains a chemical vector (with known pharmacokinetic and pharmacodynamic properties), and a radioisotope. Depending on the physical properties of the isotope (in particular the type of radiation), the radiopharmaceutical will be suitable for diagnosis (γ or β^+ emitters) or for therapy (β^- or α emitters).

The preparation of radiopharmaceuticals is a pharmaceutical activity governed by multiple regulations, both pharmaceutical and related to the handling of radioactive isotopes, promulgated by CNRP and AMSSNUR.

The handling of radiopharmaceuticals presents particularities linked to their radioactive nature and their uses: small batches, short shelf life for certain products as well as the requirements of the guidelines for good manufacturing practice and radiation protection rules.

Theranostics, a new approach which combines both diagnosis and therapy, is the result of a multidisciplinary discussion of each case, to define a personalized management program, in order to avoid over- or under-treatment of patients. All of this, while respecting the patient's quality of life as much as possible.

Although generally considered rare, the incidence of neuroendocrine tumors (NETs) in the digestive tract is continuously ascending, of which pancreatic NETs are the most common. This remarkable ascendance is due to a better understanding of the disease and to adapted diagnostic methods.

Scintigraphy of somatostatin receptors or radiolabeling of biological molecules involved in metabolic functions in humans are some of the techniques introduced to obtain optimal results.

Among the radiopharmaceuticals used in the theranostic pathway against NETs, we distinguish: routine radio pharmaceuticals (^{18}F -FDG, ^{68}Ga), new markers with enormous potential (^{90}Y , ^{177}Lu), or even the highlighting of new radioactive metals (such as: ^{44}Sc , ^{64}Cu and ^{89}Zr) which show promising results in controlling NETs ,even if the economic limitation does not currently allow their routine marketing.

ملخص

العنوان: الأدوية الإشعاعية للتشخيص و العلاج, مقارنة لأورام الغدد الصماء.

الكاتب: مضر إلهام

الكلمات الأساسية: الأدوية الإشعاعية – التصوير الجزيئي- التصوير المقطعي بأشعة جاما - التصوير المقطعي بالإصدار البوز تروني - العلاج الإشعاعي - أورام الغدد الصماء .

الدواء المشع هو دواء يستخدم في الطب النووي بسبب خصائصه الفيزيائية والكيميائية. وهو يشمل ناقل كيميائي (له خصائص حركية دوائية وديناميكية دوائية معروفة) ، ونظائر مشعة. اعتمادًا على الخصائص الفيزيائية للنظير (خاصة نوع الإشعاع) ، ستكون الأدوية الإشعاعية مناسبة للتشخيص (بواعث γ أو β +) أو للعلاج (β - أو α).

تحضير الأدوية المشعة هو نشاط صيدلاني تحكمه لوائح متعددة ، سواء صيدلانية أو غيرها من الأنظمة المتعلقة بالتعامل مع النظائر المشعة ، الصادرة عن CNRP و AMSSNUR. يتم تنظيم التعامل مع الأدوية الإشعاعية من خلال الخصائص المتعلقة بطبيعتها المشعة واستخداماتها: دفعات صغيرة ، وفترة صلاحية قصيرة لبعض المنتجات بالإضافة إلى متطلبات المبادئ التوجيهية لممارسات التصنيع الجيدة وقواعد الحماية من الإشعاع.

تم اعتماد نهج جديد يجمع بين التشخيص والعلاج ، وهو نتيجة مناقشة متعددة التخصصات لكل حالة ، لتحديد برنامج الاستشفاء الشخصي ، من أجل تجنب الإفراط أو نقص العلاج للمرضى ، مع احترام جودة حياة المريض قدر الإمكان.

على الرغم من أنه يعتبر نادرًا بشكل عام ، إلا أن تواتر حدوث أورام الغدد الصماء العصبية في الجهاز الهضمي في تصاعد مستمر ، و تمثل شبكات البنكرياس الجزء الأكثر إصابة بها. ويعزى الفضل في هذه الزيادة في التشخيص إلى الفهم الأفضل للمرض واستخدام طرق التشخيص المناسبة. يعد التصوير الومضاني لمستقبلات السوماتوستاتين أو التوسيم الإشعاعي للجزيئات البيولوجية المشاركة في وظائف التمثيل الغذائي لدى البشر من بين التقنيات المستخدمة للحصول على أفضل النتائج.

من بين الأدوية الإشعاعية المستخدمة في المسار العلاجي ضد أورام الغدد الصماء ، نجد: الأدوية الإشعاعية الروتينية (^{68}Ga ، ^{18}F -FDG) ، والمواد المشعة الجديدة ذات الإمكانيات الهائلة (^{90}Y ، ^{177}Lu) ، ناهيك عن المعادن المشعة الجديدة (مثل: ^{44}Sc ، ^{64}Cu و ^{89}Zr) الواعدة في مكافحة أورام الغدد الصماء العصبية، على الرغم من أن القيود الاقتصادية لا تسمح حاليًا بالتسويق الروتيني لهذه الأخيرة.



Références

- [1] **G. De GALY, M. FRAYSSE** .Radio pharmacie et médicaments radiopharmaceutiques ; 2012, Pages 16-67.
- [2] Dahir n° 1-06-151 du 30 chaoual 1427 (22 novembre 2006) portant promulgation de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie.
- [3] Pharmacopée européenne- 5ème édition-version 5.0-Avril2006.
- [4] **D. DESUZINGES** ; les radiopharmaceutiques et la radiopharmacie : aspects règlementaires et techniques ;2000. Pages 3-29.
- [5] dahir n°1-14-149 du 25 chaoual 1435(22 aout) portant promulgation de la loi n°142-12
- [6] **J. Guillemain** ;les médicaments radiopharmaceutiques :généralités, aspects réglementaires et techniques ;2007. Pages 3-17.
- [7] DIRECTIVE DE LA COMMISSION du 13 juin 1991 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain . journal officiel des communautés européennes.
- [8] Les bonnes pratiques de préparations : AFSSAPS 03/12/2007
- [9] Décret n° 2-97-132 du 25 Joumada II 1418 (28 Octobre 1997) relatif à l'utilisation des rayonnements ionisants à des fins médicales ou dentaires.
- [10] **F. BLANC-BÉGUIN, V.GUILLOUX**. circuit du médicament radio pharmaceutique ;2013. Pages 60-97.

- [11] **Quelven, J. Monteil , J-A-M . Tafani.** Les médicaments radio pharmaceutiques. Actualités pharmaceutiques hospitalières, volume 1 ; Mars 2005, pages 45-56.
- [12] Arrêté du 18 décembre 1997, *Bonnes pratiques de fabrication* (JO 07101198, BO 9815).
- [13] **C. Stoiber ;A. Baer ; N. Pelzer ; W. Tonhauser.** Incorporating international guidance documents or foreign law provisions into national legislation . herd book on nuclear Law;2003. Pages 5-8.
- [14] INTERNATIONAL NUCLEAR SAFETY ADVISORY GROUP, Basic Safety .Principles for Nuclear Power Plants, 75-INSAG-3 Rev. 1, INSAG-12, IAEA, Vienna (1999).
- [15] Arrêté du 22 juin 2001, *Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière* (JO 03/07101,2001 BOS 2 bis).
- [16] Règlement de transport des matières radioactives collection sécurité n°6, AIEA.
- [17] UNITED NATIONS COMMITTEE OF EXPERTS ON THE TRANSPORT OF DANGEROUS GOODS, Recommendations on the Transport of Dangerous Goods, United Nations, New York (1956).
- [18] **Y. Barbier et G. Galy,** Les radiopharmaceutiques : guide pratique du contrôle de qualité en médecine nucléaire, éditions de l'Acomen, 1995.
- [19] **N. Rizzo-Padoin, A. Dumont, S. Ait Ben Ali,** Médicaments radiopharmaceutiques : utilisation pratique. Dossier CNHIM ; 1998, XIX. Pages 5-6.

- [20] Bonnes pratiques de préparation à l'hôpital (parues en enquête publique le 15 juillet 2002).
- [21] **O. Aupee, N. Rizzo-Padoin , P. Le Garlantezec, X.Bohand, H. Foehrenbach, P. Laroche** . Practical aspects of radioprotection in radio pharmacy.
- [22] <https://www.cnesten.org.ma/srp.php> . consulté :juillet 2020
- [23] **H. Bagheri, JAM. Tafani, Meyler.** side effects of drugs, Radiopharmaceuticals. Elsevier Science, 2000, 14th Edition, pages 1631-1636.
- [24] **Bushberg, Jerrold T., J. Anthony Seibert, Edwin M. Leidholdt Jr., John M. Boone.** 2002. « The essential physics of medical imaging ». Lippincott William & Wilkins, Philadephia, p 933.
- [25] Projectional radiography. En ligne. <http://en.wikipedia.org/wiki/Projectional_radiography>. Consulté : Janvier 2021
- [26] **Jacob, Roger.** La gestion et l'évaluation des technologies [Notes du cours GTS-813 Évaluation des technologies de la santé]. Montréal : École de Technologie Supérieure;2010.page 190
- [27] Cnrs. Le journal. Biomécanique. EOS: tout le corps en 3D. En ligne. <<http://www2.cnrs.fr/presse/journal/827.htm>>. consulté :janvier 2021
- [28] **B. Aubert ,A. Biau ,J-M. Deligne ,L. Donadille ,D-J. Gambini ,C. Gauron ,G. Herbelet ,A. Rannou ,F. Roussille , G. Sert ,J-P. Servent** 19 Guide ASN/DEU/03 relatif aux modalités de déclaration et à la codification des critères relatifs aux évènements significatifs dans le domaine de la radioprotection hors installations nucléaires de base et transports de matières radioactives ;2009

- [29] **F. Giammarile , F. Borson-Chazot .** Traitement des tumeurs neuroendocrines par la mIBG et les peptides radiomarqués ;2005.
- [30] **Beierwalters. WH.** Adrenal scanning. In: Rocha AFG, Harbert JC, editors. Textbook of nuclear medicine: clinical applications. Philadelphia: Lea and Feibiger; 1979.
- [31] **Shapiro. B, Sisson .JC, Wieland.DM, Mangner. TJ, Zempel . SM, Mudgett . E, et al.** Radiopharmaceutical treatment of malignant pheochromocytoma with [131I] meta-iodobenzylguanidine : results from ten years of experience. J Nucl Biol Med ;1991,pages 76-269.
- [32] **Hoefnagel. CA.** Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology: role in the management of neural crest tumours. Eur J Nucl Med ;1994,pages 81-561.
- [33] **Castellani. MR, Chiti .A, Seregni. E, Bombardieri. E.** Role of 131I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) in the treatment of neuroendocrine tumours. Experience of the National Cancer Institute of Milan. Q J Nucl Med; 2000,pages 44–87.
- [34] **Mukherjee. JJ, Kaltsas. GA, Islam. N, Plowman. PN, Foley. R, Hikmat. J, et al.** Treatment of metastatic carcinoid tumours, phaeochromocytoma, paraganglioma and medullary carcinoma of the thyroid with (131)I-meta-iodobenzylguanidine[(131) I-mIBG]. Clin Endocrinol (Oxf); 2001;pages 47–60.
- [35] **Krenning. EP, Kooij. PPM, Bakker. WH, Breeman. WA, Postema. PT, Kwekkeboom. DJ, et al.** Radiotherapy with a radiolabeled somatostatin analogue, 111 Indium- DTPA-D Phe1-octreotide. Ann N Y Acad Sci ;1994; pages 495–506.

- [36] **Valkema. R, De Jong. M, Bakker. WH, Breeman. WA, Kooij. PP, Lugten- Burg. PJ, et al.** Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [In-DTPA]octreotide: the Rotterdam experience. *Semin Nucl Med* ;2002, pages 22-110.
- [37] **Anthony. LB, Woltering. EA, Espenan. GD, Cronin. MD, Maloney. TJ, McCarthy. KE.** Indium-111-pentetreotide prolongs survival in gastro- enteropancreatic malignancies. *Semin Nucl Med*; 2002, pages32-123.
- [38] **E. Hindié, C. de Labriolle-Vaylet, D. Mellièrre, C- J. guillaume, P. Urena, L. Perlemuter, S. Askienazy.** La scintigraphie parathyroïdienne et ses indications actuelles ;2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS.
- [39] <https://www.laradioactivite.com/site/pages/tomographieaemissionndepositons.htm> . consulté :janvier 2021.
- [40] **D. Delbeke** .Oncological Applications of FDG PET Imaging.
- [41] **Sisson. JC, Shulkin. BL.** Nuclear medicine imaging of pheochromocytoma and neuroblastoma. *Q J Nucl Med*; 1999, pages 23-217.
- [42] **Shapiro. B, Gross . MD.** Radiochemistry, biochemistry, and kinetics of ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) and ¹²³I-MIBG: clinical implications of the use of ¹²³I-MIBG. *Med Pediatr Oncol* ;1987, pages 7- 170.
- [43] **Troncone. L, Rufini. V.** Radiolabeled metaiodobenzylguanidine in the diagnosis of neural crest tumors. In: Murray IPC, Ell PJ, editors. *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998. Pages 57- 843.

- [44] International Commission on Radiological Protection. Publication 80: Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Annals of the ICRP, vol. 28. Oxford: Pergamon Press; 1998. Page 3.
- [45] **Kushner. BH, Yeung . HW, Larson . SM, Kramer. K, Cheung. NK.** Extending positron emission tomography scan utility to high-risk neuroblastoma: fluorine-18 fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography as sole imaging modality in follow-up of patients. J Clin Oncol ; 2001, pages 405-3397.
- [46] **Sharp. SE, Shulkin. BL, Gelfand . MJ, Salisbury .S.** 123I-mIBG versus 18F-FDG in neuroblastoma: which is better, or which can be eliminated? J Nucl Med; 2010, page 331.
- [47] **Sharp.SE, Shulkin. BL, Gelfand. MJ, Salisbury .S, Furman. WL.** 123I-mIBG scintigraphy and 18F-FDG PET in neuroblastoma. J Nucl Med ;2009, pages 43-1237.
- [48] **Timmers. HJLM, Chen. CC, Carrasquillo .JA, Whatley M, Ling. A, Havekes .B, et al.** Comparison of 18F-fluoro-l-DOPA, 18F-fluoro-deoxyglucose, and 18F-fluorodopamine PET and 123I-mIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. J Clin Endocrinol Metab; 2009, pages 67-4757.
- [49] **Krenning . EP, Bakker .WH, Breeman .WA, Koper .JW, Kooij. PP, Ausema. L, et al.** Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin. Lancet ;1989, pages 4-242.

- [50] **Reubi .JC, Schar .JC, Waser .B, Wenger .S, Heppeler .A, Schmitt .JS, et al.** Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1- SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* ;2000, pages 82-273.
- [51] **T. Cuny , A. Saveanu, D. Taieb , A. Barlier.** Ciblage des récepteurs de la somatostatine dans les tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques (TNE-GEP) : quels radiotraceurs pour quelles tumeurs ?
- [52] <<https://fr.sawakinome.com/articles/inorganic-chemistry/difference-between-complexing-agent-and-chelating-agent.html>> consulté :novembre 2020.
- [53] <<https://fr.sawakinome.com/articles/inorganic-chemistry/difference-between-complexing-agent-and-chelating-agent.html>> consulté : novembre 2020.
- [54] < [https://fr.qaz.wiki/wiki/DOTA_\(chelator\)](https://fr.qaz.wiki/wiki/DOTA_(chelator))> consulté ;janvier 2021
- [55] **Kratochwil .C, Lopez-Benitez .R, Mier .W, Haufe .S, Isermann .B, Kauczor .H-U, et al.** Hepatic arterial infusion enhances DOTATOC radiopeptide therapy in patients with neuroendocrine liver metastases. *Endocr Relat Cancer* ;2011 ,pages 595–602.
- [56] **F. Montravers , V. Nataf , M. Bartovic , D. Cich , M. Chomet , T. Cross , B. Géraudie , A.-S. Chipan , S. Balogova , J.-N. Talbot .** PET Imaging of neuroendocrine tumours of the Small intestine;2014.

- [57] ANSM.<<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0258781.htm>> consulté :juillet 2020.
- [58] **A. Rauscher , P. Baumgartner, C. Rousseau, M. Chérel, T. Dreger, J. Dräger, D. Métayer, J-F Gestin, C. Ansquer, F. Kraeber-Bodéré, A. Faivre-Chauvet .Gallium-68**
- [59] **Vercellino .L, Nataf .V, Montravers. F, et al.** Le DOTATOC-(68Ga) pour l'imagerie TEP des tumeurs endocrines digestives. Présentation d'un cas et revue de la littérature. Med Nucl ; 2008, pages 80-374.
- [60] **Wild .D, Bomanji .JB, Benkert .P, et al.** Comparison of 68Ga-DOTANOC and 68Ga-DOTATATE PET/CT within patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. J Nucl Med ;2013, pages 72-364.
- [61] **Breeman. WA, de Jong. M, deBlois. E, et al.** Radiolabeling DOTA-peptides with 68Ga. Eur J Nucl Med Mol Imaging ; 2005, pages 85-478.
- [62] **Gabriel. M, Decristoforo. C,Kendler. D, et al.**68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. J Nucl Med; 2007, pages 18-508.
- [63] **Naswa. N, Sharma. P, Kumar. A, et al.**68Ga-DOTANOC PET/CT in patients with carcinoma of unknown primary of neuroendocrine origin. Clin Nucl Med ;2012, pages 51- 245.

- [64] **Alonso .O, Rodriguez-Taroco .M, Savio .E, et al.** Ga-DOTATATE PET/CT in the evaluation of patients with neuroendocrine metastatic carcinoma of unknown origin. *Ann Nucl Med* ; 2014 [Epub. PMID: 24862238].
- [65] **F. Chehade , M. Ghosn , N. Hammoud , G. Mouharram ' F. Farhat , J. Daher , M. Jreige , M. Haidar.** Approches de la médecine nucléaire au Liban dans les tumeurs neuroendocrines ;2015, pages 6-9
- [66] **C. Bournaud , C. Lombard-Bohas , V. Habouzit , T. Carlier , E. Hindie´ , C. Ansquer.** La radiothérapie interne vectorisée par les analogues de la somatostatine, en pratique, en 2019 .
- [67] **Otte . A, Herrmann .R, Heppeler .A, Behe .M, Jermann .E, Powell .P, et al.** Yttrium-90 DOTATOC: first clinical results. *Eur J Nucl Med* 1999, pages 47-1439.
- [68] **Waldherr .C, Pless .M, Maecke .HR, Haldemann .A, Mueller-Brand .J.** The clinical value of [90Y-DOTA]-D-Phe1-Tyr3-octreotide (90Y- DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study. *Ann Oncol* ;2001 ,pages 5-941.
- [69] **Waldherr .C, Pless .M, Maecke .HR, Schumacher .T, Crazzolara .A, Nitzsche. EU, et al.** Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq (90)Y-DOTATOC. *J Nucl Med* ;2002, pages 6-610.
- [70] **F. Kraeber-Bodéré ,C. Rousseau .** Le chlorure de Radium 223, une approche thérapeutique innovante dans la prise en charge du carcinome prostatique en évolution osseuse, Pages 3-9.

- [71] **Y. Boucher.** Nouveautés en médecine nucléaire ;2017, pages 18-24
- [72] **Abuqbeitah. M, Demir. M, Uslu-Besli .L, Yeyin .N, Sonmezoglu .K.** Blood clearance and occupational exposure for ¹⁷⁷Lu-DOTATATE compared to ¹⁷⁷Lu-PSMA radionuclide therapy. Radiat Environ Biophys ;2018,pages 55–61.
- [73] **Brabander .T, van der Zwan .WA, Teunissen .JJM, Kam. BLR, de Herder .WW, Feelders .RA, et al.** Pitfalls in the response evaluation after peptide receptor radionuclide therapy with [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. Endocr Relat Cancer ;2017, pages 51-243.
- [74] **Nayak .TK, Norenberg .JP, Anderson .TL, Prossnitz .ER, Stabin. MG, Atcher .RW.** Somatostatin receptor-targeted alpha-emitting ²¹³Bi is therapeutically more effective than beta(-)-emitting ¹⁷⁷Lu in human pancreatic adenocarcinoma cells. Nucl Med Biol ;2007,pages 93-185.
- [75] **Claringbold .PG, Price .RA, Turner .JH.** Phase I–II study of radiopeptide ¹⁷⁷Lu- octreotate in combination with capecitabine and temozolomide in advanced
- [76] low-grade neuroendocrine tumors. Cancer Biother Radiopharm ;2012, pages 27-561
- [77] **Claringbold. PG, Turner .JH.** Neuroendocrine tumor therapy with lutetium-177- octreotate and everolimus (NETTLE): a phase I study. Cancer Biother Radiopharm ;2015, pages 9-261.
- [78] <<https://www.sfmn.org/index.php/69-societe/guides-et-recommandations/guides-des-procedures/examens-diagnostiques/189-la-scintigraphie-a-la-somatostatine?start=1>> consulté : octobre 2020

- [79] **T. Binderup , U. Knigge, A. Loft, J. Mortensen, A. Pfeifer, B. Federspiel, C .Palnaes Hansen, L. Højgaard, and A. Kjaer.** Functional Imaging of Neuroendocrine Tumors: A Head-to-Head Comparison of Somatostatin Receptor Scintigraphy, 123I-MIBG Scintigraphy, and 18F-FDG PET ;2010.
- [80] **Capella .C, Heitz .PU, Höffler .H, Solcia .E, Klöppel. G.** Revised classification of neuro-endocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* ;1995, pages 60-547 .
- [81] **JP SAINT ANDRÉ, I .VALO, S .GUYÉTANT .** Anatomie pathologique des tumeurs neuroendocrines ; 2003,pages 47-52
- [82] **Pearse AGE.** The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series, and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept;1969, pages 13-303.
- [83] **Lechago .J, Gould VE (ed.).** Bloodworth's endocrine pathology, 3d. edition. Williams & Wilkins, Baltimore, 1997.
- [84] **Saint-André JP, Valo I, Guyétant S.** Immunohistochimie des tumeurs neuro-endocrines. *Ann. Pathol*;2000, pages 31-129.
- [85] **Williams .ED, Sandler .M.** The classification of carcinoid tumours. *Lancet*;1963,pages:9- 238
- [86] **TravisWD, Colby TV, Corrin B, et al.** Histological typing of lung and pleural tumours. WHO International Histological Classification of Tumours. Springer ;1999.

- [87] **Kitano. M, Kudo. M, Yamao .K, et al.** Characterization of small solid tumors in the pancreas: the value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* ;2012, pages 107-303.
- [88] **Solcia .E, Klöppel .G, Sobin .LH.** Histological typing of endocrine tumours. WHO International Histological Classification of Tumours. Springer ; 2000.
- [89] **Gumbs. AA, Moore. PS, Falconi. M et al.** Review of the clinical, histological and molecular aspects of pancreatic endocrine neoplasms. *J.Surg.Oncol* ;2002, pages 81,45-53
- [90] **Le Bodic .MF, Heymann .MF, Lecomte .M, Berger. N, Berger. F, Louvel. A, et al.** Immuno-histochemical study of 100 pancreatic tumors in 28 patients with Multiple Endocrine Neoplasia type 1. *Am. J. Surg. Pathol* ;1995, pages: 20-1378.
- [91] **A. Yordanova, E. Eppard, S. Kürpig, R. A BUNDSCHUH, S. Schönberger, M. Gonzalez-Carmona , G. feldmann, hojjat ahmadzadehfar , and M. essler.** Theranostics in nuclear medicine practice ;2017.
- [92] **C. Dromain, D. Déandréis, J.-Y. Scoazec, D. Goere, M. Ducreux, E. Baudin, L. Tselikas.** Imagerie des tumeurs pancréatiques endocrines ; 2016,pages :97,518-536
- [93] **Tenenbaum. F.** Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (OctreoScan®): exploration des tumeurs neuroendocrines (TNE) d'origine digestive. *Med Ther*; 2000, pages 9-423.

- [94] **Virgolini .I, Traub .T, Novotny. C, Leimer .M, Fuger. B, Li SR, et al.** New trends in peptide receptors radioligands. *Q J Nucl Med* ;2001,pages 9-153.
- [95] **Lebtahi. R, Cadiot .G, Mignon .M, Le Guludec .D.** Somatostatin receptor scintigraphy: a first-line imaging modality for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Gastroenterology*; 1998,pages 7,115-1025.
- [96] **Barbe .C, Murat .A, Dupas. B, Ruszniewski .P, Tabarin .A, Vullierme. MP, et al.** Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE). Magnetic resonance imaging versus endoscopic ultrasonography for the detection of pancreatic tumours in multiple endocrine neoplasia type 1. *Dig Liver Dis* ;2012,pages 34-228.
- [97] **Fidler .JL, Fletcher .JG, Reading .CC, Andrews. JC, Thompson .GB, Grant .CS, et al.** Preoperative detection of pancreatic insulinomas on multiphasic helical CT. *AJR Am J Roentgenol* ;2003, pages 80-775.
- [98] **Dromain .C, de Baere .T, Lumbroso .J, Caillet .H, Laplanche. A, Boige .V, et al.** Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* ; 2005, pages 8-70.
- [99] **Papotti .M, Bongiovanni .M, Volante .M, Allia .E, Landolfi .S, Helboe .L, et al.** Expression of somatostatin receptor types 1-5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. A correlative immunohistochemical and reverse- transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Virchows Arch*; 2002, pages 75-461.

- [100] **Johnbeck .CB, Knigge .U, Kjær .A.** PET tracers for somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors: current status and review of the literature. *Future Oncol* ;2014, pages 10-77.
- [101] <<https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/prise-en-charge-des-tumeurs-neuro-endocrines-pancreatiques/>> consulté : mars 2021
- [102] **Poeppel TD, Binse I, Petersenn S, Lahner H, Schott M, Antoch G, et al.** 68Ga-DOTATOC versus 68Ga-DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* ;2011, pages 52-1864.
- [103] **Kabasakal .L, Demirci .E, Ocak .M, Decristoforo .C, Araman .A, Ozsoy .Y, et al.** Comparison of 68Ga-DOTATATE and 68Ga-DOTANOC PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* ;2012,pages 7-1271.
- [104] **Wild .D, Bomanji .JB, Benkert .P, Maecke .H, Ell PJ, Reubi .JC, et al.** Comparison of 68 Ga-DOTANOC and 68 Ga-DOTATATE PET/CT within patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* ;2013,pages 54-364.
- [105] **Chiti .A, Fanti .S, Savelli .G, Romeo .A, Bellanova .B, Rodari. M, et al.** Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. *Eur J Nucl Med*;1998,pages: 25,403-1396.

- [106] **Alexander .HR, Fraker .DL, Norton .JA, Bartlett .DL, Tio. L, Benjamin .SB, et al.** Prospective study of somatostatin receptor scintigraphy and its effect on operative outcome in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* ;1998, pages 38-228.
- [107] **Naswa .N, Sharma .P, Kumar .A, Nazar. AH, Kumar .R, Chumber .S, et al.** Gallium-68-DOTA-NOC PET/CT of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a prospective single-center study. *AJR Am J Roentgenol* ;2011,pages 8,197-1221.
- [108] **Prasad .V, Ambrosini .V, Hommann .M, Hoersch .D, Fanti .S, Baum .RP.** Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using (68)Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* ;2010 , pages 37, 67—77.
- [109] **Gabriel .M, Decristoforo .C, Kendler .D, Dobrozemsky .G, Heute .D, Uprimny .C, et al.** 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* ;2007, pages 18,48-508.
- [110] **Versari. A, Camellini .L, Carlinfante .G, Frasoldati .A, Nicoli .F, Grassi. E, et al.** Ga-68 DOTATOC PET, endoscopic ultrasonography, and multidetector CT in the diagnosis of duodenopancreatic neuroendocrine tumors: a single-centre retrospective study. *Clin Nucl Med*; 2010, pages 8,35-321.
- [111] **Schmid-Tannwald .C, Schmid-Tannwald .CM, Morelli .JN, Neumann .R, Haug .AR, Jansen .N, et al.** Comparison of abdominal MRI with diffusion-weighted imaging to 68Ga-DOTATATE PET/CT in detection of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* ;2013, pages 40,897—907.

- [112] **Farchione .A, Rufini .V, Brizi .MG, Iacovazzo .D, Larghi .A, Massara .RM, et al.** Evaluation of the added value of diffusion-weighted imaging to conventional magnetic resonance imaging in pancreatic neuroendocrine tumors and comparison with 68 Ga-DOTANOC positron emission tomography/computed tomography. *Pancreas* ;2016, pages 45,54-345.
- [113] **Ambrosini .V, Tomassetti .P, Castellucci .P, Campana .D, Montini .G, Rubello .D, et al.** Comparison between 68Ga-DOTA-NOC and 18F-DOPA PET for the detection of gastro-entero-pancreatic and lung neuro-endocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* ;2008, pages 8,35-1431.
- [114] **Haug .A, Auernhammer .CJ, Wängler .B, Tiling .R, Schmidt .G, Göke. B, et al.** Intraindividual comparison of 68Ga-DOTA-TATE and 18F-DOPA PET in patients with well-differentiated metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* ;2009 , pages 36,765—70.
- [115] **Palazzo .M, Lombard-Bohas .C, Cadiot .G, Matysiak-Budnik .T, Rebours .V, Vullierme .MP, et al.** Ki67 proliferation index, hepatic tumor load, and pretreatment tumor growth predict the antitumoral efficacy of lanreotide in patients with malignant digestive neuroendocrine tumors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; 2013 , pages 8,25-232.
- [116] <<https://www.chuv.ch/fr/medecine-nucleaire/nuc-home/patients-et-familles/votre-prise-en-charge/therapies/lu-177-dotatoc-tumeurs-neuroendocrines/diagnostic> > consulté : mars 2021

- [117] <<https://fre.kyhistotechs.com/well-differentiated-neuroendocrine-tumors-review-covering-basic-principles-loco-regional-94328641>>
consulté : mars 2021
- [118] **Bodei .L, Cremonesi .M, Zoboli .S, Grana .C, Bartolomei .M, Rocca .P, et al.** Receptor-mediated radionuclide therapy with ⁹⁰Y-DOTATOC in association with amino acid infusion: a phase I study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* ;2003, pages 2,16-207.
- [119] **Jamar .F, Barone .R, Mathieu .I, Walrand .S, Labar .D, Carlier .P, et al.** ⁸⁶Y-DOTA0-D-Phe1-Tyr3-octreotide (SM487)- A phase 1 escalating study: pharmacokinetics, biodistribution and renal protective effect of different regimens of amino acide co-infusion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* ;2003, pages 4,8-510.
- [120] **Bodei .L, Cremonesi .M, Grana .C, Rocca .P, Bartolomei .M, Chinol .M, et al.** Receptor radionuclide therapy with (⁹⁰)Y-[DOTA](0)-Tyr(3)- octreotide ((⁹⁰)Y-DOTATOC) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* ;2004, pages 7,46-1038.
- [121] **Kwekkeboom .DJ, Bakker. WH, Kam .BL, Teunissen .JJ, Kooij .PP, de Herder .WW, et al.** Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [¹⁷⁷Lu DOTA(0),Tyr3] octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* ;2003, pages 3,22-417.
- [122] **De Jong .M, Valkema .R, Jamar .F, Kvols .LK, Kwekkeboom .DJ, Breeman .WA, et al.** Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy of tumors: preclinical and clinical findings. *Semin Nucl Med*; 2002,pages 2,40-133.

- [123] <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-11/cteval311_lutathera_annexe_cd_22112017.pdf> .consulté : février 2021.
- [124] < https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-11/cteval311_lutathera_annexe_cd_22112017.pdf > consulté :février 2021.
- [125] **Hindie´ .E, Zanotti-Fregonara .P, Quinto .MA, Morgat. C , Champion .C.** Dose deposits from ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{111}In , and ^{161}Tb in micrometastases of various sizes: implications for radiopharmaceutical therapy. *J Nucl Med* ;2016, pages 57,64-759.
- [126] **Worhunsky et al.,HPB 2013**
- [127] **J. Notni, H-J .Wester.** Re-thinking the role of radiometal isotopes:Towards a future concept for theranostic radiopharmaceuticals ,pages 1-12.
- [128] **Jurisson .S, Berning .D, Jia .W, Ma D.** Coordination Compounds in Nuclear Medicine. *Chem Rev.* 1993;93:1137-1156; b) Cutler CS, Hennkens HM, Sisay N, Huclier-Markai S, Jurisson SS. Radiometals for Combined Imaging and Therapy. *Chem Rev*; 2013, pages 113,858–883.
- [129] **Hernandez .R, Valdovinos .HF, Yang .YN, Chakravarty .R, Hong .H, Barnhart .TE, Cai .WB.** Sc-44: An Attractive Isotope for Peptide-Based PET Imaging. *Mol Pharm.* 2014;11:2954–2961.
- [130] **Anderson .CJ, Ferdani .R.** Copper-64 Radiopharmaceuticals for PET Imaging of Cancer: Advances in Preclinical and Clinical Research. *Cancer Biother Radiopharm.* ;2009,pages 24,379–393.

- [131] **Severin .GW, Engle .JW, Barnhart .TE, Nickles .RJ.** ^{89}Zr Radiochemistry for Positron Emission Tomography. *Med. Chem* ; 2011,pages 7,389–394;
- [132] **Deri .MA, Zeglis .BM, Francesconi .LC, Lewis .JS.** PET imaging with ^{89}Zr : From radiochemistry to the clinic. *Nucl Med Biol*; 2013, pages 3–14,40.
- [133] **Fischer .G, Seibold .U, Schirmacher .R, Wängler .B, Wängler .C.** ^{89}Zr , a Radiometal Nuclide with High Potential for Molecular Imaging with PET: Chemistry, Applications and Remaining Challenges. *Molecules*; 2013, pages 18,6469–6490.
- [134] **Bunka. M, Müller .C, Vermeulen .C, Haller .S, Türler .A, Schibli .R, van der Meulen .NP.** Imaging quality of Sc-44 in comparison with five other PET radionuclides using Derenzo phantoms and preclinical PET. *Appl Rad Isot*;2016, pages 110,129–133.
- [135] **Eder. M, Eisenhut .M, Babich .J, Haberkorn .U.** PSMA as a target for radiolabelled small molecules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*; 2013, pages 40,819–823.
- [136] **Beyer .T, Townsend .DW, Brun .T, Kinahan .PE, Charron. M, Roddy .R, Jerin .J, Young .J, Nutt .R.** A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med*; 2000, pages 41,1369–1379.
- [137] **Kwekkeboom .DJ, Kam. BL, van Essen. M, Teunissen .JJM, van Eijck .CHJ, Valkema .R, de Jong .M, de Herder .WW, Krenning .EP.** Somatostatin receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrine Rel Cancer*;2010, pages 17,53–73.

- [138] **Uusijarvi .H, Bernhardt. P, Rösch .F, Maecke .HR, Forssell-Aronsson .E.** Electron- and positron- emitting radiolanthanides for therapy: Aspects of dosimetry and production. *J Nucl Med*; 2006, pages 47,807–814.
- [139] **Lehenberger .S, Barkhausen .C, Cohrs .S, Fischer .E, Grünberg .J, Hohn .A, Köster .U, Schibli .R, Türler .A, Zhernosekov .K.** The low-energy beta(-) and electron emitter Tb-161 as an alternative to Lu-177 for targeted radionuclide therapy. *Nucl Med Biol*; 2011,pages 38,917–924.
- [140] **Bernhardt .P, Benjegard .SA, Kolby .L, Johanson .V, Nilsson .O, Ahlman .H, Forssell-Aronsson .E.** Dosimetric comparison of radionuclides for therapy of somatostatin receptor-expressing tumors. *Int J Rad Oncol Biol Phys*; 2001,pages 51,514–524;
- [141] **Cutler .CS, Cantorias .M, Kelsey .JC, Engelbrecht .HP, Forbis. LJ, Embree .MF, Wilder .S, Lever .JR, Watkinson .LD, Carmack .TL, Lewis .MR, Bigott-Hennkens. HM, Dannoon.SF.** TO BE OR NOT TO BE - Tb OR Lu? - BIOLOGICAL EVALUATION OF Tb-161-DOTA- TYR3-OCTREOTATE. *J Label Compd Radiopharm* ;2009, pages 52-96;
- [142] **Müller .C, Reber. J, Haller .S, Dorrer .H, Bernhardt .P, Zhernosekov .K, Türler .A, Schibli .R.** Direct in vitro and in vivo comparison of Tb-161 and Lu-177 using a tumour-targeting folate conjugate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*; 2001, pages 41,476– 485.

- [143] **Champion .C, Quinto .MA, Morgat .C, Zanotti-Fregonara .P, Hindie .E.** Comparison between Three Promising beta-emitting Radionuclides, Cu-67, Sc-47 and Tb-161, with Emphasis on Doses Delivered to Minimal Residual Disease. *Theranostics*; 2016, pages 6,1611–1618;
- [144] **Hindie .E, Zanotti- Fregonara .P, Quinto .MA, Morgat .C, Champion .C.** Dose Deposits from Y-90, Lu-177, In-111, and Tb- 161 in Micrometastases of Various Sizes: Implications for Radiopharmaceutical Therapy. *J Nucl Med*;2016, pages 57,759–764.
- [145] **Morgenstern .A, Bruchertseifer .F, Apostolidis .C.** Targeted alpha therapy with ²¹³Bi. *Curr Radiopharm*; 2011, pages 4,295–305.
- [146] **Scheinberg .DA, McDevitt.MR.** Actinium-225 in targeted alpha-particle therapeutic applications. *Curr Radiopharm*;2011, pages 4,306–320.
- [147] **Kratochwil .C, Bruchertseifer .F, Giesel .FL, Weis .M, Verburg .FA, Mottaghy .F, Kopka .K, Apostolidis .C, Haberkorn .U, Morgenstern .A.** ²²⁵Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted α-Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med*; 2016, pages 57,1941–1944.
- [148] **Morgenstern .A, Bruchertseifer .F, Apostolidis.C.** Bismuth-213 and actinium-225 - generator performance and evolving therapeutic applications of two generator-derived alpha-emitting radioisotopes. *Curr Radiopharm* ; 2012, pages 5,221–227.

- [149] décret n° 2-97-30 du 25 Joumada II 1418 (28 Octobre 1997) pris pour l'application de la loi n° 005-71 du 21 chaabane 1391 (12 Octobre 1971) relative à la protection contre les rayonnements ionisants.
- [150] **CROIZET .M, CROIZET .J.** - «*Surveillance du personnel des services de médecine nucléaire*», revue de l'ACOMEN, décembre ;1995, vol. 1, n°4, pages 270 - 281.
- [151] **PEYRIN J.O., ARTUS J.C., FAUROS. P.** - «*La gestion des déchets et rejets radioactifs des services de Médecine Nucléaire*», revue de l'ACOMEN, décembre ;1995, vol. 1, n°4, pages 290 - 297.
- [152] Institut national de recherche et de sécurité : Principes élémentaires de radioprotection. Éditions INRS. ED 658, Paris, 1988.
- [153] **Aubert .B, Paul .D, Sabattier .R.** Dosimétrie du personnel en milieu hospitalier. Radioprotection ;1997, pages 32,78-163.
- [154] **Laffont .S, Devillers .A, Garin .E, Chaori .E, Defain .P, Huitorel .JM, et al.** Contraintes de radioprotection, dosimétrie patient et personnel d'une unité de TEP. Med Nucl Imag Fonct Metab ;2001, pages 25,395-400.
- [155] **Castagnet .X, Mantzarides .M, Laroche .P, Foehrenbach .H.** Radioprotection du personnel dans un service de médecine nucléaire. Arch Mal Prof ;2007, pages 65,68-555.
- [156] <http://www.utc.fr/master-qualite/public/publications/qualite_et_biomedical/UTC/master_mts/2004-2005/projets/RadioprotDosi/RadioprotDosi.htm> consulté :janvier 2021



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 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 les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أحس بالله العظيم



- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن 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 بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 53

سنة : 2021

الأدوية الإشعاعية للتشخيص والعلاج، مقاربة لأورام الغدد الصماء

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة إلهام مضرف

المزودة في 16 يناير 1995 بالدار البيضاء

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : الأدوية الإشعاعية؛ التصوير الجزيئي؛ التصوير المقطعي بأشعة جاما؛
التصوير المقطعي بالإصدار البوز تروني؛ العلاج الإشعاعي؛ أورام الغدد
الصماء

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس ومشرف

عضو

عضو

عضو

السيدة نزهة بنرايس عواد
أستاذة في الطب النووي

السيدة أمينة آيت القاضي
أستاذة في علم الصيدلة والسموم

السيدة حسناء كروج
أستاذة في الطب النووي

السيد عماد غفير
أستاذ في الطب النووي