



Année : 2021

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



Thèse N° :058

# PLACE DE L'ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE DE LA TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITON DANS LA PRISE EN CHARGE CLINIQUE

## THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le: / / 2021*

**PAR :**

**Madame JIHANE NASSIH**

*Née le 26 Mai 1996 à Casablanca*

*De l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat*

Pour l'Obtention du Diplôme de

# Docteur en Pharmacie

**Mots Clés** : 18 FDG, 18 F-choline, TEP, Coût-efficacité, Economie.

### **Membres du Jury :**

**Monsieur TARIB Abdelilah**  
Professeur de Pharmacie Clinique  
**Madame MAKRAM Sanaa**  
Professeur de Pharmacologie  
**Monsieur AHID Samir**  
Professeur de Pharmacologie  
**Monsieur DERRAJI Soufiane**  
Professeur de Pharmacie Clinique  
**Madame GUERROUJI Hasnae**  
Professeur de médecine nucléaire

**Président**  
**Rapporteur**  
**Juge**  
**Juge**  
**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 PHARMACIE RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

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

**ADMINISTRATION :**

**Doyen :**

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines**

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 EMPR](#)  
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

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité](#)

#### des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV](#)

#### Rabat

Pr. TAOUFIK Jamal

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 EMPT](#)  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

#### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen](#)

#### de la EMPA

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale

Enseignant militaire

Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

**Mars 1994**

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

**Mars 1995**

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

**Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

**Novembre 1997**

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

**Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

**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

Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**

Pédiatrie  
Traumatologie - Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie Pr. IBEN ATTYA  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**  
Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale

Enseignant militaire

Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

**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

**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

**Rabat**

Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said

**(Cheikh Khalifa)**

Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim

**Acad. Est.**

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

**Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed\*  
Pr. AMRI Rachida

Enseignant militaire

Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants**

Chirurgie Générale  
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International**

Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff**

Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Urologie  
Cardiologie

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\*

**Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH 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

**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\*

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

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie **Directeur Hôp. AL Ayachi Salé**  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie

Enseignant militaire

Pr. LAAROUCI Mohamed  
Pr. LYAGOURI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

**AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFI Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

**Ibn Sina Marr.**

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDI 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

**Octobre 2007**

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

Enseignant militaire

Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie – Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire. **Directeur Hôpital**

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

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

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

**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  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamyia  
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\*

Microbiologie  
Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-chimie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

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

Enseignant militaire

### **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

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

### **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

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENSghir Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI  
Mohamed Ali

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  
  
Anatomie Pathologique  
  
Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
  
Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation

Enseignant militaire

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
 Pr. ELFATEMI NIZARE  
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
 Pr. EL HARTI Jaouad  
 Pr. EL JAOUDI Rachid\*  
 Pr. EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERREGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryem  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali\*

**AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\*

**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\*

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Chirurgie Thoracique  
 Néphrologie  
 Biochimie-Chimie  
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
 Pédiatrie

Enseignant militaire

Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEADI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham\*  
Pr. BENZAZZOU 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\*

**AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

**PROFESSEURS AGREGES :**

**JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

**JUN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

**MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza

Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Génécologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine Interne  
Génécologie-Obstétrique

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.

Dermatologie  
Rhumatologie

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Chirurgie Générale  
Immunologie

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation

Enseignant militaire

Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

**NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

**NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid\*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed\*  
Pr. BOUZELMAT HICHAM\*  
Pr. BOUKHRIS JALAL\*  
Pr. CHAFRY BOUCHAIB\*  
Pr. CHAHDI HAFSA\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*  
Pr. DAMIRI AMAL\*  
Pr. DOGHMI NAWFAL\*  
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR  
Pr. EL ANNAZ HICHAM\*  
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI\*  
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN\*  
Pr. EL KAOUI HAKIM\*  
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN\*  
Pr. EN-NAFAA ISSAM\*  
Pr. HAMAMA JALAL\*  
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB\*  
Pr. HJIRA NAOUFAL\*  
Pr. JIRA MOHAMED\*  
Pr. JNIENE ASMAA  
Pr. LARAQUI HICHAM\*  
Pr. MAHFOUD TARIK\*  
Pr. MEZIANE MOHAMMED\*  
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES\*  
Pr. MOUZARI YASSINE\*  
Pr. NAOUI HAFIDA\*  
Pr. OBTEL MAJDOULINE

Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique  
Virologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
O.R.L  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Enseignant militaire

Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

## 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 <b>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</b>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	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 OUZZANI 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 à...*

*À Allah*

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenu*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde*

À  
FEU SA MAJESTÉ LE ROI  
HASSAN II



*Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.*

*À  
SA MAJESTÉ LE ROI*

*MOHAMED VI*

*Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général  
des Forces Armées Royales*

*Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale*



*Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume.*

*À*

*SON ALTESSE ROYALE*

*LE PRINCE HÉRITIÈRE*

*MOULAY EL HASSAN*



*Que Dieu le garde.*

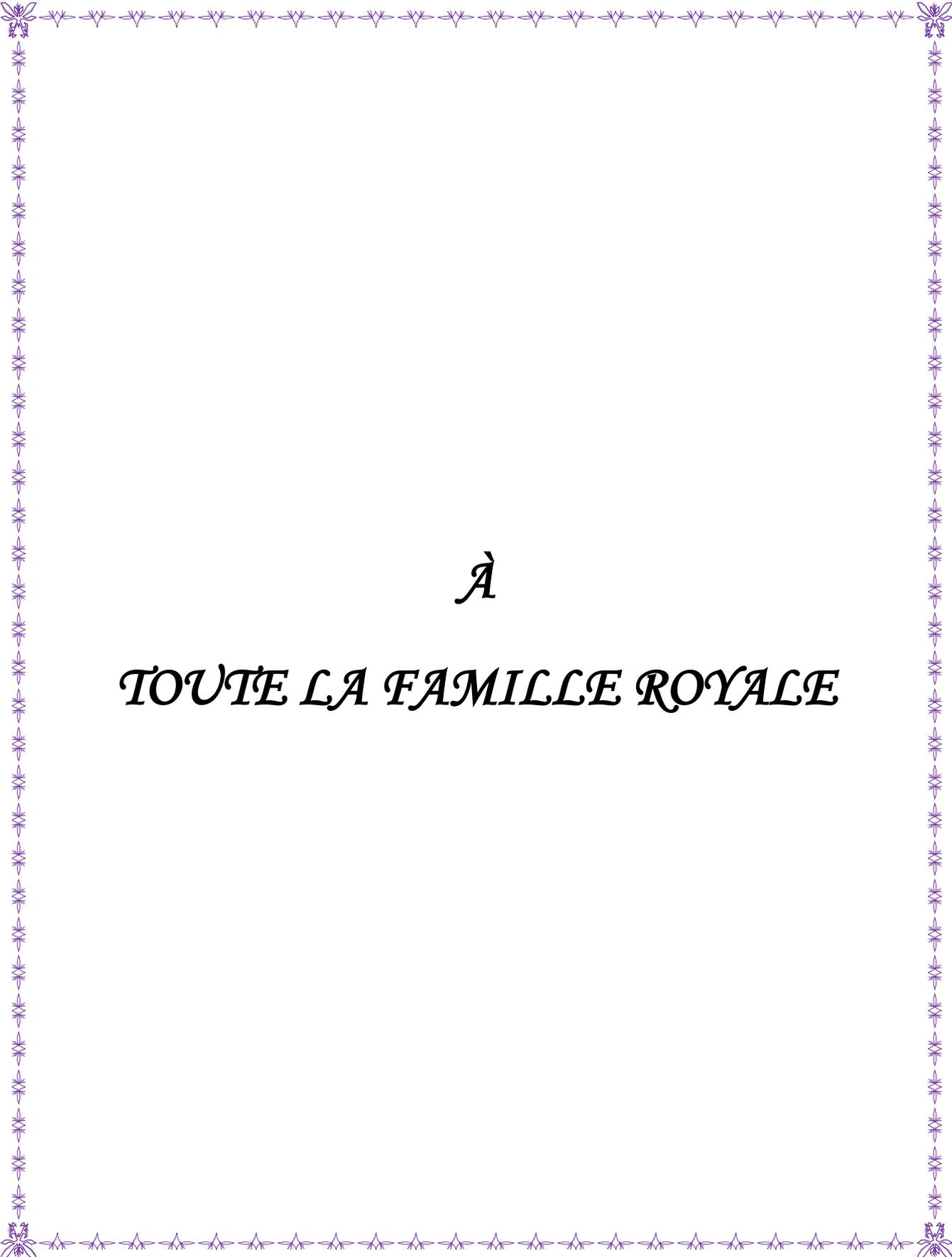
*À*

*SON ALTESSE ROYALE*

*LE PRINCE MOULAY RACHID*



*Que Dieu le protège.*



*À*

*TOUÏE LA FAMILLE ROYALE*



*À*

*Monsieur le Général de Corps d'Armée*

*Abdelfattah LOUARAK*

*Inspecteur Général des FAR et Commandant de la Zone Sud*

*En témoignage de notre grand respect*

*Notre profonde considération et sincère admiration*

*À*

*Monsieur le Médecin Général de Brigade*

*Mohammed ABBAR*

*Professeur d'urologie.*

*Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.*

*En témoignage de notre grand respect,*

*Et notre profonde considération*



*À*

*Monsieur le Médecin Général de Brigade*

*Abdellatif BOULAHYA*

*Professeur de Chirurgie Cardio-Vasculaire.*

*Médecin chef de L'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech*

*En témoignant de notre grand respect et notre profonde considération*

*À*

*Monsieur le Médecin Général de Brigade*

*EL Mehdi ZBIR*

*Professeur de Cardiologie.*

*Médecin chef de l'HMIMV – Rabat*

*En témoignant de notre grand respect et notre profonde considération*



*À*

*Monsieur le Médecin Colonel Major*

*Mohamed EL BAAJ*

*Professeur en médecine interne*

*Médecin chef de l'HMMI-Meknès.*

*En témoignant de notre grand respect et notre profonde considération*

*À*

*Monsieur le Médecin Colonel Major*

*Taoufiq AMEZIANE*

*Professeur en Médecine Interne*

*Directeur de l'E.R.S.S.M*

*En témoignage de notre grand respect Et notre profonde considération.*

## *À MA TRÈS CHÈRE MÈRE : ABDOU KARIMA*

*Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Vos prières et vos immenses sacrifices m'ont toujours poussé à donner le meilleur de moi-même. Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. J'espère ne jamais te décevoir, ni trahir ta confiance et tes sacrifices. Puisse Dieu tout puissant, vous prêter longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour. Que ce travail soit pour vous le gage de ma profonde reconnaissance et de ma tendre affection. Je t'aime maman.*

## *À MON TRÈS CHER PÈRE : NASSIH HASSANE*

*De tous les pères, vous êtes le meilleur. Vous avez toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, et de la personne méticuleuse. Je tiens à honorer l'homme que vous êtes. En témoignage de tout d'années de sacrifices, de sollicitudes, d'encouragement et de prières. Pourriez-vous trouver dans ce modeste travail le fruit de tous les sacrifices que vous avez déployés pour mon éducation et ma formation. Je t'aime papa et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.*

## *À MON FRÈRE YAHYA*

*Je ne saurai traduire sur du papier l'affection que j'ai pour Toi, je n'oublierai jamais ces merveilleux moments d'enfance passés avec toi mon frère. Je vous dédie ce travail comme témoignage de mon respect et mon amour éternel. J'implore Allah de te réserver un avenir meilleur. Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus.*

## *À mon grand-père*

*Vous n'êtes avec nous pour récolter le fruit de vos sacrifices, mais, vous restez toujours le plus présent. Puisse Dieu vous avoir en sa sainte miséricorde et que ce travail soit une prière pour votre âme.*

## *À ma grande – mère*

*C'est à la personne la plus idéale dans ce monde, que je le dédie cette thèse pour vos attentions particulières, vos prières et votre amour inconditionnel. Que Dieu le tout puissant vous comble de santé, de bonheur, et vous prouve une longue vie pleine de joie.*

*À MON TRÈS CHER MARI Dr NOUAISSR AZZEDDINE*

*Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon amour et mon attachement à toi. Tu as été à mes côtés pendant toutes les étapes de ce travail, je t'en suis très reconnaissante. Tu me voulais toujours la meilleure. Ton amour ne m'a procuré que confiance et stabilité. Tu as partagé avec moi les meilleurs moments de ma vie, aux moments les plus difficiles de ma vie. Je te remercie de ne m'avoir jamais déçue. Puisse le bon dieu nous procurer santé et longue vie. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection en souvenirs de notre indéfectible union qui s'est tissée au fil des jours.*

*À MES BEAUX PARENTS MR NOUAISSR Abderrahmane ET SA  
FEMME ELAOUD Amina ET LEURS ENFANTS Othmane,  
Abdelfatah, Amine, et Rachida.*

*Vous m'avez accueilli les bras ouverts. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand respect et mon estime envers vous. Pour vos conseils et votre soutien moral. J'implore dieu qu'il vous apporte bonheur et santé.*

## *À TOUTE MA FAMILLE*

*Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.*

## *À tous Mes enseignants et professeurs*

*Mme KOUHAILI Jamila, Mme ATIF Maria, Pr RIAD Fouad, Pr KHASMI, Pr CHAKIR, Pr RADALAH, Pr AMRANI, Pr SAMIR, .. : Sans vous je n'aurais pas avancé. Vous étiez toujours à mon écoute, et vous m'avez soutenu en permanence. Je vous remercie sincèrement. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de mon gratitude et mon profond respect. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.*



## *À MES AMIES*

*RIAD Kawtar , ESSAIDI Imane , JARMOUNI Ghizlane*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées. Vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

## *À MES COLLEGUES*

*EL KHOURY Sara, ALLAOUI Iymane, MOULOUDI Oumaima, OULGHAZI Ichraq, OUARRACH Fatima ezzahra, ZARDOUA Soundous...*

*Il me serait difficile de vous citer tous, vous êtes dans mon cœur, affectueusement. Je vous souhaite un avenir souriant. A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.*

*À toute l'équipe de la pharmacie centrale de l'HMA*

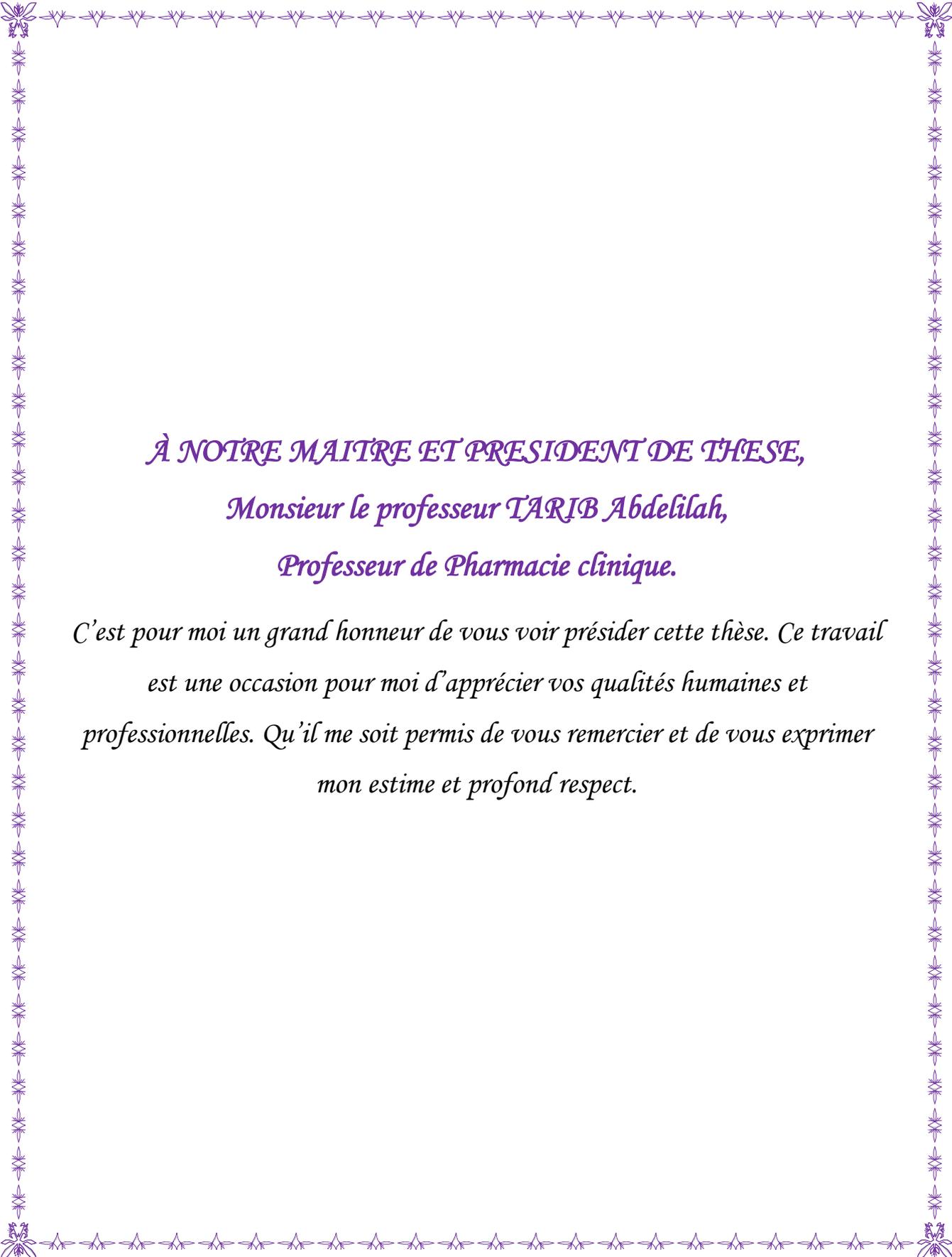
*Dr BOUAMRI Karima, Dr NOUAISSR Azzeddine, Dr ABOULHASSANE  
khalid, Dr AMRI Amine, Dr OULKBIR Soufiane, Dr LBAHRAOUI Mohsine  
, Dr HINDA Hakim, Dr HSAIN, , Dr TAQUI Abdelilah :*

*Je tiens à vous remercier pour votre patience, vos conseils pleins de sens et pour  
votre suivi. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond respect. Que  
Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.*



# Remerciements





*À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE,  
Monsieur le professeur TARIB Abdelilah,  
Professeur de Pharmacie clinique.*

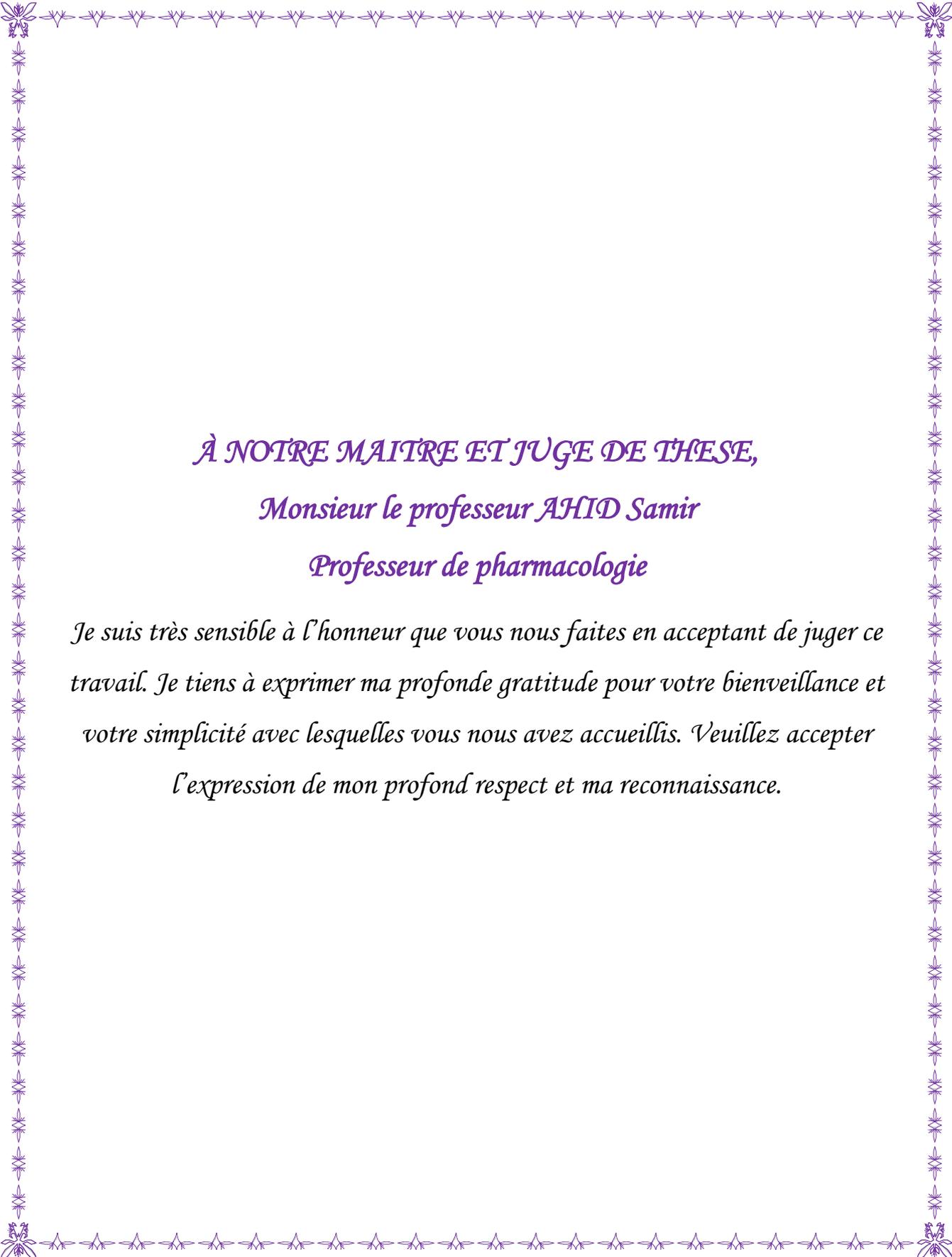
*C'est pour moi un grand honneur de vous voir présider cette thèse. Ce travail est une occasion pour moi d'apprécier vos qualités humaines et professionnelles. Qu'il me soit permis de vous remercier et de vous exprimer mon estime et profond respect.*

*À NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE,*

*Madame le professeur MAKRAM Sanaa*

*Professeur de pharmacologie*

*J'ai été touché par la bienveillance et la sympathie avec laquelle vous m'avez accueilli. Veuillez accepter ma profonde gratitude pour l'aide considérable que vous m'avez apporté. Vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre compréhension à l'égard des étudiants seront pour moi un exemple à suivre. J'espère être digne de la confiance que vous avez placée en moi en me guidant dans l'élaboration et mise au point de ce travail.*



*À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE,  
Monsieur le professeur AHID Samir  
Professeur de pharmacologie*

*Je suis très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour votre bienveillance et votre simplicité avec lesquelles vous nous avez accueillis. Veuillez accepter l'expression de mon profond respect et ma reconnaissance.*

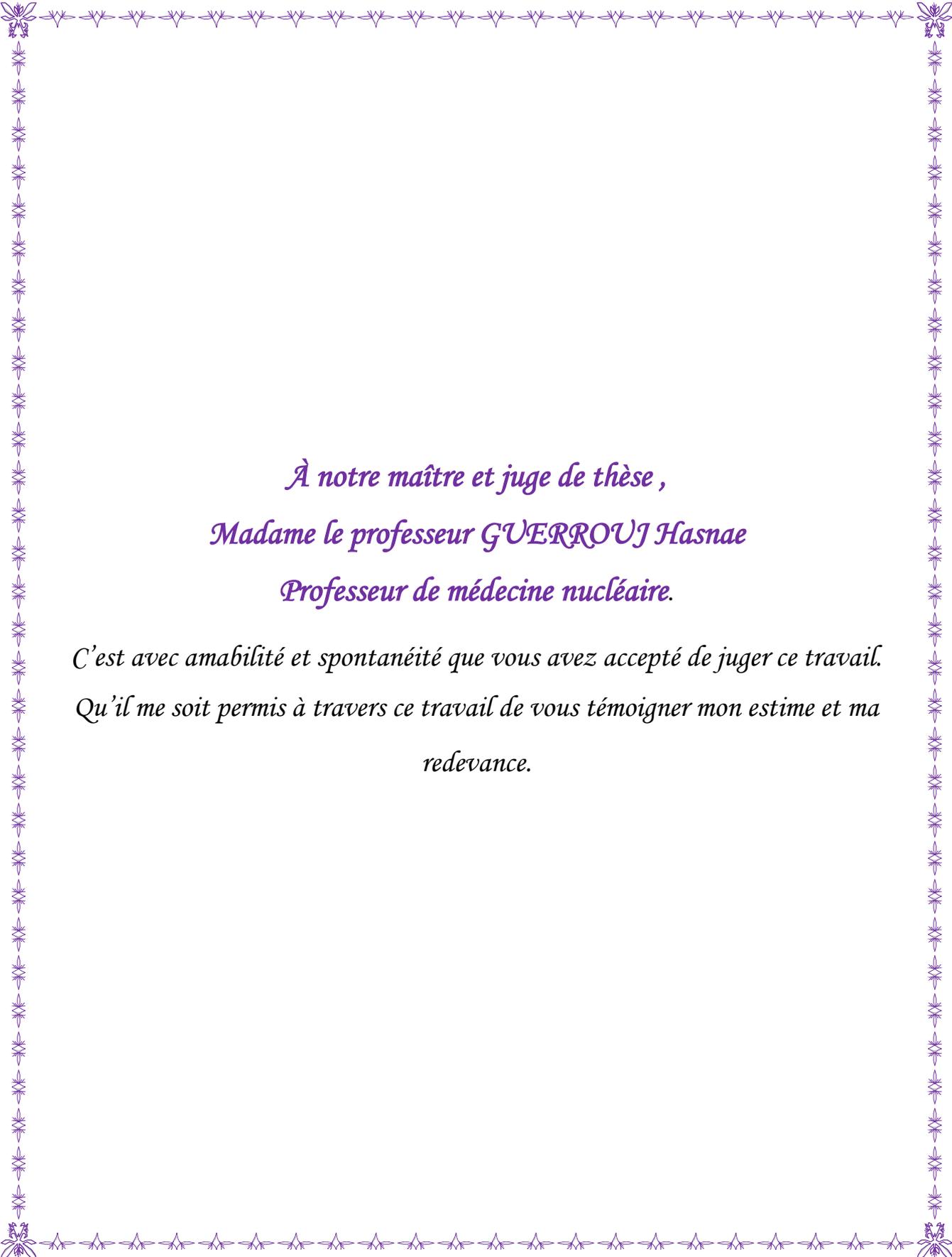
*À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE,*

*Monsieur le professeur DERRAJI Soufiane*

*Professeur de pharmacie clinique et de pharmacologie*

*Je vous remercie de m'avoir honoré par votre présence. Je vous remercie de votre enseignement et je suis très reconnaissante de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur me touche infiniment et je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance.*

*Veillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de mon estime et mon profond respect.*



*À notre maître et juge de thèse ,  
Madame le professeur GUERROUJ Hasnae  
Professeur de médecine nucléaire.*

*C'est avec amabilité et spontanéité que vous avez accepté de juger ce travail.  
Qu'il me soit permis à travers ce travail de vous témoigner mon estime et ma  
redevance.*



# Liste des Abréviations



<b>ACB</b>	: Analyse Coût-Bénéfice.
<b>ACE</b>	: Analyse Coût-Efficacité.
<b>ACU</b>	: Analyse Coût-Utilité.
<b>AUE</b>	: Examen invasif sous anesthésie générale.
<b>BGO</b>	: Germanate de bismuth.
<b>BP</b>	: Pharmacopée Britannique.
<b>CAD</b>	: Dollar canadiens.
<b>CAP</b>	: Seuil de consentement à payer.
<b>CCM</b>	: Chromatographie sur Couche Mince.
<b>CCS</b>	: Conventional Clinical Staging.
<b>CIDG</b>	: Chlorodésoxyglucose.
<b>CIPR</b>	: Commission Internationale de la Protection Radiologique.
<b>CPNPC</b>	: Cancer du poumon non à petites cellules.
<b>CQ</b>	: Contrôle-Qualité.
<b>CRT</b>	: Chimioradiothérapie.
<b>CT</b>	: Computerized Tomography.
<b>CUP</b>	: Cancer primaire inconnu.
<b>DMAE</b>	:Di-Méthyl-Amino-Ethanol.
<b>EOS</b>	: End Of Synthesis
<b>EP</b>	: Pharmacopée Européenne.
<b>EUS</b>	: Echographie endoscopique.
<b>F-choline</b>	: Fluoro-choline
<b>FDG</b>	: Fluoro-Désoxy-Glucose.
<b>FDM</b>	: Fluoro-Desoxy-Mannose.
<b>GLUT</b>	: Transporteur de GLUcose.
<b>GSO</b>	: Orthosilicate de gadolinium.
<b>HPLC</b>	: Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance.

<b>HUI</b>	: health utilities index.
<b>ICER</b>	: Ratio de Coût-Efficacité Incrémental.
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique.
<b>IRM- DW</b>	: Imagerie par résonance magnétique – Diffusion pondérée.
<b>KeV</b>	: Kiloélectronvolt.
<b>LAL</b>	: Lysat d'Amoebocytes de Limule.
<b>LH</b>	: Lymphome Hodgkin.
<b>LPM</b>	: Libre Parcours Moyen.
<b>LSO</b>	: Orthosilicate de lutécium
<b>LYG</b>	: Life-Year Gained.
<b>MeV</b>	: Mégaélectronvolt.
<b>MHC</b>	: Métastases Hépatiques Colorectales.
<b>NICE</b>	: Institut National anglais de la santé et l'Excellence Clinique.
<b>OPSCC</b>	: Carcinome épidermoïde oropharyngé à stade avancé.
<b>PAC</b>	: Pontage Aorto-Coronarien.
<b>PE</b>	: Examen Physique.
<b>QALY</b>	: Quality-Adjusted Life-Year
<b>RTT</b>	: temps de rétention relatif.
<b>SCDM</b>	: Milieu de digestion de la caséine
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie.
<b>TEP</b>	: Tomographie d'Emission de Positron.
<b>USP</b>	: Pharmacopée américaine.
<b>WTP</b>	: Willingness-To-Pay.



# Liste des illustrations



## Liste des Figure

Figure 1: Annihilation électron-positron intervenant de façon naturelle à la suite d'une désintégration $\beta^+$ . .....	5
Figure 2: Schéma du processus d'acquisition d'une TEP .....	7
Figure 3 : Illustration schématique d'un système TEP-TDM. ....	7
Figure 4: Le fluorodésoxyglucose.....	9
Figure 5: Schéma de la tomographie par émission de positons avec une molécule de $^{18}\text{F}$ -FDG émettant un positon avec émission de deux photons gammas de 511 keV antiparallèles lors de l'annihilation avec un électron. Ces photons de 511 keV sont détectés par deux scintillateurs opposés avec création d'une ligne de réponse entre ces deux détecteurs. ....	10
Figure 6: Réaction de production du radionucléide $^{18}\text{F}$ . la thèse Étude et construction d'un tomographe TEP/TDM pour petits animaux, combinant modules phoswich à scintillateurs et détecteur à pixels hybrides .....	11
Figure 7: La réaction nucléaire a lieu dans un cyclotron. ....	13
Figure 8: 1ère étape de la synthèse : Substitution Nucléophile.....	15
Figure 9: 2eme étape de la synthèse : l'Hydrolyse.....	16
Figure 10: Radiosynthèse du $^{18}\text{F}$ FDG selon la voie nucléophile. ....	16
Figure 11: une cassette de synthèse de FDG commercialisée par ABX sur un module de synthèse. ....	17
Figure 12: Coupe schématique longitudinale d'un activimètre. ....	20
Figure 13: Pic énergétique d'un test d'efficacité par du $^{137}\text{Cs}$ (CYCLOPHARMA).....	21
Figure 14: Impureté A du fluorodésoxyglucose.....	21
Figure 15: Exemple de Chromatogramme pour la recherche des solvants résiduels.....	23
Figure 16: Essai des tâches.....	23
Figure 17: Exemple de résultat de Chromatographie sur Couche Mince. ....	26
Figure 19: Biodistribution normale du $^{18}\text{F}$ -FDG , caméra TEP –CT.....	29
Figure 20: Le fluorocholeline.....	33
Figure 21: Synthèse du $^{18}\text{F}$ fluorocholeline. ....	33
Figure 22: Trace analytique ECD (a) et radioactive (b) HPLC pour la $^{18}\text{F}$ fluorocholeline ....	36
Figure 23: Parcours du positon.....	42

Figure 24: La non colinéarité des photons d'annihilation.....	43
Figure 25:Les différents types d'événements en TEP.....	44
Figure 26: images TEP non corrigée d'atténuation (A), image TDM pour calcul de la carte d'atténuation de l'image (B), image TEP corrigée de l'atténuation (C). .....	45
Figure 27: l'erreur de parallaxe . une caméra TEP ; r : rayon interne, l : épaisseur d'une couronne de cristaux de scintillation , d : la distance qui sépare le point d'annihilation de l'axe du système, emax : l'erreur maximale sur la localisation de la ligne de réponse. ....	46
Figure 28: Sélection d'un type de modèle approprié.Lorsque les individus des modèles peuvent être considérés comme indépendants les uns des autres (et peuvent donc être traités de la même manière dans le modèle), le choix du modèle approprié se situe entre les arbres de décision, les modèles de Markov et l'échantillonnage individuel. ....	51
Figure 29: Courbe d'acceptabilité coût-efficacité (CEAC) générée à partir de 10 000 simulations de Monte Carlo et d'une analyse de sensibilité basée sur les probabilités en utilisant un diagnostic précis comme mesure de l'efficacité. Les courbes représentent des stratégies de stadification individuelles et démontrent la rentabilité de la TEP / TDM à un seuil de consentement à payer (CAP) de 22 570 \$ à 100 000 \$.....	57
Figure 30: Voies basées sur la tomodensitométrie et la TEP. CT, tomodensitométrie; TEP, tomographie par émission de positons; WC: avec complications; WOC: sans complications.	65
Figure 31: Trois stratégies de test / traitement. (PET : Tomographie par émission de positon; Rx : Thérapie.).....	67
Figure 32: Arbres de décision de toutes les stratégies évaluées, à savoir une EUA pour tous les patients, ( b) TEP-CT avant EUA, ( c) DW-MRI avant EUA et (d) PET-CT comme DW-MRI avant l'EUA. Le nœud final décrit le statut diagnostique du patient, c'est-à-dire vrai positif (TP), faux négatif (FN), faux positif (FP) ou vrai négatif (TN), ainsi que les coûts associés à cette branche spécifique. ....	71
Figure 33: Survie globale après le diagnostic de récurrence pour les patients atteints d'une maladie du foie selon le résultat de leur retraitement.....	74

## Liste des Tableaux

Tableau 1 : Contrôle qualité des trois lots répétés de Fluorocholine. ....	35
Tableau 2 : Analyse des coûts, des interventions chirurgicales réalisées, des diagnostics précis réalisés et du coût et de l'efficacité différentiels des stratégies de stadification comparées ....	58
Tableau 3 : Coûts induits ou évités par la réalisation de la TEP, en moyenne par patient inclus (euros 2005) .....	61
Tableau 4 : Analyse incrémentale et ICER. ....	65
Tableau 5 : Variables cliniques et économiques de l'analyse de rentabilité.....	66
Tableau 6 : Coûts et années de vie obtenus à partir de trois alternatives de test / traitement pour 1 000 patients hypothétiques (valeurs par défaut des données).....	68
Tableau 7 : Résultats de rentabilité .....	69
Tableau 8 : Caractéristiques des essais et coûts des instruments de diagnostic pour l'évaluation des réponses.....	72

## **Liste des Schémas**

Schéma 1 : Désintégration radioactive du fluor-18.....	11
Schéma 2: la production des émetteurs de positons.....	17

## **Liste des Photos**

Photo 1 : un cyclotron biomédical.....	14
Photo 2 : un automate de synthèse du [18F]FDG. ....	16
Photo 3 : Exemple d'appareil qui permet la mesure des rayonnements gammas .....	20



# Sommaire



<b>Première partie : La tomographie par émission de positon à FDG.....</b>	<b>1</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>2</b>
I. Principe.....	5
II. Les traceurs utilisés en TEP.....	8
1. Les principaux radioéléments utilisés en TEP .....	8
2. Les principaux traceurs utilisés en TEP et leurs applications.....	8
2.1. Cas du FDG .....	9
2.1.1. Propriétés physicochimiques et biologiques du FDG.....	9
2.1.2. Radiosynthèse du FDG.....	11
2.1.2.1 Production du <sup>18</sup> F radioactif .....	11
2.1.2.2 La radiosynthèse .....	14
2.1.3. Contrôle-qualité .....	18
2.1.3.1 Contrôles galéniques .....	18
2.1.3.2 Contrôles physiques .....	19
2.1.3.3 Contrôles chimiques.....	21
2.1.3.4 Chromatographie sur couche mince (CCM).....	25
2.1.3.5 Réalisation d'une chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC).....	26
2.1.3.6 Contrôles biologiques .....	27
2.1.4. Mécanisme d'action .....	28
2.1.5. Indications .....	30
2.1.6. Stadification et suivi thérapeutique .....	32
2.2. Cas de la <sup>18</sup> F-choline.....	32
2.2.1. Structure chimique.....	32
2.2.2. Mécanisme d'action.....	33
2.2.3. Radiosynthèse .....	33
2.2.4. Contrôle de qualité.....	35
2.2.4.1 Inspection visuelle .....	35
2.2.4.2 Identité radiochimique .....	35
2.2.4.3 Pureté radiochimique .....	36

2.2.4.4	Activité spécifique .....	37
2.2.4.5	Analyse des solvants résiduels.....	37
2.2.4.6	Pureté chimique .....	37
2.2.4.7	pH.....	37
2.2.4.8	Analyse du Kryptofix-[2.2.2] résiduel .....	37
2.2.4.9	Test d'intégrité du filtre stérile .....	38
2.2.4.10	Identité radionucléidique .....	38
2.2.4.11	Analyse de l'endotoxine .....	38
2.2.4.12	Test de stérilité .....	38
2.2.5.	Indications du F choline .....	39
III.	Préparation du patient pour une TEP.....	39
IV.	Performance (sensibilité) de la technique. ....	40
1.	Sensibilité.....	40
V.	Facteurs impactant les résultats et les performances de de TEP (limites de la technique). .....	41
1.	Les limites intrinsèques.....	41
1.1.	Le parcours du positon .....	42
1.2.	La non colinéarité des photons d'annihilation .....	42
2.	Les limites qualitatives et quantitatives .....	43
2.1.	Les différents types de coïncidences.....	43
2.2.	L'atténuation .....	44
2.3.	La profondeur de l'interaction.....	45
<b>Deuxième partie : Evaluation médico-économique d'une stratégie utilisant la TEP .....</b>		<b>47</b>
<b>Introduction .....</b>		<b>48</b>
I.	Impact : Stadification et diagnostic précoce des pathologies cancéreuses.....	52
1.	La stadification du lymphome hodgkinien. ....	52
2.	La stadification du lymphome malin. ....	53
3.	Cancer de la tête et du cou. ....	53
4.	Cancer gastrique localement avancé.....	54
5.	Mélanome métastatique régional. ....	55

II. Impact 2 : Changement des prises en charges thérapeutiques. ....	58
1. Diagnostic différentiel des nodules pulmonaires solitaires. ....	58
2. Cancer du poumon non à petites cellules et maladie de hodgkin. ....	59
3. Le cancer du sein .....	61
4. Cancer de l’ovaire .....	62
5. Les cardiopathies ischémiques.....	66
III. Impact 3 : Suivi thérapeutique: évaluation de l'efficacité de traitement initial .....	68
1. Cancer de la tête et du cou .....	68
2. Le carcinome épidermoïde oropharyngé. ....	69
IV. Les impacts sur la santé du patient .....	72
V. Discussion.....	75
<b>Conclusion.....</b>	<b>77</b>
<b>Résumés.....</b>	<b>79</b>
<b>Références .....</b>	<b>83</b>

A decorative border consisting of four ornate, symmetrical floral corner pieces in a light purple color, framing the central text.

# **Première partie : La tomographie par émission de positon à FDG**



# **Introduction**



La tomographie par émission de positon (TEP) est une technique d'imagerie médicale, fonctionnelle et moléculaire non invasive, utilisée en médecine nucléaire, basée sur la mesure de la distribution d'un traceur émetteur de positons dans les organes pour explorer leurs fonctions et diagnostiquer les pathologies.

La tomographie par émission de positon a été développée pour la première fois en 1975 par Philips & Hoffman, mais qui est restée cantonnée pendant une trentaine d'années. En 1980, il y'a eu les premières applications en cancérologie. Au début des années 2000, la TEP a été couplée avec un tomodensitomètre, ce qui a permis d'allier la puissance du fonctionnel et de l'anatomique du tomographie d'émission de positon-tomodensitométrie (PET-TDM ou TEP /CT).

La TEP représente l'application de la physique en médecine, en consistant à mesurer la distribution tridimensionnelle d'une molécule marquée par un émetteur de positons.[1]

Elle joue un rôle très important dans la prise en charge thérapeutique en particulier en oncologie.

Les émetteurs de positons sont des isotopes radioactifs produits par des cyclotrons, pouvant être incorporés aux molécules, sans modification de leurs propriétés biologiques.[7]

Le statut des médicaments radiopharmaceutiques est cadré par des textes réglementaires. Ainsi les médicaments radiopharmaceutiques sont apparus dans la législation française dans la loi du 8 décembre 1992. De ce fait ils sont sous la responsabilité d'un pharmacien spécialiste en radiopharmacie qui est responsable de la gestion, la préparation, le contrôle et la dispensation des radiopharmaceutiques.

Ils sont définis comme « tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales, par la loi n° 92-1279 du 8 Décembre 1992 (article L.5121-1 du CSP).

Au Maroc, la loi 17-04 de 2006 a statué sur les médicaments radiopharmaceutiques qui font désormais partie du monopole pharmaceutique et régit par les textes réglementaires spécifiques aux médicaments.

Les médicaments radiopharmaceutiques sont utilisés principalement à des fins diagnostiques.

Le 18 FDG (2-[18F] fluoro-2-déoxy-D-glucose) est largement utilisé dans ce domaine [4]. Il est le principal radiopharmaceutique utilisé en TEP. La première AMM date de 2010. C'est un analogue du glucose qui emprunte les mêmes voies métaboliques qui permet de renseigner sur plusieurs processus physiopathologiques ainsi que d'établir l'expression de sa distribution dans l'organisme sous forme d'image fonctionnelle.[5]

La F-choline est le 2ème radiopharmaceutique utilisé en TEP, autorisé au Maroc depuis 2018.

L'impact socio-économique et indiscutable d'après le retour d'expérience après plusieurs années d'utilisation.

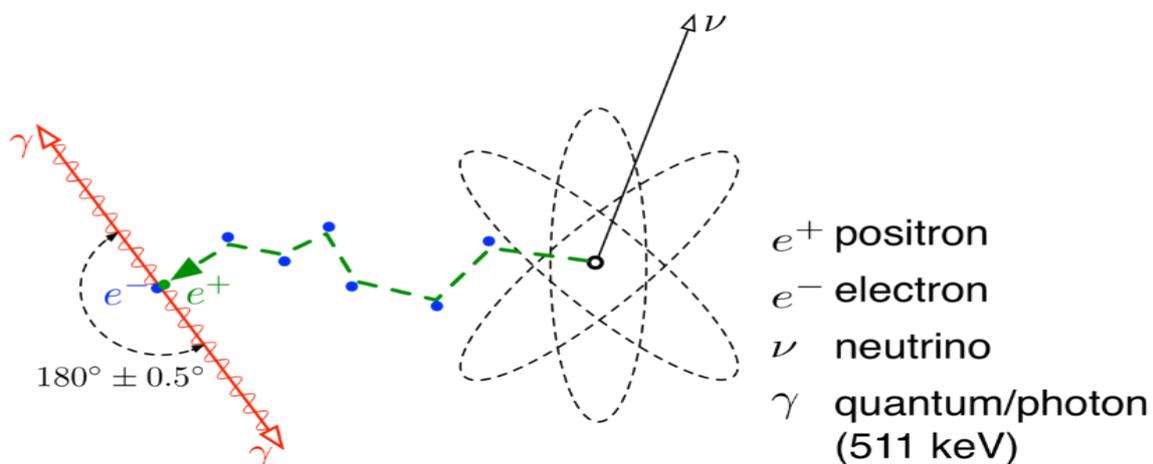
Le présent travail a comme objectif dans la première partie de faire le point sur la tomographie par émission de positon, et les traceurs utilisés en TEP, en détaillant les deux médicaments radiopharmaceutiques commercialisés au Maroc: FDG et F choline. D'autre part, la deuxième partie s'intéresse à analyser l'impact médico-économique de la TEP, tout en se basant sur les études publiées dans de nombreuses pathologies.

## I. Principe

La tomographie par émission de positons, dénommée TEP ou PET en anglais « positron emission tomography », est une technique d'imagerie fonctionnelle et moléculaire non invasive réalisée dans les services de médecine nucléaire qui consiste à mesurer la distribution tridimensionnelle d'un traceur radioactif, injecté au préalable. Ce radiotraceur ou médicament radiopharmaceutique lorsqu'il est administré à l'homme, est constitué d'un vecteur moléculaire ayant une affinité vis-à-vis d'un organe, d'une tumeur ou d'une fonction et d'un isotope radioactif émetteur de positons. Le radiotraceur a donc deux rôles: l'interaction avec la cible et l'émission radioactive pour la détection.

Le noyau des radioéléments émetteurs de positons est caractérisé par un excès de charge positive, pour améliorer la stabilité de l'édifice nucléaire, un proton se transforme en un neutron qui conduit à l'émission d'un neutrino et d'un positon. Celui-ci est de masse égale à celle d'un électron, mais de charge opposé.[1]

Une fois émis, le positon parcourt un court trajet dans la matière, au cours duquel il perd toute son énergie cinétique avant de s'arrêter appelé libre parcours moyen (LPM). Quand le positon est au repos, il entre en collision avec un électron du milieu, suivant une réaction d'annihilation au cours de laquelle la masse des deux particules se transforme en deux photons gamma de 511 KeV, émis à  $180^\circ$  l'un de l'autre. Figure (1)



**Figure 1: Annihilation électron-positron intervenant de façon naturelle à la suite d'une désintégration  $\beta^+$ . [2]**

Les deux photons  $\gamma$  quant à eux vont traverser les tissus environnants, une partie d'entre eux va ressortir sans interagir avec le milieu en suivant un trajet linéaire depuis le point d'émission jusqu'aux détecteurs. Toutefois la plus grande partie interagit avec les particules des tissus traversés en modifiant leur trajectoire selon plusieurs mécanismes:

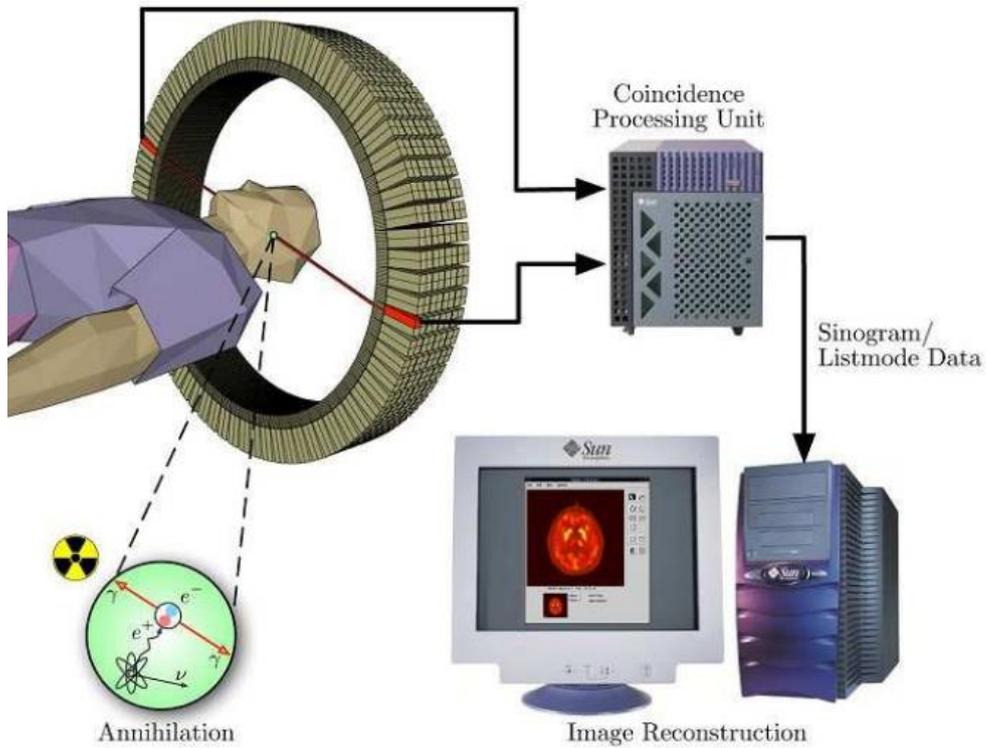
-Effet Compton : Le photon interagit avec un électron non ou faiblement lié à l'atome. Une partie du photon est transmise à l'électron sous forme d'énergie cinétique. Le photon est dévié selon un angle proportionnel à l'énergie transmise à l'électron.

-Effet photo-électrique : L'électron interagit avec un électron du cortège électronique d'un autre atome et son énergie est totalement absorbée. L'électron arraché à l'atome, qui devient ionisé, reviendra à son état stable après un réarrangement électronique et émission d'un photon de fluorescence ou d'un électron Auger.

- Création de paire : Ne concerne pas les réactions impliquées dans la tomoscintigraphie par émission de positon du fait de leurs faibles énergies.[3]

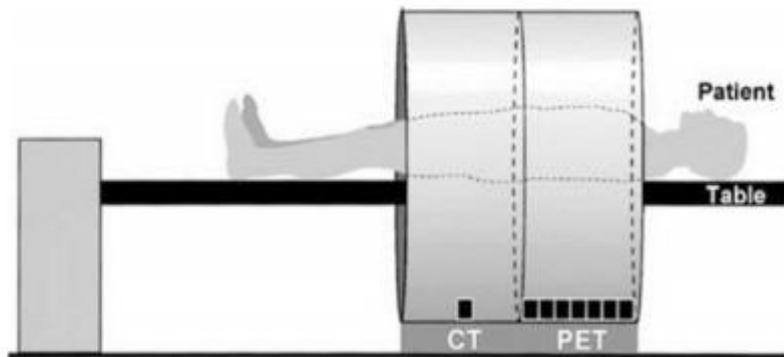
Ces deux paires de photons gamma détectés à l'extérieur du patient, déterminent le lieu de la réaction d'annihilation et permettent de construire l'image TEP. Pour cela il est nécessaire d'utiliser un appareillage spécial pour la détection des 2 photons émis en coïncidence, constitué de plusieurs détecteurs adaptés pour la détection dans une courte fenêtre des photons émis

Il existe de nombreuses configurations de détecteurs qui permettent de compter les photons d'annihilation. La géométrie la plus populaire est un anneau circulaire fixe de détecteurs discrets, chacun travaillant en coïncidence avec plusieurs détecteurs opposés. Ces détecteurs disposés en anneaux contiennent des cristaux scintillateurs de germanate de bismuth (BGO), ou d'orthosilicate de lutécium (LSO), ou encore d'orthosilicate de gadolinium (GSO). Les données sont ensuite converties en images 3D par des algorithmes itératifs, dont la résolution spatiale peut aller jusqu'à 2 mm, supérieure à celle des images conventionnelles des gammacaméras. Figure (2)



**Figure 2: Schéma du processus d'acquisition d'une TEP.[4]**

L'examen TEP est devenu systématiquement couplé à un scanner « TEP-SCAN » ou « PET-SCAN », ce qui permet de corriger l'atténuation qui affecte les images TEP natives et d'améliorer les performances de la TEP. Figure (3)



**Figure 3 : Illustration schématique d'un système TEP-TDM. [4]**

## II. Les traceurs utilisés en TEP. [5]

Les principaux radionucléides émetteurs de positons utilisés en TEP sont le fluor 18, 11C, 13N et 15O. Le fluor est un halogène qui peut facilement marquer certains composés biologiques. Alors que les isotopes de carbone, azote et oxygène constituent trois des quatre atomes fondamentaux de la matière vivante.

### 1. Les principaux radioéléments utilisés en TEP

Radionucléide	Période radioactive	Energie (kev)	Réaction nucléaire
$^{18}\text{F}$	109 min	511	$^{18}\text{O} (p,n) ^{18}\text{F}$ $^{20}\text{Ne} (d, \alpha) ^{18}\text{F}$
$^{11}\text{C}$	20 min	511	$^{14}\text{N} (p, \alpha) ^{11}\text{C}$ $^{12}\text{C} (p, d) ^{11}\text{C}$
$^{13}\text{N}$	10 min	511	$^{12}\text{C} (d, n) ^{13}\text{N}$ $^{16}\text{O} (p, \alpha) ^{13}\text{N}$
$^{15}\text{O}$	2 min	511	$^{15}\text{N} (p, n) ^{15}\text{O}$

### 2. Les principaux traceurs utilisés en TEP et leurs applications

Le [ $^{18}\text{F}$ ] -**FDG** (fluoro-déoxyglucose) : Analogue de glucose, très utilisé en oncologie. Mais aussi utilisé en neurologie et en cardiologie.

Le [ $^{18}\text{F}$ ]-**choline** : Utilisé pour la détection des cancers de la prostate, ainsi dans le cas des cancers primitifs de foie. Il est très utile dans la détection des adénomes parathyroïdiens.

La [ $^{18}\text{F}$ ] -**FDOPA** (fluoro-dihydroxyphénylalanine) : Est un analogue de la Dopa. Utilisé en oncologie, dans diagnostic de tumeurs neuroendocrines digestives. Et dans les maladies de dégénérescences cérébrales comme le Parkinson.

Le [ $^{18}\text{F}$ ] **NaF** ( fluorure de sodium ) : Utilisé particulièrement dans les tumeurs et métastases osseuses.

La [11C] **méthionine** : est un médicament radiopharmaceutique, qui indique la synthèse protéique. Utilisé dans l'évaluation de l'efficacité des chimiothérapies sur des tumeurs cérébrales.

L'ammoniac [13N] **NH<sub>3</sub>** : Utilisé en cardiologie, dans l'évaluation de la perfusion myocardique.

L'eau [15O] **H<sub>2</sub>O** : est un radiopharmaceutique particulièrement utilisé en neurologie. En permettant l'appréciation de la perfusion sanguine, ou encore la réponse hémodynamique.

## 2.1. Cas du FDG

### 2.1.1. Propriétés physicochimiques et biologiques du FDG.

Le fluorodésoxyglucose (FDG) est le principal traceur utilisé dans la TEP, il est désormais considéré le factotum de la TEP.

C'est un analogue de glucose qui résulte du marquage d'une molécule de D glucose par un atome radioactif le F18. C'est la radioactivité de cet atome de fluor qui permet sa détection par les caméras TEP.

Le FDG s'accumule dans les tissus ou les organes cibles en fonction des caractéristiques du vecteur qui est le glucose par exemple les tissus tumoraux et inflammatoires. Tandis que le radio-isotope émet un positon en fonction de sa période physique spécifique d'environ 2H. [6]

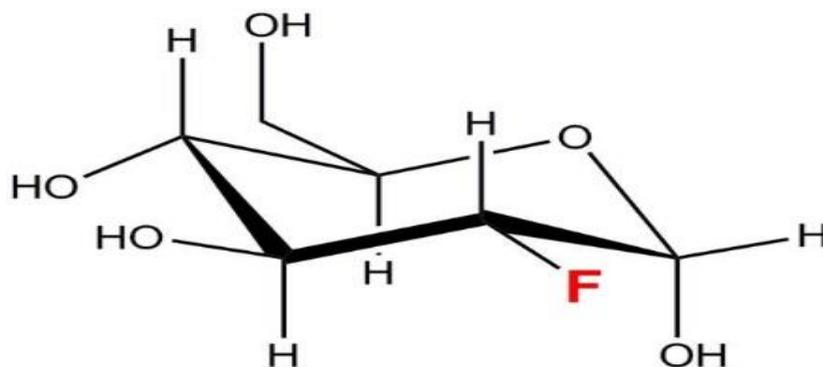
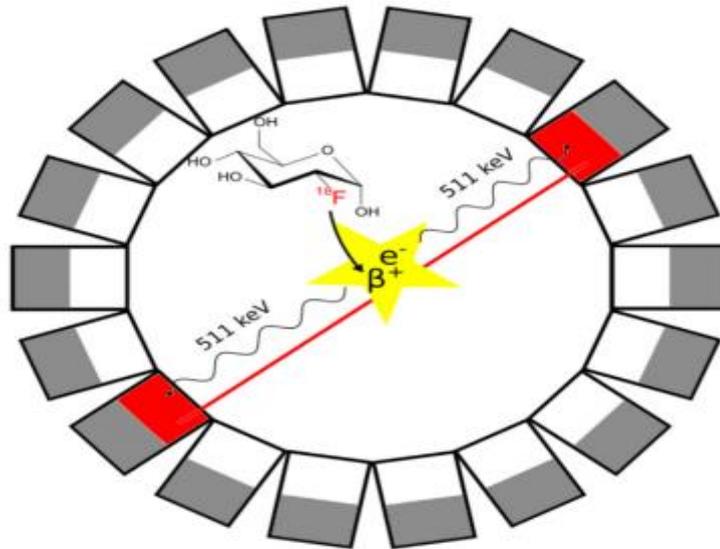


Figure 4: Le fluorodésoxyglucose [6]



**Figure 5: Schéma de la tomographie par émission de positons avec une molécule de  $^{18}\text{F}$ -FDG émettant un positon avec émission de deux photons gammas de 511 keV antiparallèles lors de l'annihilation avec un électron. Ces photons de 511 keV sont détectés par deux scintillateurs opposés avec création d'une ligne de réponse entre ces deux détecteurs. [6]**

Le  $^{18}\text{F}$  – FDG , 2 –[  $^{18}\text{F}$  ] fluoro – 2 – désoxy – D – glucose est le plus utilisé des médicaments radiopharmaceutiques émetteurs de positons, c'est un analogue métabolique du glucose dont le groupement hydroxyle en position 2 est remplacé par un atome de fluor .

L'isotope 18 du fluor est l'émetteur de positon de choix de la TEP du fait de plusieurs caractéristiques, il est de petite taille et peut remplacer d'autres atomes d'une molécule ( H ou OH ) sans modifier radicalement ses propriétés biologiques.[7]

Il a une période radioactive de 110 minutes, et une activité massique  $3,52 \times 10^{18}$  Bq/ g. Le fluor se désintègre principalement à 97% par émission  $\beta$ , du fait de sa faible énergie moyenne de désintégration (=511 Kev), et son court parcours linéaire moyen qui permet une imagerie de haute résolution.

Selon la commission internationale de la protection radiologique (CIPR) le fluor sous la forme FDG se distribue dans le cœur (4%), le cerveau (8%), le foie (5%), les poumons (3%) dans lesquels la rétention est permanente et pour les 80% restant dans les autres organes et tissus.

25% de l'activité infectée est excrétée par voie urinaire selon des périodes biologiques de 12 minutes (25%) et de 1.5 h (75 %).[8]

Lors de ce type de désintégration, un proton du  $^{18}\text{F}$  est transformé en neutron avec émission d'un neutrino et d'une particule  $\beta^+$ . L'atome résultant est le  $^{18}\text{O}$ . (Schéma 1)



**Schéma 1 : Désintégration radioactive du fluor-18.[8]**

### 2.1.2. Radiosynthèse du FDG.

La biosynthèse englobe la production d'isotope émetteur de positon par un cyclotron biomédical et la synthèse d'une molécule biologique et son marquage par un atome émetteur de positon.

La synthèse du radiotracer est accordée aux radiochimistes, elle suscite la proximité d'un cyclotron qui permet la synthèse d'un isotope radioactif.

Dans un automate dédié au sein d'une structure académique ou industrielle spécialisée en radiochimie TEP, une réaction de radiomarquage est réalisée qui permet l'incorporation de l'isotope à une molécule dite « précurseur ». [9]

#### 2.1.2.1 Production du $^{18}\text{F}$ radioactif

Jusqu'à aujourd'hui, les cyclotrons médicaux classiques produisent le fluor 18 sous deux formes chimiques électrophile et nucléophile. C'est en fonction de la cible et de la particule incidente mise en œuvre au sein du cyclotron. Figure (6)

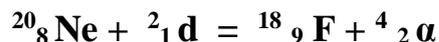
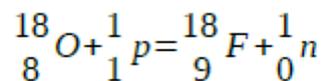
Radionucléide	Cible	Projectile	Réaction de production
$^{18}\text{F}$	Ne	deuton	${}^{20}_{10}\text{Ne} ({}^2_1\text{d}, {}^4_2\alpha) {}^{18}_9\text{F}$
	$\text{H}_2\text{O}^{18}$	proton	${}^{18}_8\text{O} ({}^1_1\text{p}, {}^1_0\text{n}) {}^{18}_9\text{F}$

**Figure 6: Réaction de production du radionucléide  $^{18}\text{F}$ . la thèse Étude et construction d'un tomographe TEP/TDM pour petits animaux, combinant modules phoswich à scintillateurs et détecteur à pixels hybrides [9]**

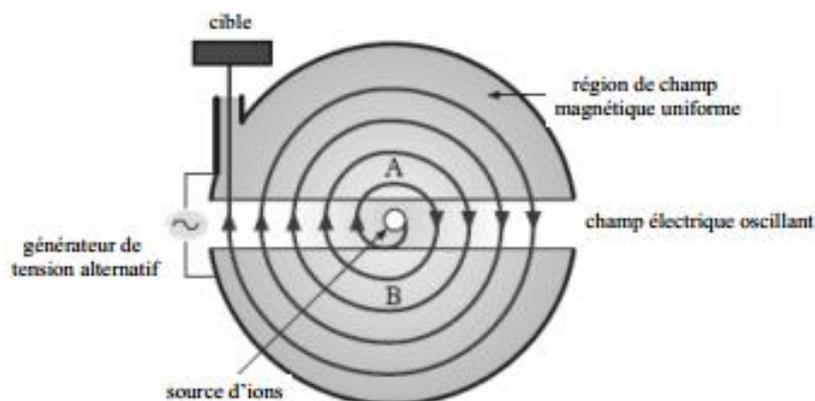
Le fluor 18 est le radionucléide le plus utilisé en TEP, il permet de marquer le D-glucose pour produire le [18F]-FDG qui présente 90% des radiopharmaceutiques utilisés en TEP.

Le radionucléide 18F est produit sur des accélérateurs de type cyclotron par des réactions nucléaires qui utilisent des projectiles chargés (bombardement de protons de 16 à 18 MeV ou de deutons de 8 à 9 MeV), les énergies et les intensités nécessaires pour la production des isotopes à usages médicale restent faibles par rapport aux besoin de physique des hautes énergies. Cela permet d'avoir des cyclotrons de taille limite spécifiquement dédiés à la médecine nucléaire.

Production de 18 F dans le cyclotron par irradiation de néon 20 par des deutérons ou de 18 O2 par des protons. [10]



La réaction nucléaire a lieu dans un cyclotron. Cet accélérateur permet d'accélérer des particules pour les projeter en un faisceau sur des noyaux cibles et ainsi produire des radioisotopes. Ces particules chargées placées dans un champ magnétique au centre d'une enceinte, suivent une trajectoire en forme de spirale depuis le centre du cyclotron jusqu'à ses bord. Et sont accélérées par un champ électrique alternatif à des énergies de quelques MeV à une trentaine de MeV. Dès que la particule chargée atteint une énergie suffisante, elle est projetée contre une cible (18O ou 20Ne) pour former le radionucléide 18F. [11]



**Figure 7: La réaction nucléaire a lieu dans un cyclotron. [12]**

Le cyclotron est localisé dans une pièce protégée, entourée de murs de béton d'au moins deux mètres d'épaisseur afin de confiner la radioactivité. L'accès à la pièce est contrôlé par un mécanisme automatisé qui permet l'ouverture de la porte lorsque le niveau de radioactivité est acceptable.[14]

La première radiosynthèse du [18F] FDG a été développée en 1978 par Ido et al, elle fait intervenir l'addition électrophile du fluor-18 moléculaire [18F]F<sub>2</sub> sur la liaison double du (D)-3,4,6-tri-Oacétylglucal. Cependant avec cette méthode y'aura la formation de 20 % d'un mélange de 2- désoxy-2-[18F] fluoro-mannose ([18F]FDM) et de sa version non marquée au fluor-18. Cette méthode dure 2H et donne un rendement très faible à seulement 8% (EOS: End of synthesis ). A cela s'ajoute que la substitution électrophile est peu utilisée aujourd'hui, car génère une activité spécifique très basse et la réaction est très peu régiosélective.[13]

Grâce à ces limitations, de nouvelles méthodes ont vu le jour, il s'agit de méthodes plus sélectives, donnant de meilleurs rendements. Avec la méthode actuelle, mise au point initialement par Hamacher et al : la fluoration nucléophile qui utilise le 18F sous forme de fluorure (18F<sup>-</sup>) obtenu tel quel dans le cyclotron grâce à l'irradiation de protons sur une cible d'eau lourde [H<sub>2</sub>O(O<sup>18</sup>)].

En effet il s'agit de l'irradiation par des protons de 16 MeV à 20 µA pendant au moins une heure et permet la production d'au moins 37 GBq (1 Ci) de fluor 18.

En plus de la formation du  $^{18}\text{F}$ , il y'aura formation d'autres impuretés radionucléidiques suite à des transformations simultanées. Pour cette raison il y'a un emploi de matière cible enrichie, dans laquelle l'abondance du nucléide cible a été artificiellement accrue.

Cela permet l'amélioration du rendement de production et de la pureté du radionucléide souhaité.



**Photo 1 : un cyclotron biomédical. [14]**

Ils peuvent être facilement installés, par exemple à proximité d'un service de médecine nucléaire. Certains possèdent leur propre blindage, alors que d'autres sont placés à l'intérieur d'une casemate.

### **2.1.2.2 La radiosynthèse:[10][13]**

Après avoir obtenu le ( $^{18}\text{F}$ ) il est séparé de l'eau lourde dans le module de synthèse en utilisant une résine échangeuse d'anions sous forme de cartouche SepPak pour laisser le fluorure dans un état anhydre qui le rende réactif, pour le dissoudre dans ce milieu on utilise le Kryptofix® K2.2.2.

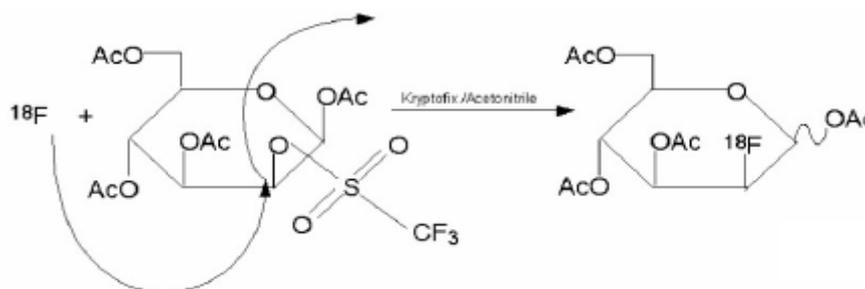
Ce module de synthèse de chimie complètement automatisé comporte une cassette pré – remplie composée de tous les éléments nécessaires à la synthèse. Il se trouve dans un isolateur blindé, c'est-à-dire entouré de plomb.

Le milieu de réaction le plus fréquemment utilisé est l'acétonitrile, on ajoute le précurseur, puis on chauffe à 80°C pendant 10 minutes.

L'acétonitrile permet un séchage parfait, du fait qu'il forme une mixture azéotropique avec l'eau enrichie

Le précurseur doit avoir un groupe partant dont le plus courant est le triflate, à l'endroit où sera introduit le 18 F. La substitution peut être suivie de l'hydrolyse des groupes protecteurs.[14]

La méthode consiste à faire réagir le 1,2,4,6-tétra-O-acétyl-2-trifluorométhanesulfonyl-β-Dmannopyranose avec K[18F]F en présence de Kryptofix® K2.2.2 dans l'acétonitrile à environ 80°C pendant 5 minutes puis de déprotéger les groupements hydroxyles en présence d'acide chlorhydrique.



**Figure 8: 1ère étape de la synthèse : Substitution Nucléophile. [22]**

Le 18F attaque le mannose triflate au niveau de la position 2, c'est la réaction de substitution nucléophile. Elle permet d'obtenir le 18F-FDG protégé.

Un passage sur une micro colonne de chromatographie (C18) permettra de séparer le sucre fluore protégé du milieu réactionnel. La déprotection de tous les hydroxyles se fait grâce à la soude NaOH ou de l'acide hycrochloridrique.

Après hydrolyse, la purification du produit final 18F-FDG peut être réalisée par plusieurs passages sur des colonnes échangeuses d'ions. Les molécules non déprotégées ou partiellement déprotégées resteront sur la colonne de chromatographie et le FDG sera transféré dans le flacon de réception. Pour réguler le pH de la solution, une solution tampon peut être ajoutée.

La radiosynthèse et la purification sont terminées en 5 minutes, et permettent d'obtenir exclusivement le  $[^{18}\text{F}]$  FDG avec un excellent rendement radiochimique de 44% (EOS) soit un rendement corrigé de 60%.

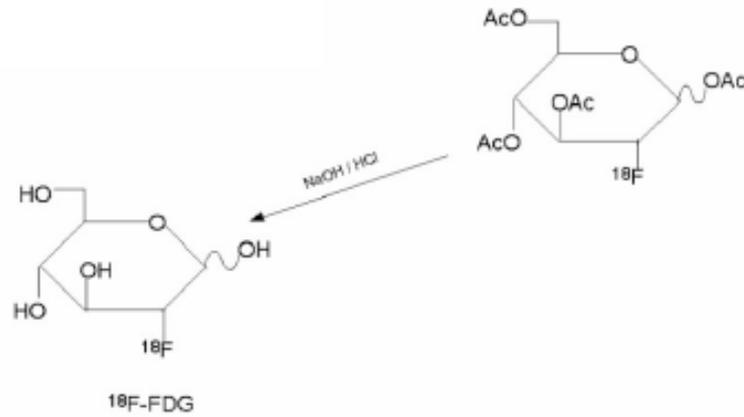


Figure 9: 2eme étape de la synthèse :l'Hydrolyse. [22]

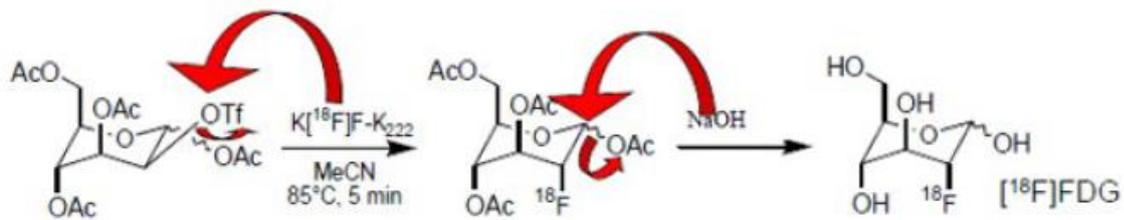


Figure 10: Radiosynthèse du  $[^{18}\text{F}]$ FDG selon la voie nucléophile. [22]



Photo 2 : un automate de synthèse du  $[^{18}\text{F}]$ FDG. [23]

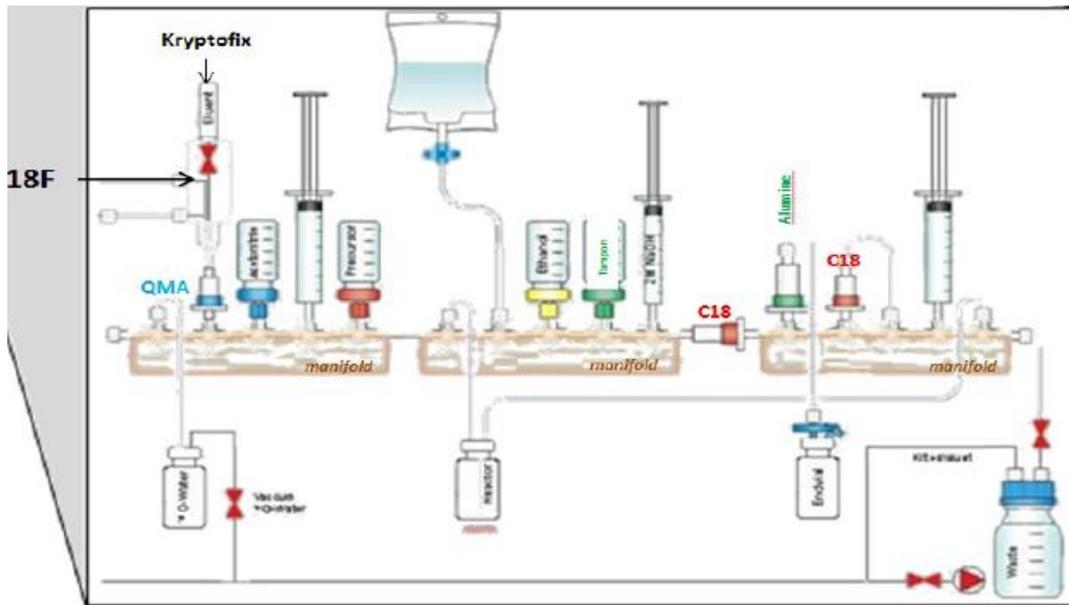


Figure 11: une cassette de synthèse de FDG commercialisée par ABX sur un module de synthèse. [22]



Bombardement de noyaux stables par des protons ou des deutérons

émetteur de positons

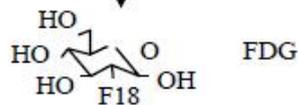


Schéma 2: la production des émetteurs de positons. [15]

### **2.1.3. Contrôle-qualité**

Le besoin croissant du  $^{18}\text{F}$ -FDG exige un rendement élevé et des temps de synthèse courts, suivi d'un contrôle de qualité rapide avant son injection. Le  $^{18}\text{F}$ FDG doit répondre à certaines exigences de qualité définies par diverses pharmacopées, notamment US, BP, EP, ces exigences diffèrent d'une référence à l'autre.

Le contrôle qualité du  $^{18}\text{F}$  FDG est réalisé sur la base de la monographie à la pharmacopée européenne. Il s'agit d'une étape primordiale pour la libération du lot.

Après chaque radiosynthèse du  $^{18}\text{F}$ FDG, un ensemble de paramètres physicochimiques et biologiques sont vérifiés conformément aux monographies de la pharmacopée européenne.

Il s'agit du contrôle qualité du produit fini consistant à s'assurer de la qualité requise telle que précisée dans la monographie de la pharmacopée européenne ou américaine, tels que :

Le pH, l'aspect de la solution, l'activité volumique, la pureté chimique, la pureté radiochimique, et l'identification radionucléidique ou isotopique, qui représentent les principaux paramètres libératoires.

Alors que le contrôle des solvants résiduels (éthanol, acétonitrile), la stérilité et la recherche des endotoxines sont des contrôles biologiques contrôlés à posteriori après libération du produit car la courte période ou la demi-vie ne permet pas d'atteindre ces résultats.[12] [13]

#### **2.1.3.1 Contrôles galéniques**

- **Aspect**

Solution limpide, incolore ou légèrement jaunâtre.

- **Limpidité**

Vérifiée par un examen visuel sur fond blanc ou par comparaison à un témoin ou à une gamme d'étalon. Toutefois les particules en suspension peuvent être détectées par des appareils automatiques en utilisant des principes électroniques ou photoélectriques.

### 2.1.3.2 Contrôles physiques

#### 1-Identification isotopique = Pureté radionucléidique.

Effectuée par la mesure de la période physique (courbe de décroissance radioactive), ou par la détermination de la nature et de l'énergie des rayonnements émis (courbe d'atténuation dans l'aluminium pour les rayonnements bêta, spectrométrie pour les rayonnements gamma).

##### a- Calcul de la période physique (courbe de décroissance radioactive):

Le calcul permet l'identification du radionucléide, le  $^{18}\text{F}$  a une période de 109,8 minutes. Il est réalisé grâce à un activimètre, qui détecte les particules et permet la mesure de l'activité des rayonnements. En réalisant au moins 3 mesures de l'activité d'un échantillon dans les mêmes conditions géométriques et sur une durée appropriée.

Ce contrôle de qualité est réalisé avec une source étalon certifiée : source de césium -137 de longue durée de vie et émetteur des photons de 662 KeV et qui serve comme un test de conformité réalisé avant l'utilisation de l'activimètre. La mesure de la période est possible si le test est conforme, elle se calcule grâce à des mesures toutes les minutes pendant 20 minutes à l'aide d'un algorithme. Elle doit se trouver entre 105 et 115 min.

##### b- La détermination de la nature et de l'énergie des rayonnements émis (courbe d'atténuation dans l'aluminium pour les rayonnements bêta, spectrométrie pour les rayonnements gamma).

\* Spectrométrie gamma :

La nature et l'énergie des rayonnements  $\gamma$  émis sont déterminés par spectrométrie. L'énergie des rayonnements émis par les émetteurs de positons est de 511 KeV.

Cependant la pureté nucléidique de la solution peut être contrôlée, si seulement le test de conformité réalisé grâce à la source de césium, avant l'utilisation de l'appareil est conforme.

Pour cela quelques microlitres de solution finale sont placés devant un spectrophotomètre gamma calibré (NaI).

Afin de confirmer que le radionucléide présent est le  $^{18}\text{F}$ , un pic à  $511 \text{ keV} \pm 5\%$  (485 – 537 keV) correspondant à l'énergie des photons gamma doit être observé. Aussi un autre spectre

gamma est effectué, après la décroissance d'au moins 24 heures pour assurer la décroissance du  $^{18}\text{F}$ . Durant cet essai le fluor – 18 et les impuretés radionucléidiques dites de « longue période » sont quantifiés.

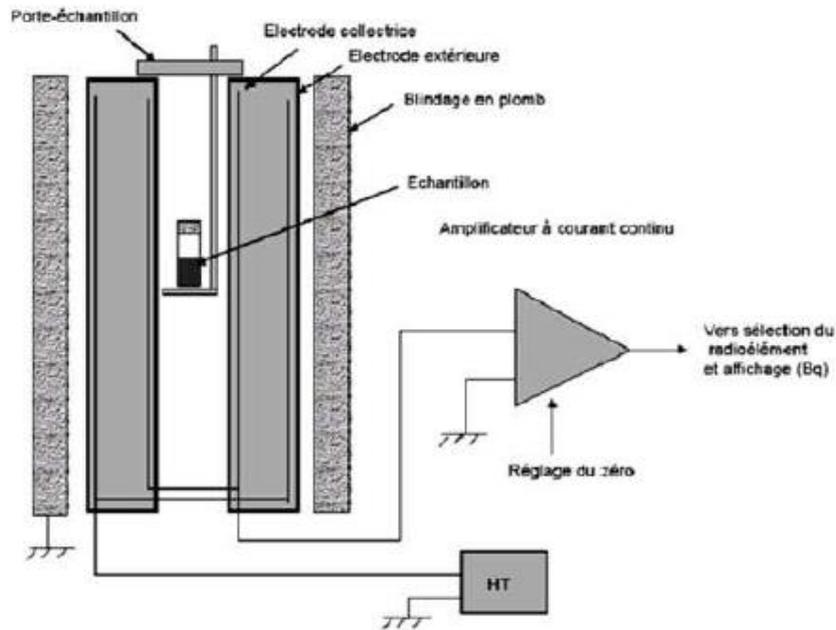
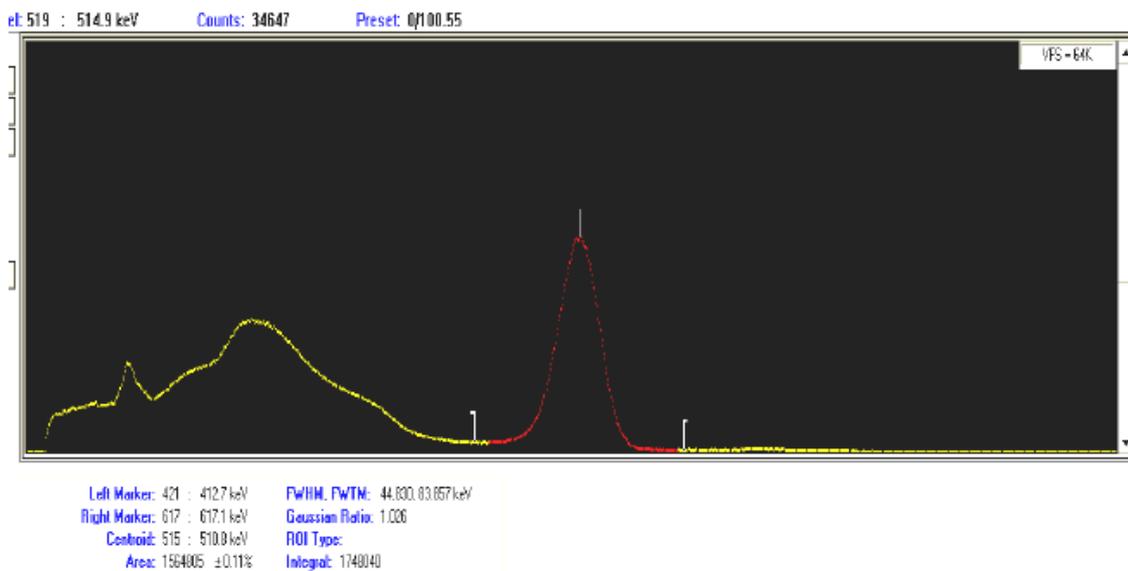


Figure 12: Coupe schématique longitudinale d'un activimètre. [21]



Photo 3 : Exemple d'appareil qui permet la mesure des rayonnements gamma.[22]



**Figure 13: Pic énergétique d'un test d'efficacité par du Cs137 (CYCLOPHARMA). [21]**

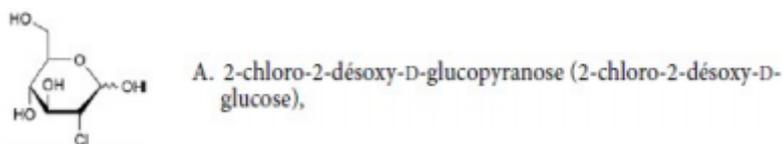
### 2.1.3.3 Contrôles chimiques : [21] [22]

- **Pureté chimique**

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

#### **a-Réalisation d'une chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC).**

Au cours de la synthèse il peut y avoir formation d'une impureté A décrite dans la monographie du FDG .Il s'agit du chlorodésoxyglucose (CIDG), c'est une molécule ayant une structure chimique semblable à FDG, non radioactive mais toxique pour l'organisme. La chromatographie en phase liquide à haute performance sert à mesurer sa présence.



**Figure 14: Impureté A du fluorodésoxyglucose. [22]**

Toutefois trois solutions témoins sont utilisées pour vérifier la conformité du système avant l'utilisation de l'appareil. Il s'agit d'une solution de 2-fluoro-2-desoxy-D-glucose FDG (a), une solution de 2-chloro-2- desoxy-D-glucose CIDG (b) et une solution de 2-fluoro-2-desoxy-D-mannose mélangé avec la solution (a), c'est la solution FDG/FDM (c).

La conformité du système est approuvée si seulement avec la solution témoin :

- La résolution entre les 2 pics est supérieure ou égale entre les 1.5 (FDG/FDM).
- Le rapport signal/bruit soit au minimum de 10 pour le pic du FDG.

Les rétentions relatives par rapport FDG sont : environ 0.9 pour le FDM et environ 1.1 CIDG.

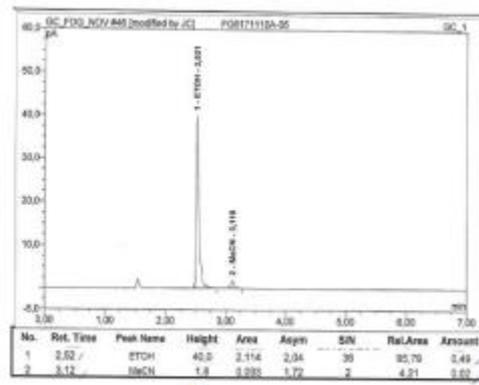
L'essai peut être effectué. Après réalisation de ce test et s'il est conforme.

- FDG : Temps de rétention similaire à celui du témoin (en min) et quantification en g/L  $\leq 0.05$  g/L.
- CIDG : Temps de rétention similaire à celui du témoin (en min) et quantification en g/L  $\leq 0.05$  g/L.

#### **b-Mesure des solvants résiduels en CPG.**

L'acétonitrile et l'éthanol sont deux solvants résiduels de la synthèse recherchés par une méthode de chromatographie gazeuse. Aussi d'autres solvants à éviter comme les produits de nettoyage peuvent être retrouvés. Cette méthode est détaillée dans la monographie « Identification et contrôle des solvants résiduels » (20424) de la Pharmacopée Européenne.

L'essai est à réaliser après la vérification du système. A cet égard des solutions d'éthanol et d'OH à 5 g/L et d'acétonitrile MeCN à 0.41 g/L sont injectées et leurs temps de rétention est reporté. La solution de FDG est injectée dès que ces tests sont conformes. Le temps de rétention et la quantité de ces 2 solvants sont calculés. Les spécifications sont: éthanol  $\leq 5,00$  g/L et acétonitrile  $\leq 0,41$  g/L.

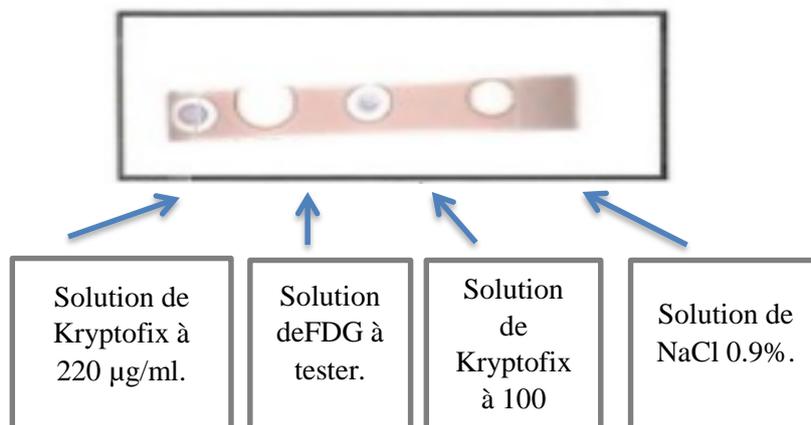


**Figure 15: Exemple de Chromatogramme pour la recherche des solvants résiduels.[22]**

### c-Test au kryptofix :

C'est un test décrit dans la Pharmacopée Européenne comme l'essai des tâches, ayant comme but la recherche des traces de Kryptofix dans la solution à examiner (impureté B dans la monographie 1325 de la PE). Néanmoins, Il consiste à comparer des dépôts de 2.5 µL de solution à examiner et solutions témoins sur une plaque au gel de silice pour Chromatographie en Couche Mince.

Solution (a) : eau / Solution (b) : impureté B et eau. Plusieurs dépôts sont effectués et l'essai est conforme quand la tâche n'est pas présente dans les solutions de kryptofix lors du dépôt de la solution de FDG.



**Figure 16: Essai des tâches [22]**

- **pH**

Il existe un intervalle de pH pour chaque radiopharmaceutique, dans lequel la stabilité du produit est optimale. Il doit être le plus proche du pH physiologique possible, car un pH inadéquat peut entraîner la formation d'espèces chimiques indésirables (hydroxydes insolubles...).

Alors l'essai est effectué sur la préparation non diluée dans la majorité des cas sauf indication contraire. En utilisant la méthode de potentiomètre ou bien une solution appropriée de réactif indicateur ou une bandelette, on peut déterminer valeur du pH.

Ce contrôle est à effectuer en dernier temps pour ne pas contaminer le produit fini vu le volume.

- **Pureté radiochimique : [20]**

La pureté radiochimique appelée aussi rendement de marquage est définie par le rapport, exprimé en pourcentage, de la radioactivité du radionucléide concerné, qui se trouve présent dans la source sous la forme chimique recherchée, à la radioactivité totale de ce même radionucléide présent dans la source.

Les impuretés radiochimiques qui peuvent être présentes ou apparaître dans les préparations de fluorodésoxyglucose sont le FDM (18F - fluorodoxymannose) et le 18F. Le 18F doit se trouver en majorité (à plus de 95 %) sous la forme chimique 18F-FDG.

Ils peuvent entraîner une irradiation non désirée du patient et des images de mauvaise qualité gênant l'interprétation des examens.

Les impuretés radiochimiques sont difficiles à mettre en évidence. Aussi, il n'existe pas une méthode universelle de contrôle de la pureté radiochimique, mais chaque préparation est considéré un cas particulier qui nécessite une ou des méthodes spécifiques (CCM, HPLC, électrophorèse, ultracentrifugation...) pour mettre en évidence une impureté particulière. Dans certains cas les techniques de référence peuvent être des techniques lourdes et/ou sophistiquées et sont alors complétées par des techniques plus faciles à mettre en œuvre. Comme les chromatographies sur couche mince ou de chromatographies sur colonne.

#### **2.1.3.4 Chromatographie sur couche mince (CCM).**

C'est une méthode de séparation qui repose sur les phénomènes d'adsorption : la phase mobile est (Acétonitrile ; eau purifiée 95/5) et la phase stationnaire est un gel de silice (d'environ 250 µm de diamètres).

Un test de conformité est réalisé avec une solution de référence de 30 mg de 1,2,3,4-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranose et 20 mg de glucose dissout dans de l'eau purifiée. Ensuite une tache de cette solution est déposée a 1 cm du bord d'une plaque de silice, qui sera ensuite plongée dans la phase mobile pour migration puis analysée au spectromètre. Le test est conforme si 2 taches sont visibles avec un rapport frontal à 0 et 0.8.

Le contrôle qualité de la pureté radiochimique permet de confirmer l'absence d'un produit radioactif parasite, notamment du fluor libre. Effectuée sur CCM et analysée à l'aide d'un analyseur linéaire de radioactivité, qui détecte la présence d'activité sur la plaque en fonction de la migration du produit. En effet ce test consiste à déposer une goutte de solution finale diluée sur une plaque de silice modifié sur aluminium, puis nous faisons migrer cette plaque dans un éluant éthanol/solution aqueuse comme décrit dans la pharmacopée européenne. Finalement nous analysons la plaque à l'aide de l'analyseur linéaire de radioactivité

La contamination par les impuretés doit être faible, avec au maximum 5% de la radioactivité <sup>18</sup>F-Fluor + dérivés acétylés doit se trouver dans une solution de <sup>18</sup>Ffludeoxyglucose.

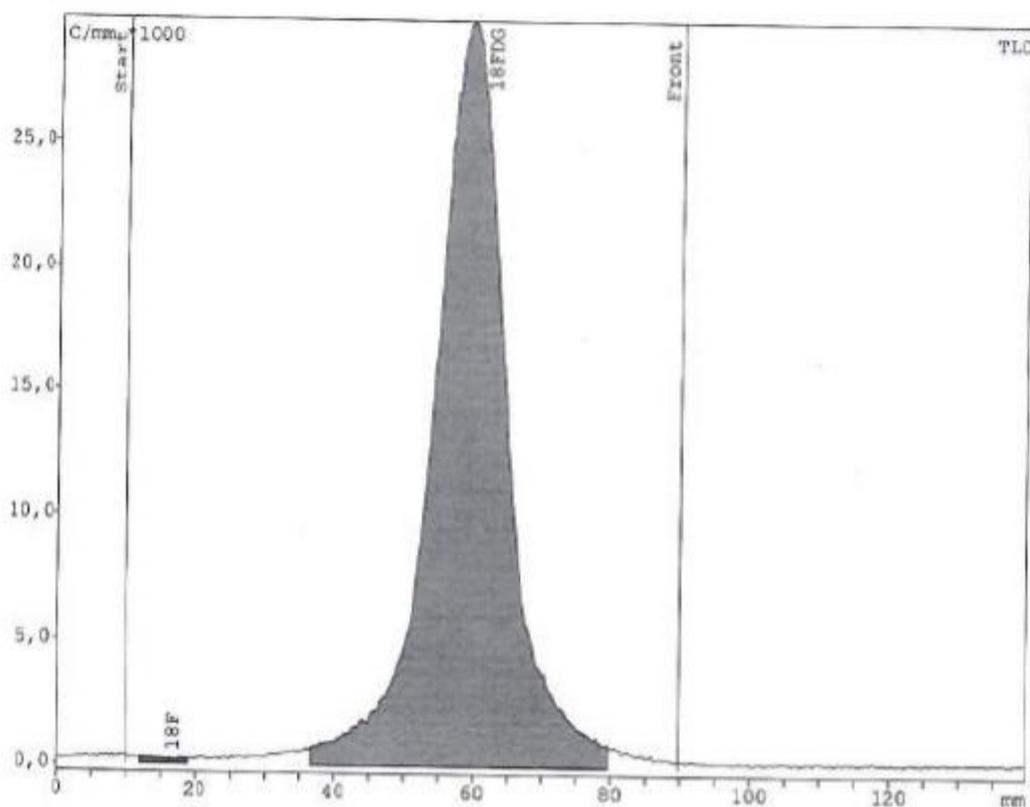


Figure 17: Exemple de résultat de Chromatographie sur Couche Mince.[22]

### 2.1.3.5 Réalisation d'une chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC).

C'est une technique de séparation analytique et/ou préparatrice de molécules présentes dans un mélange. Toutefois elle permet de déterminer la pureté radiochimique en faisant appel à un équipement standard complété d'une détection radioactive.

Ainsi l'efficacité des séparations est améliorée par l'utilisation de la haute pression, aussi les temps d'analyse sont fortement réduits.

Au cours de la synthèse, il peut y avoir une impureté radioactive, il s'agit du  $^{18}\text{FDM}$  (fluorodesoxymannose). La présence de cette molécule et des dérivés fluorés potentiellement synthétisés ou du  $^{18}\text{F}$  libre est contrôlée par la HPLC.

L'échantillon à analyser est poussé par un liquide dans une colonne remplie d'une phase stationnaire et les différents composés sont détectés grâce à un détecteur de radioactivité. Le détecteur de radioactivité le plus utilisé est le NaI qui est un détecteur à scintillation de formes diverses. Il détecte les ionisations et aussi les excitations produites par les rayonnements dans le matériau détecteur.

Le temps de rétention relatif par rapport au 2-[18F]fluoro-2-desoxy-D-glucose : 2-[18F]fluoro-2-desoxy-D-mannose = environ 0,9

Pour que le produit soit conforme il faut qu'il respecte ces critères :

□ **18FDG :**

- temps de rétention similaire à celui du témoin (en min)
- surface relative du pic (FDG + FDM  $\geq$  95,0 % de la radioactivité totale)

□ **18FDM :**

- Temps de rétention similaire à celui du témoin (en min)
- Surface relative du pic ( $\leq$  10 % de la radioactivité totale)

La Pharmacopée Européenne exige pour la conformité de ce test qu'au moins 95% de la radioactivité soit due au 18F-FDG et 18F-FDM.

### **2.1.3.6 Contrôles biologiques : [18] [19].**

- **Stérilité**

L'essai de stérilité n'est pas requis pour la libération du 18F-FDG, en effet il ne peut pas être débuté avant la libération du lot des médicaments radiopharmaceutiques.

IL présente des difficultés particulières du fait la demi-vie courte de certains radionucléides, qui n'est pas compatible avec la durée du test de stérilité préconisé par la pharmacopée. Aussi de la taille réduite des lots et les risques d'irradiation. A cause de la très petite taille du lot, un seul échantillon est destiné à l'essai de stérilité.

- **Apyrogénicité**

Cet essai permet la recherche d'endotoxine, c'est le test LAL.

Le niveau d'endotoxines bactériennes est testé en pratiquant la technique de gel-caillot, elle utilise un lysat d'amœbocytes de limule.

IL repose sur l'observation de la formation d'un gel au fond de tubes ou l'on met en contact une solution à analyser et le réactif LAL durant 1h à 37°C. Il s'agit d'une réaction enzymatique. Il ne faut pas oublier de faire un témoin positif (qu'on charge en endotoxines) et un témoin négatif (eau seule).

La valeur maximale n'induisant pas de réaction pyrogène est de 5 UI d'endotoxines par kilo et par heure par voie IV.

Il existe d'autres techniques pour l'essai des endotoxines tel que la spectrophotométrie.

#### **2.1.4. Mécanisme d'action : [22,24]**

Pour chaque médicament radiopharmaceutique, il existe un mécanisme d'action différent avec un ciblage moléculaire propre au vecteur utilisé.

Le 18F-FDG permet d'obtenir des images sur le métabolisme et le fonctionnement de l'organe. Il s'agit d'un analogue du glucose qui permet de suivre et visualiser le métabolisme du glucose.

En effet le FDG pénètre dans la cellule par diffusion facilitée grâce aux transporteurs GLUT. Ensuite, il subit une phosphorylation en position 6 par une hexokinase en 18F-FDG-6P, qui l'empêchera de ressortir de la cellule. Celui-ci n'est ni métabolisé, ni déphosphorylé, il reste bloqué dans la cellule et s'y accumule. Cette accumulation permet aux cellules de devenir radioactives et d'émettre des rayonnements détectables par les caméras TEP.

Au cours du métabolisme pathologique, il y'a une surexpression des transporteurs membranaires du glucose surtout GLUT 1 et une augmentation de l'activité hexokinase. Cet emballement du métabolisme se traduit par une hyperconsommation du glucose par les cellules cancéreuses qui accumulent le glucose à un rythme plus élevé que les cellules normales du corps. Schéma 1

Pour bien préciser l'organe dans lequel les cellules consomment beaucoup de glucose, il est possible de coupler la caméra TEP avec un scanner, ce qui permet d'avoir une image de fusion.

Le F18- FDG s'accumule naturellement dans différents tissus : le cerveau (substance grise), les reins et la vessie à cause de l'élimination urinaire du radiotraceur. Aussi avec une

concentration plus modérée dans le foie et l'intestin. Il existe parallèlement une accumulation dans les muscles striés et lisses, les glandes lacrymales, le nasopharynx ou encore la moelle hématopoïétique. En fonction de l'état métabolique du patient, il y'a une fixation variable dans le myocarde. Figure 18

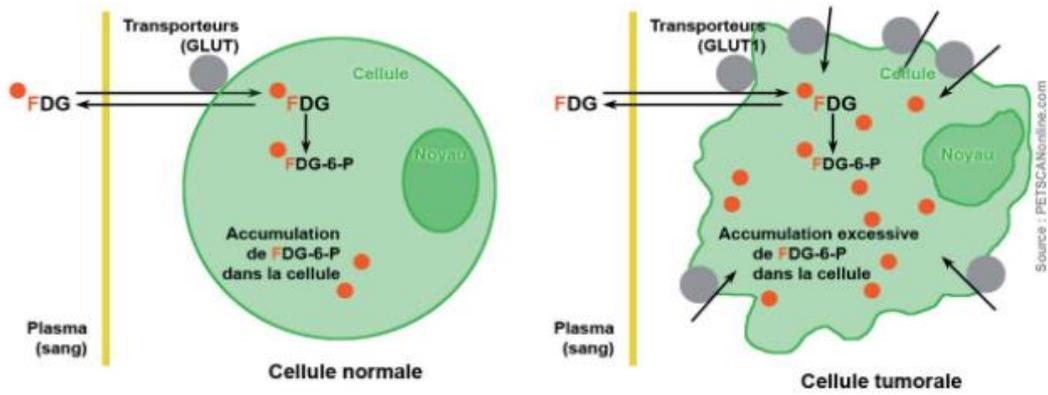


Schéma 1: du métabolisme du FDG. [25]

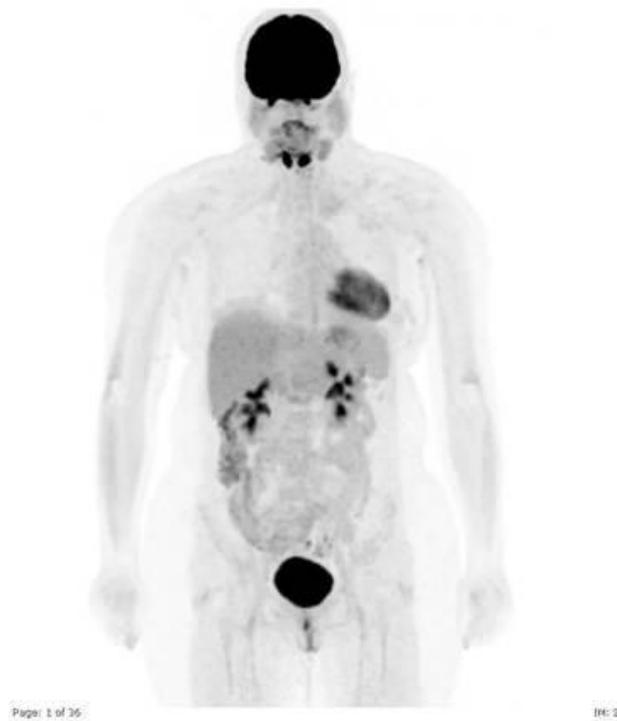


Figure 18: Biodistribution normale du F18-FDG , caméra TEP –CT .[26]

### **2.1.5. Indications : [27,28,29]**

La liste des indications de la TEP au 18F-FDG est évolutive, puisque les études se poursuivent dans de nombreuses autres indications. Néanmoins, il y'a des indications où l'utilité clinique a été bien démontrée.

Le fluorodésoxyglucose (<sup>18</sup>F) est médicament radiopharmaceutique à usage diagnostique uniquement. IL est destiné à la tomographie par émission de positons (TEP) chez l'adulte et la population pédiatrique.

#### **\*En Oncologie**

Le FDG possède une forte sensibilité de détection des lésions cancéreuses avides à FDG, en conséquence les indications de la TEP à FDG sont nombreuses et en augmentation croissante chaque année.

Le FDG (TEP) peut être utilisé à différentes étapes de la maladie. Il peut intervenir dans le diagnostic précoce, comme le cas du nodule pulmonaire, où il permet la caractérisation et la différenciation entre cancer et nodule bénigne. Dans ce même cas, il permet de caractériser une masse pancréatique. Ainsi il aide à la recherche d'un cancer d'origine inconnue.

Il a démontré son importance dans les cas de suspicion de récidives où il a permis de confirmer la récidive comme le cas du gliome à un stade avancé, cancer des voies aérodigestives supérieures et le cancer de la thyroïde.

Le FDG est aussi utile pour guider la biopsie d'une lésion suspectée. A cela s'ajoute le rôle très important de l'évaluation de la réponse en cours et en fin de traitement.

Le rôle de la TEP à FDG est bien démontré dans le cancer primitif du poumon, le cancer de sein, le carcinome du pancréas, et le lymphome malin.

#### **\*En cardiologie**

Le FDG permet de mettre en évidence le métabolisme du glucose par le cœur. Alors la cible diagnostique est le tissu myocardique qui consomme le glucose mais hypoperfusé.

Ainsi il permet l'évaluation de la viabilité d'un territoire du muscle cardiaque dans le but de réaliser une revascularisation.

### **\*En neurologie**

La TEP au FDG est un biomarqueur valide du métabolisme général cérébral. Sa fixation est étroitement liée au taux de la protéine synaptophysine, présente dans les vésicules synaptiques.

Elle permet d'observer des anomalies qui reflètent les conséquences des mécanismes de dégénérescence neuronale.

La TEP permet de localiser les foyers épileptogènes lors de l'évaluation préchirurgicale d'une épilepsie temporale partielle.

A cela s'ajoute le rôle très important de la TEP à FDG dans la détection de la maladie d'Alzheimer chez les patients présentant un risque élevé d'être atteints.

Et dans le diagnostic entre maladie d'Alzheimer, démence fronto-temporale et démence à corps de Lewy ou pour confirmer l'absence d'un dysfonctionnement cérébral

### **\*En maladies infectieuses ou inflammatoires**

Durant les processus actifs de maladies infectieuses et inflammatoires. Les leucocytes présentent un besoin glucidique accru, elles sont capables d'une surexpression de protéines membranaires (transporteurs de glucose : GLUT 1 et GLUT 3), permettant une augmentation de l'absorption cellulaire et une accumulation du <sup>18</sup>FDG à l'intérieur de ces cellules.

Les indications suivantes pour les maladies infectieuses ou inflammatoires sont suffisamment documentées.

La TEP à FDG permet de guider le diagnostic en cas de fièvre d'origine inconnue, en localisant les foyers anormaux. Aussi de diagnostiquer l'infection en cas d'infection chronique de l'os ou des structures adjacentes comme l'ostéomyélite et la spondylite.

Autres rôles sont démontrés dans la Détection de l'extension de l'inflammation en cas de sarcoïdose, maladie inflammatoire de l'intestin et de vascularite impliquant les gros vaisseaux

### **2.1.6. Stadification et suivi thérapeutique**

Selon le type du cancer et de la performance des autres examens d'imagerie disponibles, la TEP peut être utilisée pour intervenir à différentes étapes de la maladie.

Elle peut être utilisée dans la stadification initiale du bilan d'extension des patients à risque élevé d'atteinte ganglionnaire et surtout de métastases à distance.

Comme elle peut être utile dans la restadification dans les cas de suspicion de récurrence, qu'il s'agisse d'une suspicion clinique, biologique liée à une élévation de marqueur, ou devant une anomalie identifiée par un autre examen radiologique.

A cela s'ajoute sa place dans la recherche du cancer primitif devant une métastase d'origine inconnue.

Elle a également pris une place importante dans l'aide à la planification de la radiothérapie externe à travers une meilleure délimitation du volume cible.

Ainsi la TEP à FDG a un rôle très important dans l'évaluation de la réponse tumorale en cours de traitement (chimiothérapie, thérapie ciblée ou radiothérapie). Et en fin de traitement afin de distinguer une maladie résiduelle de lésions de fibrose.

## **2.2. Cas de la 18F-choline**

### **2.2.1. Structure chimique**

Le 18F-choline est un analogue de la choline dont l'atome hydrogène a été remplacé par du fluor 18F. Le radionucléide fluor-18 décroît en oxygène-18 stable avec une demi-vie d'environ 110 minutes en émettant un positon (rayonnement de 633 keV), suivi d'un rayonnement d'annihilation photonique de 511 keV. [30]

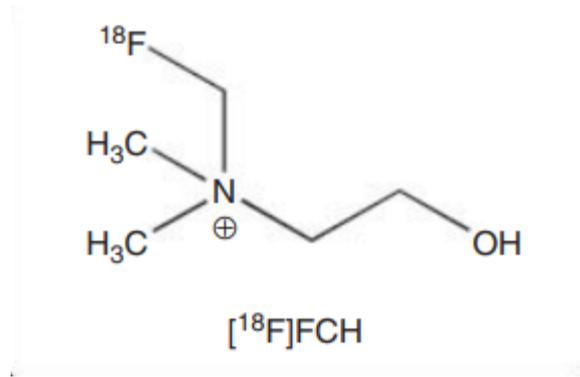


Figure 19: Le fluorocholine. [31]

### 2.2.2. Mécanisme d'action : [32]

Le 18F-choline est un traceur du métabolisme lipidique. Il s'agit de l'analogue du choline qui est le précurseur de la biosynthèse des phospholipides. Il traverse la membrane cellulaire grâce à un transporteur. Puis subit une phosphorylation par la choline kinase (CK), donnant le phosphorylcholine. Ce dernier est converti en cytidine diphosphate choline [(CDP)-choline] qui s'incorpore par la suite dans la phosphatidylcholine (composant de la membrane cellulaire).

L'activité de la choline kinase est plus marquée dans les cellules malignes. Ce qui se traduit par une accumulation de fluorocholine plus intense en cas de cancer. En conséquence le signal observé lors de l'administration de choline radiomarquée est plus intense.

### 2.2.3. Radiosynthèse : [33]

Il s'agit d'une simple synthèse, qui se fait en deux temps. Introduction du fluor sur une petite molécule réactive, puis alkylation sur la choline.

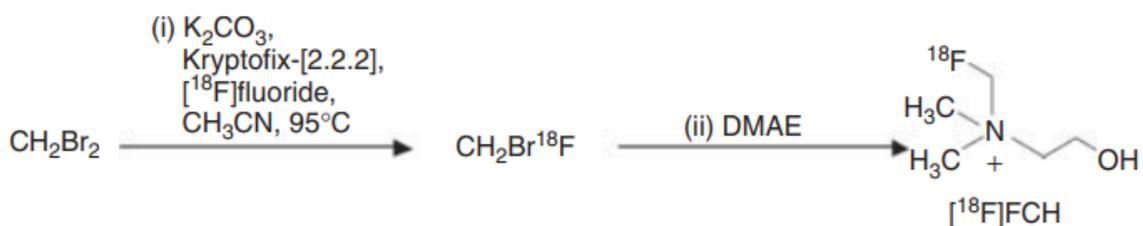


Figure 20: Synthèse du [18F]fluorocholine. [33]

- **Production du fluorure [18F]**

Le fluorure [18F] est produit par irradiation du  $^{18}\text{O}$  (p,n) par un faisceau de proton de 16,5 MeV dans un cyclotron. En effet la cible est bombardée pendant 120 min pour générer environ 8,1 Ci (300 GBq) de fluorure de [18F].

- **Séchage azéotrope du fluorure de [18F].**

Le fluorure [18F] est séparé de l'eau en utilisant une résine échangeuse d'anions sous forme de cartouche Sep-Pak. Ensuite il est élué dans le réacteur par un mélange de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  et de Kryptofix-[2.2.2].

Le [18F] fluorure a été séché par distillation azéotrope à  $85^\circ\text{C}$  en utilisant trois additions successives d'acétonitrile.

- **Synthèse de la [18F]Fluorocholine**

Une solution de dibromométhane dans de l'acétonitrile est ajoutée au [18F]fluorure séché. Ensuite le réacteur est chauffé à  $95^\circ\text{C}$  pendant 300s pour produire [18F]fluorobromométhane.

Pour éviter la fuite d'une trop grande quantité d'activité du réacteur, surtout à haute température (point d'ébullition du [18F]fluorobromométhane,  $8^\circ\text{C}$ ), deux vannes à pincement normalement fermées ont été ajoutées à l'entrée et à la sortie du réacteur à chaque cycle. Les vannes étaient ouvertes pendant toute la synthèse, sauf pendant la fluoration.

Puis le [18F]Fluorobromométhane est purifié du dibromométhane et du fluorure par distillation sur trois cartouches de silice Sep-Pak Plus sous azote et sous vide ( $-100$  mbar).

Le [18F] Fluorobromométhane a été mis en réaction avec du diméthylaminoéthanol (DMAE), préalablement chargé sur une cartouche tC18 [16]. Le produit synthétisé [18F]fluorocholine a été éliminée de la cartouche tC18 vers une cartouche échangeuse de cations CM light échangeuse de cations par l'éthanol. [33]

## 2.2.4. Contrôle de qualité.

Les procédures de contrôle qualité (CQ) pour la [18F]fluorocholine, basées sur les exigences actuelles pour les radiopharmaceutiques énoncées dans la Pharmacopée Européenne, sont résumées ci-dessous

Le CQ complet de trois lots répétés de fluorocholine [18F] produits selon la méthode décrite ici sont résumés dans le tableau 1

**Tableau 1 : Contrôle qualité des trois lots répétés de Fluorocholine. [33]**

QC Test	Release Criteria	Run 1	Run 2	Run 3
Yield non decay corrected (%)	N/A	22	17	24
Visual inspection	Clear, colorless	Clear, colorless	Clear, colorless	Clear, colorless
Radiochemical identity	RTT = 0.9–1.1	1.0	1.0	1.0
Radiochemical purity (%)	≥95	99	99	99
Specific activity (GBq/μmol)	No limit established	36	38	34
Residual solvent analysis (in ppm)	MeCN <410 Ethanol <5000	1.4 42.6	3.6 22.6	0.5 54.5
Chemical purity (in ppm)	Dimethylaminoethanol <100	60.2	52.6	66.8
Dose pH	4.5–7.5	6.5	7	6.0
Residual Kryptofix-[2.2.2] (μg/mL)	≤50	≤50	≤50	≤50
Sterile filter integrity test (psi)	>50	>50	>50	>50
Radionuclidic identity ( $t_{1/2}$ ) (min)	105–115	112	110	111
Endotoxin analysis (EU/mL)	≤17.5	≤17.5	≤17.5	≤17.5
Sterility testing	No colony growth out to 14 days	Pass	Pass	Pass

### 2.2.4.1 Inspection visuelle

La solution du fluorocholine doit être claire, incolore et exempte de particules.

### 2.2.4.2 Identité radiochimique

L'identité radiochimique est obtenue en utilisant une pompe à gradient et un conductimètre, équipé d'un autosupprimeur en série avec un détecteur de comptage de flux  $\beta^+$ .

Le temps de rétention de la [18F] fluorocholine est comparé à celui de la [18F] fluorocholine froide et s'est avéré être approximativement le même (10-11 min).

Le temps de rétention relatif (RTT) doit être compris entre 0,9 et 1,1.

### 2.2.4.3 Pureté radiochimique

La pureté radiochimique a été obtenue en utilisant une pompe à gradient et un conductimètre équipé d'un autosupprimeur en série avec un détecteur de débit  $\beta^+$ . La pureté radiochimique doit être  $>95\%$ . Un chromatogramme typique est présenté à la figure (21)

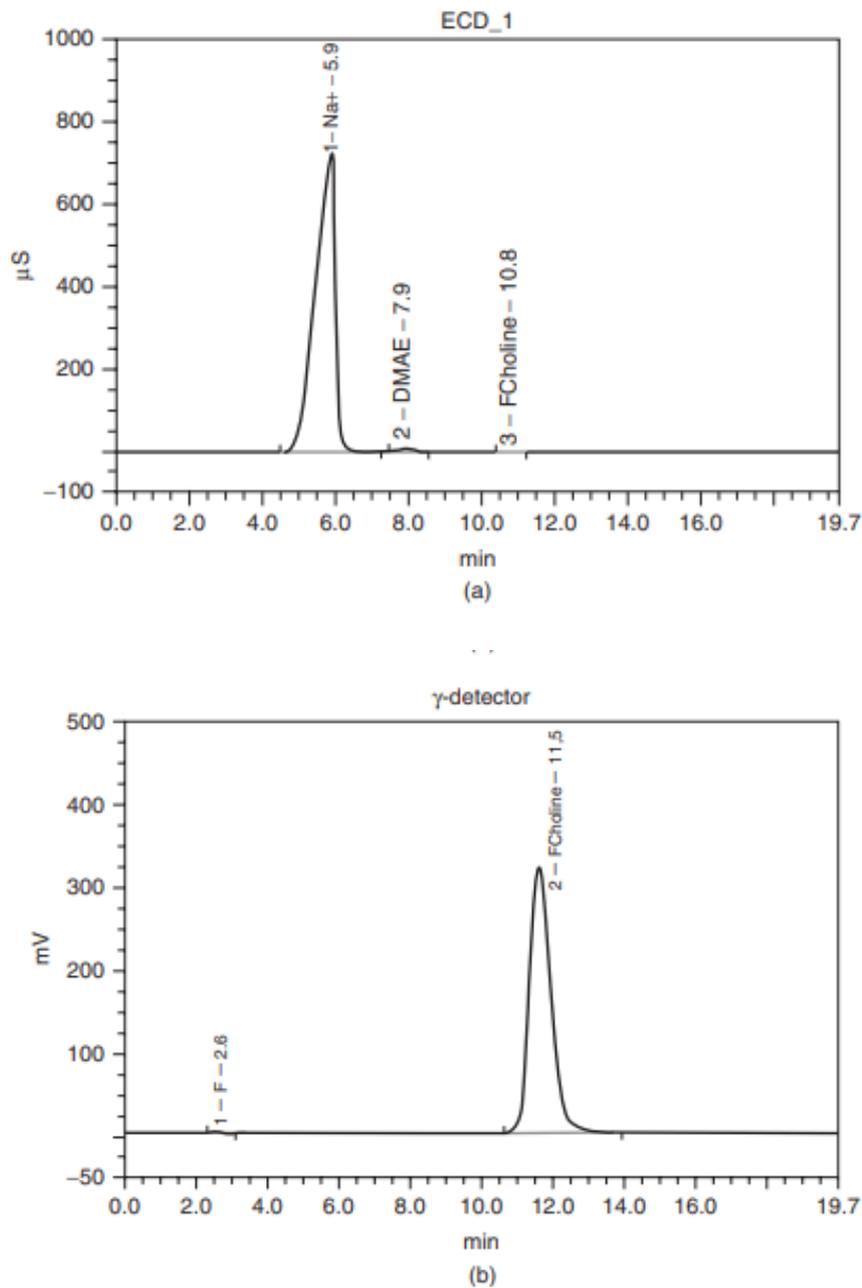


Figure 21: Trace analytique ECD (a) et radioactive (b) HPLC pour la [18F]fluorocholine. [33]

#### **2.2.4.4 Activité spécifique**

Une exécution typique conduit à une activité spécifique >37 GBq/μmol. Néanmoins, il n'existe aucune limite de libération d'activité spécifique pour la [18F]fluorocholine.

#### **2.2.4.5 Analyse des solvants résiduels**

L'analyse par chromatographie en phase gazeuse a été réalisée conformément aux lignes directrices tripartites harmonisées de l'ICH, les spécifications suivantes ont été appliquées :

acétonitrile, <410 ppm ; éthanol, <5000 ppm.

Le dibromométhane doit être inférieur à 10 μg/mL.

#### **2.2.4.6 Pureté chimique**

La pureté radiochimique a été obtenue en utilisant une pompe à gradient et un conductimètre, équipé d'un autosupprimeur.

Le volume total du lot d'injection de [18F] fluorocholine ne doit pas contenir plus de 100 ppm de diméthylaminoéthanol.

#### **2.2.4.7 pH**

Le pH de la fluorocholine [18F] est mesuré en déposant une petite goutte de [18F]fluorocholine sur des bandes de papier indicatrices de pH. Il doit être compris entre 4,5 et 8,5.

#### **2.2.4.8 Analyse du Kryptofix-[2.2.2] résiduel**

Les niveaux résiduels de Kryptofix-[2.2.2] dans la solution de [18F]fluorocholine sont déterminés en utilisant un test ponctuel. Des plaques de chromatographie sur couche mince et gel de silice ont été exposées à l'iodoplatine. Des échantillons des différentes solutions (eau comme le contrôle négatif, 50 μg/mL de standard Kryptofix-[2.2.2] comme contrôle positif, et solution de [18F]fluorocholine) ont été appliqués sur les bandes CCM pré-enduites. Une tache circulaire bleu-noir est clairement visible si Kryptofix-[2.2.2] est présent. La taille et l'intensité de la tache dans la solution de [18F]fluorocholine ne dépassent pas celles de la solution étalon qui correspond à 50 μg/mL de Kryptofix-[2.2.2] ; <50 μg/mL est acceptable.

#### **2.2.4.9 Test d'intégrité du filtre stérile**

On fait passer un courant d'azote dans les dispositifs jusqu'au filtre de [18F] fluorocholine, puis vers un réservoir d'eau. La membrane du filtre doit être capable de supporter la pression maximale indiquée dans la spécification du filtre. Si la membrane est cassée, le flux d'air passera à travers la membrane dans l'eau. Des bulles d'air seront alors visibles, et le test échoue.

#### **2.2.4.10 Identité radionucléidique**

Le radionucléide a été identifié en calculant la demi-vie de l'isotope à partir de deux mesures de radioactivité du flacon de produit dans le calibrateur de dose en utilisant l'équation 1. La demi-vie doit être de 105-115 min.

$$t_{1/2} = \ln 2 \left( \frac{\text{différence de temps}}{\ln(\text{activité finale}/\text{activité initiale})} \right) \quad (1)$$

#### **2.2.4.11 Analyse de l'endotoxine**

Le niveau d'endotoxine bactérienne dans les doses de [18F]fluorocholine est testé par la technique du caillot de gel (test du lysat d'améboocyte de limule (LAL)). La formation d'un caillot de gel indique la présence d'endotoxine dans un échantillon. La recherche de pyrogènes a été effectuée à l'aide d'un kit LAL commercial. Les doses doivent contenir  $\leq 17,5$  unités d'endotoxine (UE)/mL.

#### **2.2.4.12 Test de stérilité**

La stérilité doit être testée en incubant des échantillons de [18F]fluorocholine avec à la fois un milieu de digestion de la caséine de soja (SCDM) et un milieu de thioglycolate liquide (FTM) pendant 14 jours à 37°C. Les plaques SCDM sont utilisées pour tester les bactéries aérobies et les champignons, tandis que les plaques FTM sont utilisées pour les bactéries anaérobies. Les tests de promotion de la croissance doivent être effectués simultanément. Les plaques sont régulièrement examinées pendant la période d'incubation (les troisième, septième et quatorzième jours de la période d'essai) pour rechercher une preuve macroscopique de croissance microbienne. Si ce test visuel n'indique pas la présence d'une quelconque croissance, le produit est considéré comme stérile.

### **2.2.5. Indications du F choline [34]**

Le Fluorocholine ( $^{18}\text{F}$ ) est un médicament à usage diagnostique uniquement. Il est indiqué chez l'homme adulte pour une utilisation en tomographie par émission de positons (TEP).

Utilisé parmi les modalités d'imagerie diagnostique en oncologie, car il permet une approche fonctionnelle des pathologies, organes ou tissus dans lesquels une augmentation de l'incorporation de la choline est recherchée.

Les indications suivantes ont été plus particulièrement documentées. Dans le cancer de prostate, il permet la stadification initiale régionale et distante. Ainsi, la localisation d'une récurrence locorégionale ou à distance en cas d'augmentation des taux sériques de l'antigène prostatique spécifique (PSA) après traitement.

A cela s'ajoute son rôle dans le carcinome hépatocellulaire où elle permet la localisation des lésions d'un carcinome hépatocellulaire bien différencié confirmé.

Toutefois, lorsque la TEP au FDG ( $^{18}\text{F}$ ) n'est pas concluante ou lorsqu'une chirurgie ou une greffe est prévue en plus de la TEP au fludésoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ ) (FDG), le F choline permet la caractérisation des ganglions hépatiques et/ou la stadification d'un carcinome hépatocellulaire confirmé ou très probable.

## **III. Préparation du patient pour une TEP. [35,36,37]**

### **\* Le jour avant l'examen**

Il faut éviter une activité physique intense, afin de ne pas augmenter la consommation du glucose dans les muscles. Et éviter d'avoir froid, et d'utiliser l'air climatisé à la maison et dans la voiture

### **\*Repas**

Il est recommandé de manger un repas léger avant l'examen. Et d'éviter les glucides. Toutefois, il est possible de prendre une collation légère le soir avant l'examen en évitant les boissons riches en sucre.

### **\* Le jour de l'examen**

Il faut apporter les résultats des derniers examens d'imagerie, biologique et la liste des médicaments.

Le patient doit être à jeun, pendant au moins 6h et avoir une bonne hydratation. Avec un repos complet, pendant 10 à 15 minutes avant l'injection.

Il faut éviter de fumer, d'avoir froid et aussi l'activité physique intense.

Pour les femmes qui allaitent, il faut prévoir une durée de 12h après l'examen sans allaitement. Cependant, pour les femmes il est possible de faire un test de grossesse pour s'assurer de ne pas être enceinte.

Pour les patients diabétiques généralement le rendez-vous sera donné vers midi. Ils peuvent prendre un petit-déjeuner léger avant 6h00 du matin et prendre leurs médicaments pour le diabète comme d'habitude ou les injections d'insuline, le cas échéant.

Le contrôle de la glycémie est réalisé à l'arrivée, doit être inférieur à 8.3 mmol/L

### **\*Déroulement de l'examen (durée 2 à 3H)**

Dès l'arrivée dans le service de Médecine Nucléaire, le patient est accueilli par le personnel médico-technique. Une voie veineuse sera posée dans l'avant-bras et un contrôle de la glycémie sera fait. Une injection de 18F-FDG sera faite. Il faut patienter environ 1H afin que le produit soit capté par les cellules consommatrices de sucre et que la partie non utilisée puisse être éliminée par les reins.

Il faut retirer tout objet métallique pouvant perturber les images et mettre une chemise d'hôpital. Et acquiescer le décubitus dorsal, corps entier couvrant un champ du crâne aux genoux, tout en gardant une respiration normale

## **IV. Performance (sensibilité) de la technique.[38]**

### **1. Sensibilité**

La sensibilité  $S$  reflète l'efficacité de détection globale du système, c'est à dire le nombre de coïncidences vraies détectées pour une activité donnée distribuée dans le champ de vue de la caméra TEP.

Alors que La sensibilité absolue tient compte du rapport d'embranchement I (en %) des positons de la source utilisée.

Elle permet de déterminer la proportion de coïncidences vraies détectées sur le nombre de positons émis. Ces sensibilités sont déterminées par les équations :

$$S = \frac{N_{vraies}}{A_{source}} ; S_A = S \times I_{positons}$$

Avec  $N_{vraies}$  le taux de coïncidences vraies mesuré,  $S$  la sensibilité (coups/Bq.mL-1) et  $S_A$  la sensibilité absolue (événements/Bq.mL-1).

La sensibilité est dépendante de la nature, de la taille et de l'arrangement des cristaux de détection. Alors qu'elle est inversement proportionnelle au diamètre des anneaux de détection et dépend de l'angle d'acceptance entre ceux-ci (span et RD).

## **V. Facteurs impactant les résultats et les performances de de TEP (limites de la technique). [39,40]**

Les limites de la TEP peuvent être subdivisées en limites intrinsèques et limites qualitatives et quantitatives. [36]

### **1. Les limites intrinsèques :**

La résolution spatiale est un critère essentiel de l'analyse qualitative en TEP, elle est sous la dépendance des performances du système de détection, ainsi que l'Algorithme de reconstruction utilisé.

Toutefois, il existe deux facteurs intrinsèques qui participent à la dégradation de la résolution spatiale, ils sont liés à l'émission du positon (parcours du positon) et à la détection des photons d'annihilation (non colinéarité), ils constituent les limites physiques fondamentales.

## 1.1. Le parcours du positon

Le parcours du positon est la distance qui sépare le point d'émission (en vert) de la figure du point d'annihilation ( en noir). Il dépend de son énergie initiale et de la densité électronique du milieu .Ce parcours est variable d'un émetteur de positon à l'autre.

Ce paramètre diminue la résolution spatiale en TEP et contribue à sa dégradation .En effet avec une énergie de positon plus faible, le parcours moyen sera plus court et donc meilleure sera la résolution de l'image.

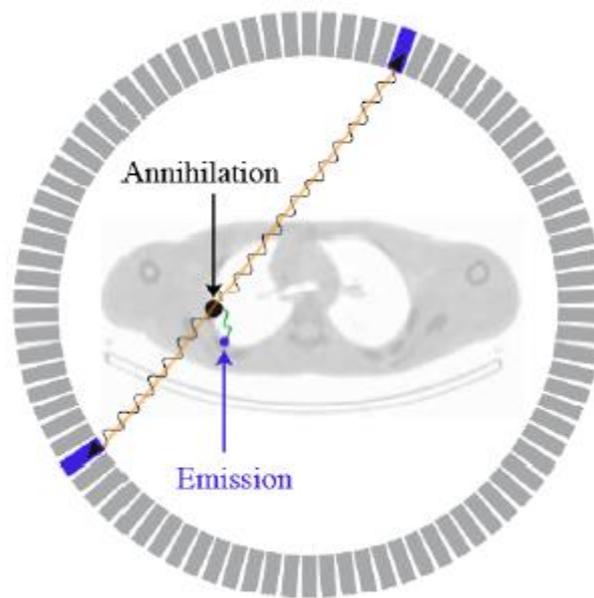


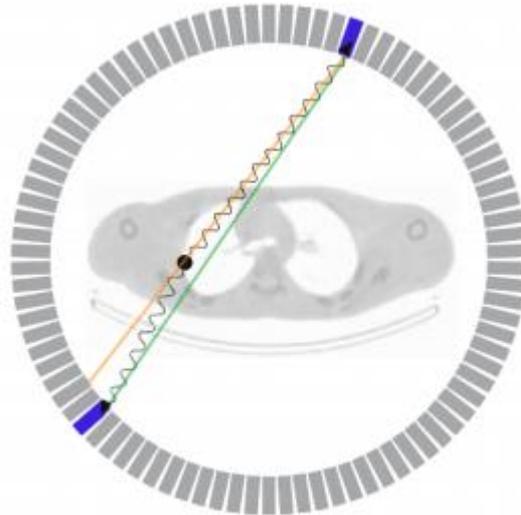
Figure 22: Parcours du positon

## 1.2. La non colinéarité des photons d'annihilation [40]

Les deux photons d'annihilation sont émis avec une certaine acolinéarité et non pas exactement à  $180^\circ$ . La non colinéarité peut être de l'ordre de  $0.5^\circ$ , elle résulte de l'annihilation d'un positon qui n'a pas perdu toute son énergie cinétique.

Ce phénomène entraîne un biais dans la reconstruction de la ligne de réponse, proportionnel à la distance entre les deux détecteurs.

Sur la figure (19), la ligne de réponse sans acolinéarité est en orange, et la ligne avec acolinéarité est en vert.



**Figure 23: La non colinéarité des photons d'annihilation.[40]**

Ces deux phénomènes expliquent la raison pour laquelle la résolution, de l'ordre de quelques mètres, caméras TEP n'est pas idéale.

Pour un examen TEP au FDG réalisé sur une caméra d'un mètre de diamètre, l'imprécision est de l'ordre de 2.5 mm.

## **2. Les limites qualitatives et quantitatives**

### **2.1. Les différents types de coïncidences.**

Il existe trois types de coïncidences : les vrais (Trues), diffusées (scatters), et fortuites (randoms).

La coïncidence vraie : correspond à la détection à  $180^\circ$  d'une paire de  $\gamma$  de 511 KeV provenant d'une même annihilation, et n'ayant pas subi d'interaction avant sa détection.

La coïncidence diffusée : est la détection d'une paire de  $\gamma$  provenant d'une même annihilation et dont au moins un des deux photons a subi une ou plusieurs diffusion Compton

La coïncidence fortuite : est la détection dans une même fenêtre de coïncidence de 2  $\gamma$  provenant de deux annihilations différentes .

Généralement l'ensemble de ces événements constitue ce qu'on l'appelle les prompts. Quand aux derniers événements ils engendrent un biais dans la reconstruction de la ligne de réponse , et aboutissent à une localisation erronée du point d'annihilation . il en résulte une analyse quantitative et qualitative biaisées qui s'expriment par une erreur sur l'estimation de la concentration locale du radiopharmaceutique (analyse quantitative biaisée), et d'autre partie une dégradation conjointe du contraste et de la résolution spatiale dans les images reconstruites (analyse qualitative biaisée).

Cependant une correction reste la plupart du temps nécessaire quel que soit l'événement (fortuit ou diffusé ).

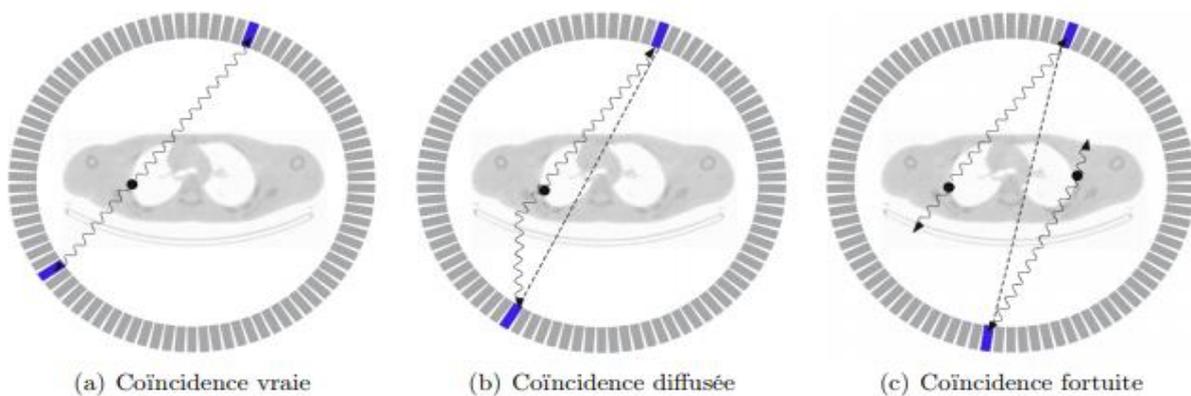


Figure 24:Les différents types d'événements en TEP [40]

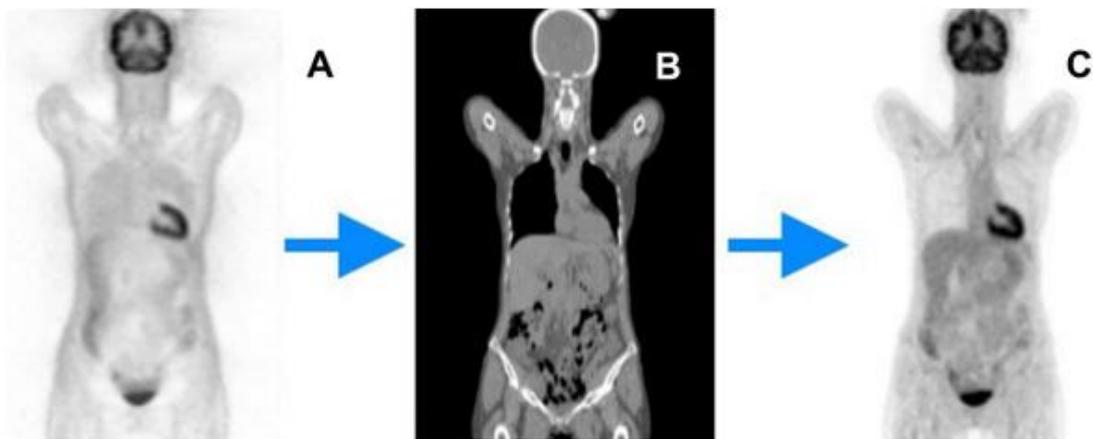
## 2.2. L'atténuation [35]

Lors de l'annihilation, les photons émis subissent une absorption dans la matière ; c'est le phénomène d'atténuation .les photons étant atténués de façon différente selon la densité des structures traversées avant d'atteindre le détecteur .

L'atténuation des rayons  $\gamma$  dans l'objet influence la mesure quantitative des événements en TEP , elle provoque une erreur dans la restitution du nombre d'émissions de positon de l'objet dans l'image .L'atténuation peut aussi être inégale suivant la profondeur , ce qui entraîne une détection difficile des lésions profondes.

Pour corriger ce phénomène d'atténuation, il faut acquérir une cartographie des coefficients d'atténuation. Elle peut être déterminée par la tomодensitométrie. L'apport de cette acquisition TDM présente certains avantages tels qu'une meilleure résolution spatiale, un meilleur rapport signal sur bruit ou encore l'extrême rapidité avec laquelle elle est obtenue, et permet en outre une localisation anatomique précise des lésions, qui facilite l'interprétation des images scintigraphiques.

Il présente aussi un certain nombre de problèmes comme les différences de résolution spatiale et de flou cinétique entre les modalités TDM et TEP, aussi la nécessité d'une mise à l'échelle (non linéaire) des valeurs des coefficients d'atténuation mesurés.



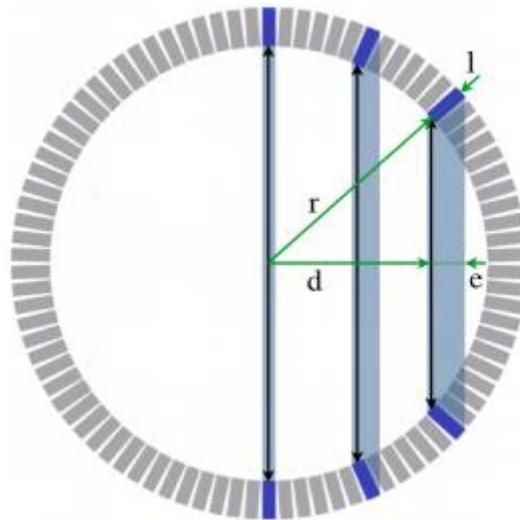
**Figure 25: images TEP non corrigée d'atténuation (A), image TDM pour calcul de la carte d'atténuation de l'image (B), image TEP corrigée de l'atténuation (C). [35]**

### **2.3. La profondeur de l'interaction**

La sensibilité et la résolution spatiale du détecteur dépendent du dimensionnement du scintillateur. Plus le volume de détection est grand, meilleure sera la probabilité de détecter un rayon gamma, mais l'incertitude sur la position d'interaction de la particule sera aussi plus grande. Pour répondre à ces deux exigences, la forme du cristal de scintillation est souvent un parallélépipède rectangle ayant une face d'entrée de section carrée, avec une petite dimension (quelques millimètres de côté) devant sa longueur (quelques dizaines de millimètres). Ces

caractéristiques géométriques des cristaux leur permettent d’avoir une section de détection réduite avec une meilleure résolution spatiale , associée à une grande profondeur d’interaction avec une bonne sensibilité .

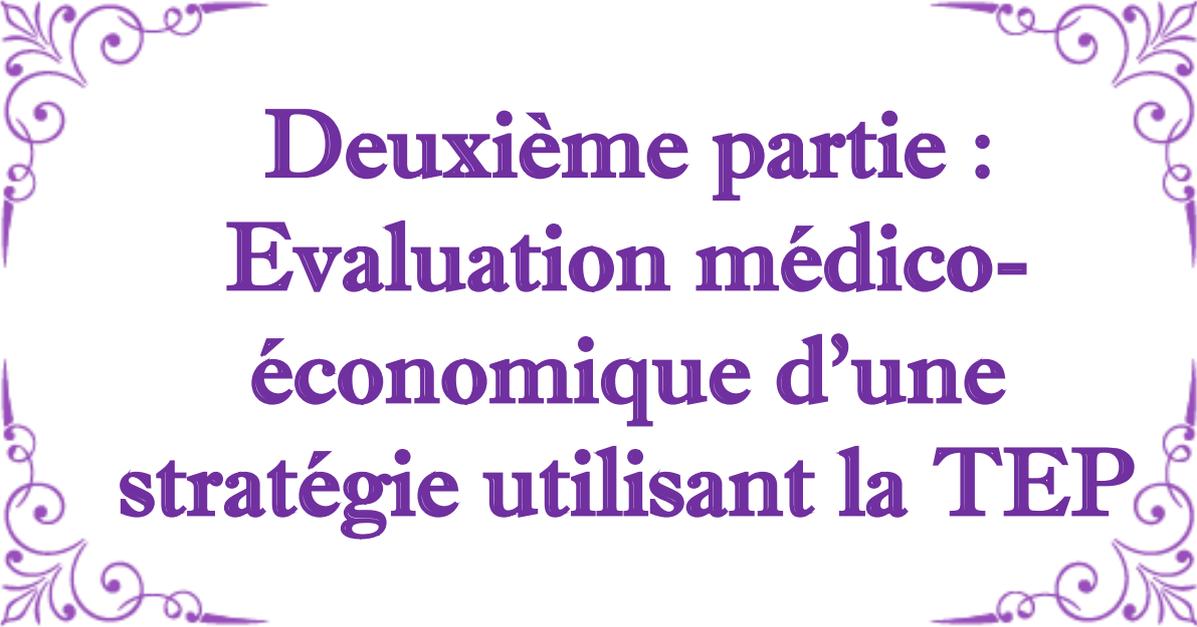
Cependant la plupart des détecteurs à scintillation ne permettent pas la mesure de la profondeur d’interaction des particules dans le scintillateur. Le manque d’information sur la profondeur d’interaction entraine une incertitude sur la localisation du dépôt de l’énergie ce qui provoque une erreur dite de parallaxe.



**Figure 26: l’erreur de parallaxe . une caméra TEP ; r : rayon interne, l : épaisseur d’une couronne de cristaux de scintillation , d : la distance qui sépare le point d’annihilation de l’axe du système, emax : l’erreur maximale sur la localisation de la ligne de réponse.[35]**

$$e_{max} = l \frac{d}{r}$$

On remarque que l’erreur commise est plus importante avec un petit diamètre de la caméra . En fin, seule la mesure de la profondeur d’interaction dans le scintillateur permet effectivement une réduction significative de l’erreur de parallaxe.

A decorative border with four ornate floral corner pieces in a light purple color, framing the central text.

**Deuxième partie :  
Évaluation médico-  
économique d'une  
stratégie utilisant la TEP**



# **Introduction**



Dans un monde où les ressources financières sont limitées, il est nécessaire pour les responsables des décisions de remboursement d'avoir une évaluation économique qui démontre d'avantage que le diagnostic, les procédures ou les interventions sont en mesure d'y contribuer. Les évaluations économiques vont au-delà de la simple efficacité en combinant les coûts et les conséquences de procédures de diagnostic ou d'interventions définies.[41,42]

Il existe trois approches de l'évaluation économique : [43]

- Analyse coût-efficacité (ACE).
- Analyse coût-utilité (ACU).
- Analyse coût-bénéfice (ACB).

L'analyse coût-efficacité (ACE) compare les interventions alternatives en exploitant les coûts et une mesure d'efficacité commune (comme la mise en scène correcte ou les années de vie gagnées). Les résultats sont exprimées en termes de coût par unité d'effet, par exemple les coûts par années de vie gagnées ou les effets par unités (années de vie gagnées par dollar dispensé).[44]

Le ratio de coût-efficacité incrémental (ICER) permet de comparer les alternatives. Il indique les coûts supplémentaires causés par la mise en œuvre d'un nouveau test de diagnostic ou d'intervention et les met en relation avec les résultats en matière de santé.[45]

$$\text{ICER} = \frac{\text{(Coût nouveau test – coût test standard)}}{\text{(Les années de vie gagnées par le nouveau test – les années gagnées par le test standard)}}$$

Les seuils de ICER (ICER maximum) pour le remboursement diffèrent d'un pays à l'autre, en fonction de la richesse et les préférences de la société. Par exemple l'institut national anglais de la santé et l'excellence clinique (NICE) définit un seuil de 30 000 £ (49 000\$) par année de vie supplémentaire gagnée comme acceptable. Cependant d'autres caractéristiques telle que la nature innovante d'une thérapie sont également prises en compte. Le ACE a d'avantage sa simplicité et ses coûts d'études plus faibles que l'AUC et l'ACB.

L'ACU est assez proche dans le principe de l'analyse coût-efficacité, il traduit une perception subjective de l'efficacité par le patient. IL existe plusieurs méthodes de mesure de l'utilité pharmaco-économie, les unes sont dites expérimentales, par opposition d'autres dites d'observation.

Les méthodes expérimentales, dites de préférence sont divisées en directes et indirectes. Elles permettent d'estimer les années de vie ajustées sur la qualité ou QALY (Quality Adjusted Life Years), à la différence des méthodes de passation basées sur la passation de questionnaires. Au contraire des méthodes indirectes qui font référence à l'EuroQol-5D et au HUI (health utilities index), les méthodes directes sont les échelles visuelles de valeur, les loteries, le marchandage-temps et l'équivalent année de vie en bonne santé (ou HYE pour Healthy Year Equivalent. [42]

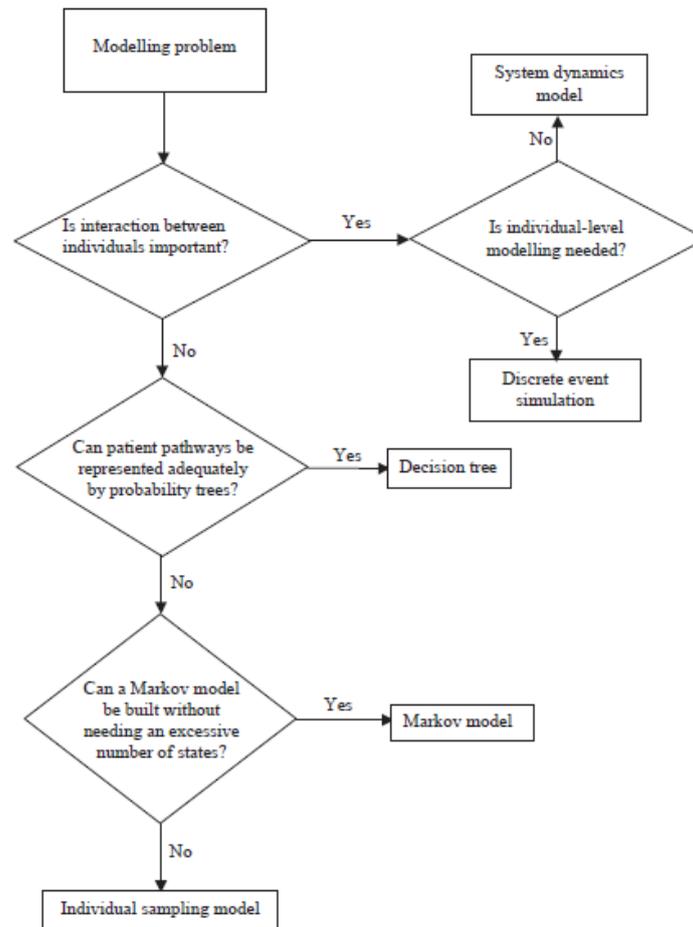
L'ACU présente 2 avantages par rapport à l'ACE, d'abord elle permet en plus de l'expression de la durée de vie de faire premièrement un ajustement des conséquences sur la qualité de vie et deuxièmement une comparaison homogène de plusieurs traitement dont les conséquences sont de nature différente (diminution du stress, soulagement de la douleur, etc.), ce qui serait impossible avec l'analyse coût-efficacité.

Arrivant à l'ACB, sa particularité principale est la valorisation monétaire du critère d'efficacité. Toutefois cette valorisation n'est pas simple à la réaliser. Des méthodes plus ou moins expérimentales sont actuellement disponibles, comme la méthode basée sur les primes de risque, l'approche par le prix de la vie humaine et la propension à payer.

La méthode basée sur les primes de risque est fondée sur l'augmentation du salaire que l'individu est prêt à payer pour la compensation des risques liés à l'altération de son état de santé. Alors que l'approche par le prix de la vie humaine valorise le temps de vie d'un individu par sa valeur productive c'est-à-dire son salaire, le produit national brut moyen ou le revenu national moyen par habitant, cependant elle est sujette aux critiques d'ordre éthiques. Enfin la méthode par la propension à payer s'intéresse au montant le plus élevé que l'individu accepte à payer pour qu'un traitement lui soit administré. Elle est la méthode préférée par les analystes du fait de l'habitude des consommateurs d'acheter des bien qu'à en vendre.[46]

Ils existent plusieurs variantes d'analyses, utilisées en fonction de la situation à modéliser. Parmi ceux-ci, les arbres de décision et les modèles de Markov sont les plus importants.

Les arbres de décision permettent d'afficher les flux de patients possibles du début à la fin dans un diagramme arborescent et modélisent les événements incertains aux nœuds aléatoires entre les branches, alors que les modèles de Markov modélisent les événements incertains comme des transitions entre les états de santé (bien, récurrence et mort). [47]



**Figure 27: Sélection d'un type de modèle approprié.** Lorsque les individus des modèles peuvent être considérés comme indépendants les uns des autres (et peuvent donc être traités de la même manière dans le modèle), le choix du modèle approprié se situe entre les arbres de décision, les modèles de Markov et l'échantillonnage individuel. [48]

# **I. Impact : Stadification et diagnostic précoce des pathologies cancéreuses.**

## **1. La stadification du lymphome hodgkinien.**

La tomographie par émission de positons (TEP) à la fluorine-18 (18 F) -2- fluoro-2-désoxy-D-glucose (FDG) est devenue une modalité établie pour la stadification métabolique du LH aux États-Unis et en Europe.[51]

La TEP-FDG a une sensibilité pour la stadification initiale du **lymphome hodgkinien** supérieure à celle de la TDM et de la biopsie de la moelle osseuse avec (97,9 % contre 87,3 % ;  $P < 0,001$  et 94,2 % contre 71,4 %,  $P < 0,003$ , respectivement). Selon une étude réalisée par Cerci et al sur 210 patients atteints de LH, la TEP-FDG a permis d'augmenter le stade de la maladie chez 50 (24 %) patients et de le diminuer chez 17 (8 %) patients. Le coût cumulé des procédures de stadification était de 3751 \$/patient pour les méthodes classiques de stadification clinique (CCS : conventional clinical staging), contre 5081 \$ pour la CCS + TEP et 4588 \$ pour la TEP/TDM. Les coûts totaux de la stadification du LH n'augmentent que de 2% avec l'utilisation de TEP/TDM au début et à la fin du traitement, avec une stadification plus précise et une meilleure stratégie de traitement adaptée au patient [52]. En outre, l'ICER comparant la stadification conventionnelle et la stratégie de première ligne (sans TEP; stratégie I) avec la stratégie II (TEP+TDM) serait de 35,490 \$ par cas de traitement modifié (38,397 \$ - 36,584\$ / 94,2% - 89,1%) et par rapport à la stratégie III (TEP / CT), il en coûterait 16,215\$ par cas de traitement modifié (37,411 \$ - 36,584 \$ / 94,2% - 89,1%).

Une autre étude a été menée sur 130 patients atteints de lymphome de Hodgkin (LH) avec rémission complète non confirmée ou rémission partielle après un traitement de première intention. Chez lesquelles une TEP au FDG a été réalisée pour restadifier la maladie. Cependant, les coûts de restadification locaux sans PET étaient de 350,050\$ comparativement à 283,262 \$ avec le PET, soit une diminution de 19%.

Le rapport coût-efficacité supplémentaire était de -3,268 \$ pour détecter un cas réel. Les coûts du PET représentaient 1% des coûts totaux du traitement HL. Le FDG-PET a démontré une précision de 95,9% dans la restadification pour les patients atteints de LH avec rémission

complète non confirmée ou rémission partielle après thérapie de première intention. Le FDG-PET est très rentable et réduirait les coûts du programme de soins de santé publique au Brésil.[53]

## **2. La stadification du lymphome malin.**

Dans un but de mesurer le rapport coût-efficacité différentiel de la tomographie par émission de positons au 2-(fluor-18) fluorodéoxyglucose (FDG-PET) par rapport à la tomographie par ordinateur (CT) comme procédures de diagnostic dans **la stadification primaire des lymphomes malins**, une étude a été réalisé par Klose et al en 2000 .[54]

Une approche de micro-costing a été utilisée pour évaluer les coûts directs de la TEP-FDG et de la TDM, y compris le personnel, le matériel, l'investissement, l'entretien et les frais généraux.

Les coûts par patient de la TEP-FDG étaient de 257 euros pour la production de FDG et de 704 euros pour la TEP-FGD, soit un total de 961 euros (en prix de 1999). Alors que le coût par patient de la tomodensitométrie était de 391 euros. Toutefois les résultats vérifiés de la TEP ont induit une augmentation de stade chez quatre patients, de sorte que l'efficacité était de 81,8% (18/22) pour la TDM et de 100% (22/22) pour la TEP. Les rapports coût-efficacité différentiels (interprétés comme les coûts supplémentaires d'une stratégie de diagnostic plus efficace par unité supplémentaire d'efficacité, c'est-à-dire par patient supplémentaire correctement stadifié) étaient de 478 euros par patient 3133 euros pour la TEP-FDG par rapport à la TDM. En plus les analyses de sensibilité ont mis en évidence un fort potentiel de réduction des coûts pour la TEP-FDG.

Il a été conclu que la TEP-FDG est plus précise que la TDM et que le rapport coût-efficacité de la TEP se situe dans une fourchette acceptable.

## **3. Cancer de la tête et du cou.**

Un ensemble d'études réalisées en Amérique de Nord pour évaluer l'apport de la TEP/CT dans le diagnostic, la stadification et la planification de la dissection du cou. Selon un modèle de Markov et des analyses d'arbre de décision appliquées dans l'ACE et l'ACU.

Il a été constaté que La tomographie par émission de positrons (TEP) est un complément diagnostique utile pour le cancer primaire inconnu (CUP) de la tête et du cou, avec une sensibilité pour N1, N2 et N3 de 96,8 %, 97,1 % et 60,1 % respectivement. Ainsi les rapports coût-efficacité incrémentaux pour les cancers primaires inconnus (CUP) N1, N2 et N3 étaient respectivement de 369,83 \$/LYG, 329,43 \$/LYG et 4 900,28 \$/LYG. En conséquence, l'utilisation de la TEP/CT est plus rentable chez les patients atteints de CUP N1 et N2, en revanche elle est discutable pour le N3 et devrait être utilisé au cas par cas.[55]

En stadification, la dissection du cou et l'examen physique (EP) coûtaient 3 854 397 \$ par patient indemne de maladie par rapport à l'algorithme de surveillance TEP-CT pour un patient supplémentaire.[56]

A cela s'ajoute une étude de planification de la dissection du cou, la dissection du cou chez les patients avec une maladie résiduelle à la TEP / CT était la stratégie dominante par rapport à la fois à la dissection du cou chez tous les patients et à la dissection du cou chez les patients avec une maladie résiduelle à la CT. En outre, cette stratégie dominante était presque certainement rentable à un seuil sociétal de volonté de payer de 500 000 \$ / QALY selon les enquêteurs.[57]

#### **4. Cancer gastrique localement avancé.**

Le rôle de la TEP-FDG comme modalité d'imagerie dans les tumeurs malignes du tractus gastro-intestinal supérieur a considérablement évolué au cours de la dernière décennie [58]. L'ajout de la FDG-TEP/CT à la stadification préopératoire du cancer gastrique localement avancé a permis de réaliser des économies importantes.[59]

Toutefois la TEP au FDG et la TEP/TDM au FDG présentent une sensibilité réduite mais une spécificité accrue par rapport à la TDM pour la détection des métastases ganglionnaires régionales et distantes, ainsi une mauvaise résolution de la maladie péritonéale.[60][61]

Une étude a été réalisée sur 113 patients recrutés entre 2003 et 2010, ayant comme but d'examiner de manière prospective l'utilité de l'ajout de la TEP au FDG / tomодensitométrie (CT) à la tomодensitométrie de routine, à l'échographie endoscopique (EUS) et à la laparoscopie.[59]

L'impact économique de l'inclusion du FDG-TEP/CT dans l'algorithme de stadification préopératoire du cancer gastrique localement avancé a été estimé par cette étude, à ~US \$ 13 000 par patient.

L'inclusion de la tomographie par émission de positons (TEP)/tomодensitométrie (TDM) dans la stadification du cancer gastrique permet d'éviter environ 10 gastrectomies inutiles pour 100 patients atteints de cancer gastrique sans preuve de métastases à l'imagerie TDM standard. Cela correspond à une économie de coûts estimée à environ 12 000 à 13 000 dollars par patient.

## **5. Mélanome métastatique régional.**

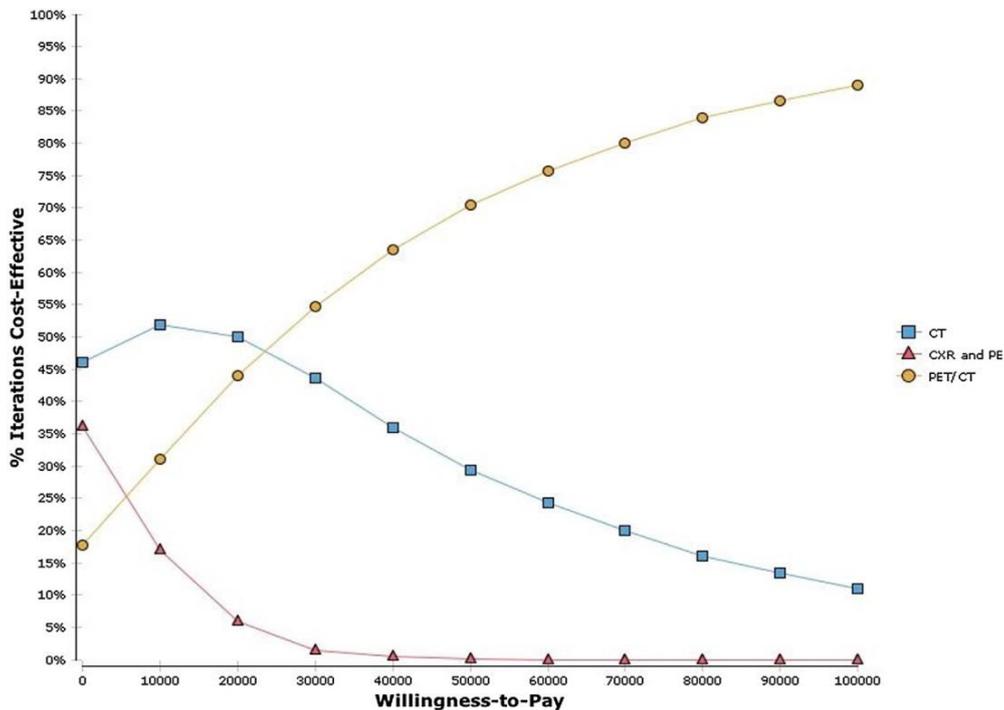
Le mélanome est un fardeau clinique et économique croissant. Bien qu'il représente moins de 5% des cancers cutanés incidents, le mélanome contribue à la majorité des décès attribuables aux cancers cutanés. Avec une incidence annuelle croissante, en particulier dans la population plus jeune. La prise en charge efficace du mélanome est une préoccupation constante de la population.

Pour détecter les métastases occultes à distance, plusieurs modalités d'imagerie ont été utilisées, dont la tomодensitométrie (TDM), la tomographie par émission de positon (FDG-PET), imagerie par résonance magnétique (IRM) et récemment, TEP / TDM combinée. Les données rétrospectives suggèrent que la tomодensitométrie et la TEP ont individuellement des sensibilités allant de 76 à 100% et spécificité de 67 à 100% [cinq - dix]. De plus, il a été démontré que ces modalités modifient la prise en charge clinique dans 24 - 35% des patients [94]. La TEP / TDM à double modalité a l'avantage supplémentaire de combiner les détails anatomiques de la tomодensitométrie avec les détails fonctionnels de la TEP, et il a été démontré qu'elle détecte plus précisément la maladie métastatique à distance par rapport à la tomодensitométrie ou à la TEP seule [95,96].

Une analyse coût-efficacité modélisée a été réalisée pour examiner le coût par chirurgie réalisée et par diagnostic précis réalisé avec trois schémas de stadification (PE / radiographie thoracique, CT, TEP / CT) pour le mélanome ganglionnaire. Des ratios coût-efficacité supplémentaires ont été utilisés pour comparer les schémas thérapeutiques. Des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes ont été entreprises pour aborder la variation des paramètres. Les coûts sont directs du point de vue du système canadien à payeur unique et des évaluations de 2012.[97]

La mise en scène avec PE / radiographie est l'option la moins rentable, ce qui entraîne des coûts plus élevés que la tomodensitométrie seule et moins de diagnostics précis. Par rapport à la tomodensitométrie seule, la TEP / TDM entraîne un coût supplémentaire plus élevé (902,81 \$ CAD), mais entraîne 4% de lymphadénectomies en moins et 4% de diagnostics plus précis. La TEP / CT coûte 22 570,25 \$ CAD pour chaque diagnostic précis supplémentaire obtenu par rapport à la CT seule. Les analyses de sensibilité démontrent que la stratégie de mise en scène optimale est influencée par les caractéristiques des tests de diagnostic et le seuil de volonté de payer, mais robuste par rapport à d'autres paramètres variés.

Dans cette étude, la TEP /TDM s'est avérée être la stratégie de stadification préférée sur une plage WTP de 22570 \$ - 100 000. En dessous d'un seuil de consentement à payer (CAP) de 22 570 \$, la CT est à elle seule la stratégie la plus rentable. Par rapport à la tomodensitométrie seule, la TEP / TDM est associée à une réduction de 4% des chirurgies effectuées et à 4% de diagnostics plus précis. Cela se traduit par une économie moyenne de 22 483,12 \$ pour 100 personnes diagnostiquées avec un mélanome métastatique régional et un patient supplémentaire diagnostiqué avec précision pour chaque 25 TEP / TDM effectués. Ceci est contrebalancé par un coût de 22 570,25 \$ pour chaque diagnostic précis supplémentaire vérifié par TEP / CT.



**Figure 28: Courbe d'acceptabilité coût-efficacité (CEAC) générée à partir de 10 000 simulations de Monte Carlo et d'une analyse de sensibilité basée sur les probabilités en utilisant un diagnostic précis comme mesure de l'efficacité. Les courbes représentent des stratégies de stadification individuelles et démontrent la rentabilité de la TEP / TDM à un seuil de consentement à payer (CAP) de 22 570 \$ à 100 000 \$.[97]**

Cette étude confirme la rentabilité de la TEP / TDM grâce à sa capacité à prévenir les chirurgies inutiles et à obtenir des diagnostics plus précis, avec une légère augmentation des coûts.

**Tableau 2 : Analyse des coûts, des interventions chirurgicales réalisées, des diagnostics précis réalisés et du coût et de l'efficacité différentiels des stratégies de stadification comparées.[97]**

	CT	Examen physique / radiographie <sup>a</sup>	TEP / CT
Coût total <sup>1</sup>	69 931,93	70 623,52	70 834,74
Probabilité de chirurgie	0,78	0,94	0,74
Probabilité d'un diagnostic précis	0,90	0,74	0,94
Variation incrémentielle des coûts	-	691,59	902,81 <sup>b</sup> ; 211,22 <sup>c</sup>
Changement progressif des chirurgies réalisées	-	0,16	(0,04) <sup>b</sup> ; 0,20 <sup>c</sup>
Changement progressif des diagnostics précis atteints	-	(0,16)	0,04 <sup>b</sup> ; 0,20 <sup>c</sup>
Rapport coût / efficacité (coût par chirurgie)	89 656,32	75 131,40	95 722,62
Rapport coût / efficacité (coût par diagnostic précis)	77 702,14	95 437,19	75 356,11
Rapport coût-efficacité différentiel (ICER) <sup>1</sup> par diagnostic précis, avec CT comme référence	-	Dominé	22 570,25
Rapport coût-efficacité incrémental (ICER) <sup>1</sup> par diagnostic précis, avec PE / radiographie comme référence	Dominé	-	1 056,10

Une : Tous les coûts sont en dollars canadiens (CAD).

B : Comparé à CT.

c : Comparé à PE / radiographie.

Ré : ICER  $\frac{1}{2}$  ( Coût 2 Coût 1) / (Efficacité 2 Efficacité 1), où 1 et 2 sont des stratégies comparées.

## II. Impact 2 : Changement des prises en charges thérapeutiques.

### 1. Diagnostic différentiel des nodules pulmonaires solitaires.

La première indication clinique pour laquelle la rentabilité de la TEP a été démontrée est la différence entre les nodules pulmonaires malins et bénins.

La TEP se caractérise par une haute spécificité et une haute précision de diagnostic que ce qui est disponible avec l'approche d'imagerie standard.

Lorsqu'une lésion suggestive peut être classée comme bénigne, il est possible d'éviter les coûts la biopsie à l'aiguille fine et la thoracotomie.

Dans une étude de suivi des cas réalisée par l'équipe Valk et al, il a été montré que l'utilisation de TEP a permis de réduire les coûts de 2200\$ par patient. Un autre groupe de recherche dans les Etats- Unies a signalé une réduction de 91\$ - 2200\$ par patient si la stratégie de diagnostic était TEP/CT. Avec une probabilité pré-test de 0.12-0.69.[62]

En plus en Australie deux groupe de recherche en fait état de résultats similaires si la TEP est réalisée en plus du scanner, ils ont publiés une économie de coûts de 505 dollars australiens (459 dollars) et 935 AU\$ (849 \$) ou 774 AU\$ (703 \$) par patient. Au contraire, un groupe japonais a signalé des coûts supplémentaires de la stratégie TEP+CT par année de vie sauvée (ICER =1,557 \$). Aussi en Allemagne, Dietlein et al ont annoncé des coûts supplémentaires d'une stratégie basée sur la TEP avec un ICER de 3.218 € (4,745\$) par année de vie sauvée [63]. En conclusion tous les auteurs ont admis que les coûts supplémentaires sont dans une gamme acceptable .

En ce qui concerne le diagnostic différentiel des nodules pulmonaires non définis, le rapport coûts –efficacité de la TEP peut être déduit du fait que la TEP montre fréquemment des résultats supplémentaires tels que les cancers secondaires ou les dépôts de tumeurs métastatiques ce qui permet de changer la gestion clinique et offrir d'autres potentiels de réduction des coûts, c'est-à-dire l'omission de chirurgie pratiquée dans un but curatif.[64]

## **2. Cancer du poumon non à petites cellules et maladie de hodgkin.**

La tomographie par émission de positons (TEP) présente un intérêt pour l'aide à la décision de traitement **pour la radiothérapie du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) et de la maladie de Hodgkin**. En effet elle peut aboutir au changement du traitement sur la dose , la zone ou volume irradié , ou bien du nombre de faisceaux ou de type de radiothérapie. Voire à la suppression du traitement de radiothérapie surtout les cancers bronchiques non à petites cellules de stades IIIB où des métastases avaient été découvertes par la TEP.[65,66]

En outre la TEP a permis la modification de l'irradiation soit le volume, la dose ou le type de radiothérapie ou bien le report du traitement après chimiothérapie des maladies de Hodgkin de stades IIA et IIB.[67]

Selon une étude prospective multicentrique réalisée dans neuf hôpitaux français dans le cadre du programme de soutien aux techniques innovantes et coûteuses (Stic) entre 2004 et 2005, chez 209 patients soit 112 atteints de cancer bronchique non à petites cellules (53,6 %) et 97 de maladie de Hodgkin (46,4 %) [68]. La TEP a apporté des modifications de la

radiothérapie chez 45 patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules qui correspond à un gain de 367,9 euros en moyenne sur l'ensemble des patients. Plus précisément, pour un patient ce gain provient d'une économie de 332,9 euros correspondant à la suppression du traitement pour six patients suite à la découverte d'une métastase; d'un coût supplémentaire de 36 euros lié à une augmentation de dose pour sept patients et d'une économie de 71 euros suite à une diminution de dose pour sept patients. Quant aux modifications du volume sans modification de la dose, qui ont concernées 24 patients, ils n'ont pas eu d'impact sur le coût.

Cependant les modifications du traitement de radiothérapie suite à la TEP dans la maladie de Hodgkin ont concerné dix patients et ont entraîné une augmentation de dix euros en moyenne sur l'ensemble des patients. Alors que pour les quatre patients ayant bénéficié d'un report de la radiothérapie après une chimiothérapie, le coût des modifications du traitement de radiothérapie a été considéré nul.

A cela s'ajoute le gain lié aux transports suite aux modifications du traitement qui correspondait par patient à un gain de 152,7 euros pour le carcinomes bronchique non à petites cellules et à un coût de 2,9 euros pour la maladie de Hodgkin.[68]

**Tableau 3 : Coûts induits ou évités par la réalisation de la TEP, en moyenne par patient inclus (euros 2005) . [68]**

Items évalués	Coût moyen	
	CPNPC (n = 112)	Hodgkin (n = 97)
<i>(1) Réalisation de la TEP</i>		
Examen, dont	806,4	806,4
Caméra TEP et	208	208
équipements associés		
Autres équipements	5,9	5,9
en médecine nucléaire		
FDG	404	404
Travaux/mises aux	21,6	21,6
normes du service		
Personnel du service	146,6	150,4
de médecine nucléaire		
et radiothérapeute		
Consommables	18,7	18,7
Transport des patients	82,9	82,9
<b>Total (1)</b>	<b>889,2</b>	<b>889,2</b>
<i>(2) Examens complémentaires</i>		
Examens	53,0	23,9
Transport des patients	4,5	4,5
<b>Total (2)</b>	<b>57,5</b>	<b>28,4</b>
<i>(3) Modifications de la radiothérapie suite à la TEP</i>		
Modification de	-367,9	10,0
l'irradiation		
Transport des patients	-152,7	2,9
<b>Total (3)</b>	<b>-520,6</b>	<b>12,9</b>
<b>Total (1) + (2) + (3)</b>	<b>426,1</b>	<b>930,5</b>

CNBPC: carcinomes bronchiques non à petites cellules.

### 3. Le cancer du sein

IL représente la première cause de mortalité par cancer chez la femme et l'une des néoplasies les plus fréquentes. Cependant les techniques conventionnelles utilisés que ce soit pour le diagnostic de la tumeur primitive, le bilan d'extension tumoral ou le diagnostic des récidives, ne sont pas actuellement optimales.[69] Toutefois la TEP au FDG possède une sensibilité autour de 90 % (83 à 100), une spécificité autour de 84 % (75 à 100), une valeur prédictive positive autour de 92 % (87 à 100) et une valeur prédictive négative autour de 80 % (67 à 89) pour le diagnostic initial.[70]

A cela s'ajoute les performances pour le **bilan d'extension initial** avec une efficacité globale autour de 86 % (70 - 100), une sensibilité autour de 87 % (77 - 100), une spécificité autour de 85 % (66 - 100), une valeur prédictive positive autour de 83 % (63 - 100) et une valeur prédictive négative autour de 90 % (82 - 100).[60]

Il a été constaté que la TEP permet d'éviter le curage axillaire chez les patientes ayant des tumeurs T1 de moins de 20 mm, pour lesquelles le risque d'envahissement ganglionnaire est faible (5 à 30 %). Dans l'expérience d'Adler portant sur 52 patientes, la TEP au FDG a permis d'éviter une dissection axillaire chez 22 (68 %) des 32 patientes ayant un curage négatif. Cela a permis d'économiser **2300 \$ par patiente**, au prix d'un seul faux négatif sur 20 curages positifs (5 %). [71]

Aussi selon l'équipe de Bombardieri, la TEP au FDG utilisée pour 105 patientes N 0-1, aurait permis d'éviter le curage négatif chez 63/70 patientes (90 %), avec **une économie de 925 \$ par patiente** et au prix de 5 faux négatifs sur 35 curages positifs (14 %).[72]

De plus l'examen FDG permet de faire en même temps le bilan des métastases à distance situées dans le champs d'examen mettant en évidence des métastases non suspectées chez 12/41 (29 %) patientes [73], et permettant de modifier le stade clinique et la stratégie thérapeutique dans 29 % des cas pour une série de 38 patientes [74].

#### **4. Cancer de l'ovaire**

Le cancer de l'ovaire est l'une des tumeurs malignes les plus fréquentes chez les femmes. Chaque année 4797 nouveaux cancers de l'ovaire sont diagnostiqués avec un risque cumulé de développer un cancer de l'ovaire de 1.04% selon les données les plus récentes relatives à la situation italienne [75].

La tomographie par émission de positrons à [18F] fluorodésoxyglucose (FDG) s'est avérée très utile pour la détection des récives locales chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, avec un impact significatif sur la gestion de la maladie [76]. Le diagnostic de récive du cancer de l'ovaire se traduit par une augmentation précoce du marqueur tumoral CA-125, bien que l'imagerie conventionnelle soit négative [79]. Une détection précoce de la rechute permet une chimiothérapie de deuxième intention rapide ou une chirurgie cytoréductive secondaire. [80]

A cela s'ajoute que la TEP / TDM présente une sensibilité pour la détection des récidives entre 78% et 83% [70], et qu'elle est particulièrement utile pour le diagnostic de récidive lorsque les taux de CA-125 augmentent et que l'imagerie conventionnelle n'est pas concluante ou négative.[77][78]

Une étude a réalisé une analyse coût-efficacité pour évaluer l'impact économique des changements dans la prise en charge clinique après l'introduction de la TEP / TDM dans le recadrage des patientes suspectées de récidive de cancer de l'ovaire . Pour cela trois stratégies diagnostiques différentes ont été évaluées et comparées respectivement dont deux voies alternatives basées sur la TEP. [81] Figure (1)

L'introduction de la TEP / TDM dans la prise en charge clinique de ces patients a changé de manière significative la stratégie de traitement: 31,3% des modifications lorsque la TEP / TDM est utilisée chez les patients ayant une TDM négative et 62,5% des modifications lorsque la TEP / TDM a été utilisée dans l'ensemble les patients.

La stratégie de base (CT uniquement) a déterminé un coût total de 71322,96 € et un coût moyen par patient de 2228,84 €. Alors que la stratégie A (TEP / TDM pour CT négatif) a déterminé un coût total de 94 662,80 € et un coût moyen par patient de 2958,21€. Et la stratégie B (TEP / TDM pour tous) a déterminé un coût total de 93093,20 € et un coût moyen par patient de 2909,16 € ( Tableau 2).

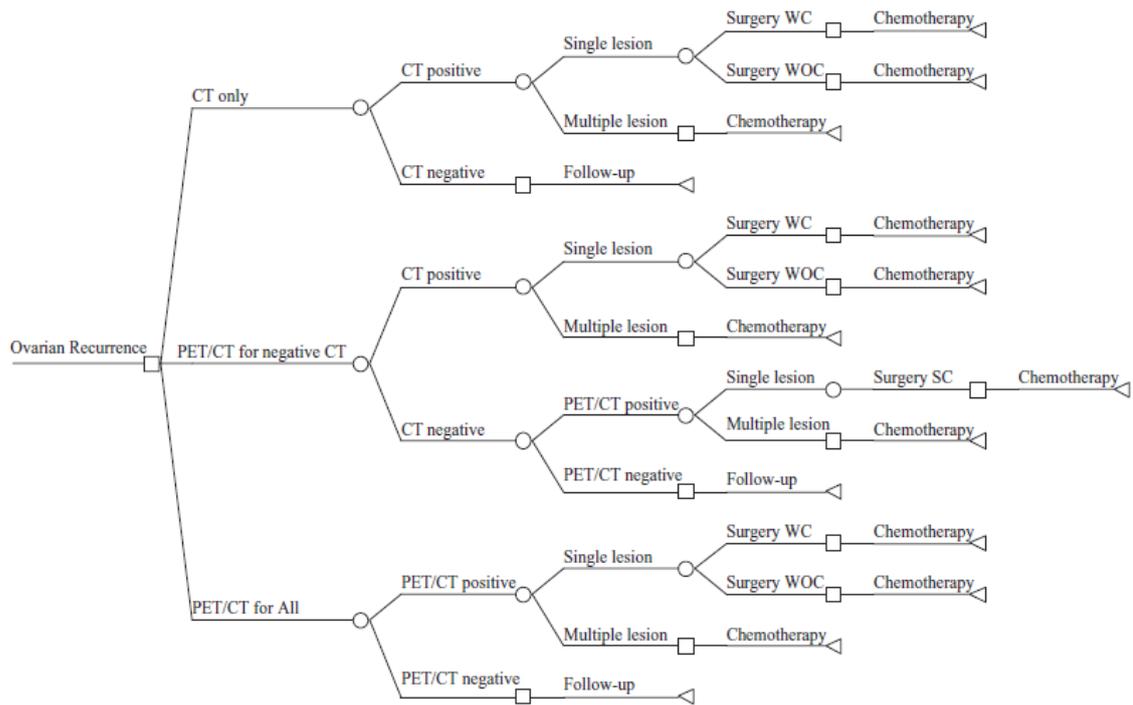
En fait, le nombre d'interventions chirurgicales indiquées par la TEP / TDM pour la stratégie CT négative est plus élevé que ceux de la stratégie CT uniquement (20 vs 15 respectivement).

Toutefois les coûts totaux des stratégies basées sur la TEP ont augmenté, en ce qui concerne la stratégie basée sur la tomodensitométrie, les données d'efficacité ont montré une réduction du nombre d'interventions chirurgicales (de 15 de la stratégie de base à 12 de la stratégie B) et une augmentation du nombre de patients positifs (de 20 stratégie de base à 29 de stratégie B). En outre, les coûts de chirurgie ont diminué de 62 490 € de la stratégie de base (CT uniquement) à 50386 € de la stratégie B (TEP / TDM pour tous) pour éviter une chirurgie inappropriée chez trois patients en raison de l'introduction de la TEP / TDM.

Ainsi, en raison de la diminution des interventions chirurgicales inappropriées, l'analyse incrémentale a indiqué que la stratégie B (TEP / TDM pour tous) est la voie la plus favorable, avec un ICER de 226,77 € (Tableau 1). Cela signifie que l'utilisation supplémentaire de la TEP / TDM après une tomodensitométrie, dans le protocole de suivi des patientes suspectées de récurrence de cancer de l'ovaire, détermine un coût supplémentaire d'environ 226,77 € par cas de chirurgie évitée.

En particulier, bien que la TEP / TDM soit 6,3 fois plus chère que la TDM (1058,57 € contre 161,13 €), tel que calculé par le remboursement DRG fourni par le système de santé national, le coût des parcours basés sur la TEP (stratégie A et B) sont seulement 1,3 fois plus chers que la voie basée sur la tomodensitométrie. Ce qui signifie que l'augmentation des coûts totaux n'est pas seulement due au coût spécifique de la technologie TEP, mais au changement intervenu dans la prise en charge des patients diagnostiques qui a permis une diminution des indications chirurgicales. En particulier, en raison de la précision élevée de la TEP / TDM dans l'identification du nombre de sites de résultats positifs, la présence de sites uniques ou multiples de récurrences pouvait être correctement détectée: lorsqu'une seule lésion était détectée, le traitement chirurgical pouvait être proposé, alors que la chirurgie n'était pas suggérée et qu'un traitement chimiothérapeutique était nécessaire en cas de lésions multiples. En conséquence, le coût qui a remarquablement changé par l'introduction de la TEP / TDM dans la prise en charge clinique de ces patients se réfère aux coûts de la chirurgie qui sont passés de 62 490 € lorsque seul le scanner était utilisé pour 50 386 € lorsque la TEP / TDM a été utilisée chez tous les patients (réduction en pourcentage: 19,4%). Ainsi, avec la TEP / CT, les coûts augmentent en raison de l'utilisation d'une technologie plus coûteuse, bien que cela puisse être en partie compensé par des améliorations de la précision de la mise en scène et des temps d'examen .

Enfin, l'introduction de la TEP / CT devrait permettre une réduction significative des pertes de productivité et des coûts indirects pour les patients en évitant les journées de travail perdues. En effet, le temps passé pour subir une étude TEP / CT est plus court que celui de TEP et CT séparément. En conséquence, les jours de travail perdus devraient être inférieurs pour le TEP / TDM combiné.



**Figure 29: Voies basées sur la tomodynamométrie et la TEP. CT, tomodynamométrie; TEP, tomographie par émission de positons; WC: avec complications; WOC: sans complications. [81]**

**Tableau 4 : Analyse incrémentale et ICER.[81]**

Pathways	Expected Cost	Effectiveness <i>n</i> of surgery	Incremental Cost	Incremental effectiveness <i>n</i> of SA	ICER €/SA
CT only	2228.14	15	-	-	-
PET/CT for negative CT	2957.25	20	729.37	+5*	-
PET/CT for All	2909.16	12	680.32	-3	226.77

**Tableau 5 : Variables cliniques et économiques de l'analyse de rentabilité.[81]**

DRG and Tariffs	Costs	CT only	PET/CT for negative CT	PET/CT for All
Routine examination(Anamnesis, CA-125, ECG)	101.74	3 255.68	3 255.68	3 255.68
Blood exam	13.16	421.12	421.12	421.12
CT	161.13	5 156.16	5 156.16	5 156.16
PET/CT	1 058.57	-	12 702.84	33 874.24
Surgery with complications	8 046.00	16 092.00	16 092.00	16 092.00
Surgery without complications:	3 569.08	46 398.00		
CT only	3 168.61		57 035.00	
PET/CT for negative CT	3 429.40			34 294.00
PET/CT for All				
Total cost of surgery		62 490.00	73 127.00	50 386.00
Total costs of strategies		71 322.96	94 662.80	93 093.20
Expected cost for each patient		2 228.84	2 958.21	2 909.16

CT, computed tomography; PET, positron emission tomography.

## 5. Les cardiopathies ischémiques

La tomographie par émission de positrons peut être rentable pour sélectionner des patients ayant une mauvaise fonction ventriculaire gauche pour un pontage coronarien [82]. En effet, la revascularisation des patients atteints d'une cardiopathie ischémique et d'une mauvaise fonction ventriculaire gauche pour les interventions chirurgicales est coûteuse et comporte des risques considérables, mais peut améliorer la survie des patients atteints d'un myocarde en hibernation [83]. La tomographie par émission de positrons peut détecter le myocarde en hibernation [84] et peut être rentable si elle est utilisée pour sélectionner les patients à opérer.

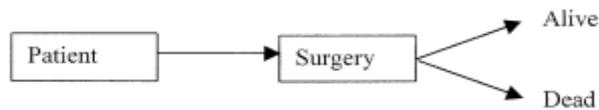
Pour cela un modèle économique a été développé pour comparer le rapport coût-efficacité de trois stratégies de prise en charge: (1) pontage coronarien pour tous les patients; (2) l'utilisation de la tomographie par émission de positons pour sélectionner des candidats pour un pontage coronarien, ceux sans hibernation restant sous traitement médical; et (3) thérapie médicale pour tous les patients. Figure (1) Le modèle a utilisé les données de deux sources principales : l'hôpital de St Thomas' Hospital à Londres (London School of Hygiene and Tropical Medicine et Guy's and St.Thomas 'Hospitals, Londres, Royaume-Uni) et de la littérature publiée.

La TEP au FDG était coûteuse et efficace dans la sélection des patients pour l'opération. Dans une population hypothétique de 1 000 patients, elle a permis d'économiser un peu plus d'années de vie et a coûté environ 3 millions de livres *sterling* de moins. Son utilisation avant un pontage aorto-coronarien(PAC) au lieu que tous les patients reçoivent un traitement médical

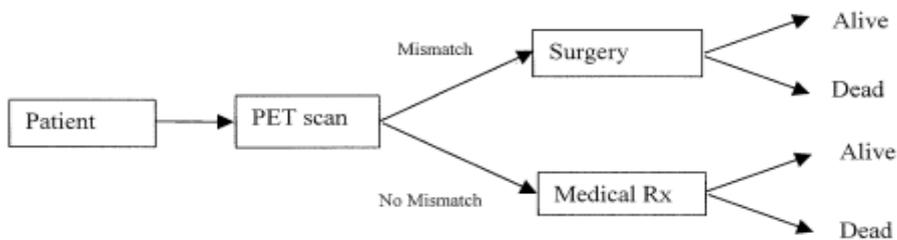
a sauvé des vies .En effet la thérapie médicale seule était l’option la moins coûteuse. L’option TEP a coûté 4 692 246 £ de plus que la stratégie la moins coûteuse de la thérapie médicale et a permis d’économiser 60,79 années supplémentaires pour la population de 1 000 personnes référée. Le coût par année de vie gagné en utilisant la TEP par rapport à la stratégie la moins chère de la thérapie médicale seule était donc de 77 186 £. La revascularisation par PAC sans PET était à la fois plus coûteuse et moins efficace que la stratégie TEP. L’argent économisé en effectuant moins d’opérations dépasse le coût de l’introduction des scans TEP

L’analyse de sensibilité a montré que la prévalence de l’hibernation et le taux de survie des patients refusés de revascularisation sur la base de la tomographie par émission de positons étaient les domaines les plus susceptibles d’influencer le rapport coût-efficacité. Toutefois la sensibilité de la TEP était plus importante que la spécificité .La tomographie par émission de positrons peut être rentable pour sélectionner des patients ayant une mauvaise fonction ventriculaire gauche pour un pontage coronarien.

**Strategy 1 – Routine revascularization**



**Strategy 2 – Pre-operative PET scan to select patients for surgery**



**Strategy 3 – Medical Therapy**



**Figure 30: Trois stratégies de test / traitement. (PET : Tomographie par émission de positon; Rx : Thérapie.)[82]**

**Tableau 6 : Coûts et années de vie obtenus à partir de trois alternatives de test / traitement pour 1 000 patients hypothétiques (valeurs par défaut des données).[82]**

Treatment Strategies	Total Cost	Total Effect (life-years)	Incremental Cost	Incremental Effect (life-years)	Incremental C/E (cost per life-year saved)
Medical therapy	£666,900	855.00	...	...	-
Preop PET + CABG	£5,359,146	915.79	£4,692,246	60.79	£77,186
CABG	£8,146,717	913.79	£2,787,572	-2.00	Dominated

CABG : pontage coronarien. C / E rentabilité. TEP : tomographie par émission de position. Préop : préopératoire

### III. Impact 3 : Suivi thérapeutique: évaluation de l'efficacité de traitement initial

#### 1. Cancer de la tête et du cou

La TEP-CT a aidé à la prise en charge du cou après une réponse complète à la chimioradiothérapie (CRT) dans **le cancer de la tête et du cou [85]**. Elle est largement utilisée pour la surveillance post-traitement.

Elle permet d'identifier les patients chez qui une dissection du cou peut être différée en toute sécurité [86][87]. Or, il n'y'avait pas de maladie pathologique chez 70% des spécimens de dissection cervicale.[88]

Une étude réalisée par Rabalais et al, a montré que la stratégie TEP-CT coûte en moyenne 14492 \$ par patient, ainsi elle a démontré que 98,6% des patients sont indemnes de maladie du cou à 1 an. Toutefois les stratégies de dissection du cou ont un taux d'efficacité de 99,2% pour contrôler le cou.[56]

Le rapport coût-efficacité différentiel était de 3 854 397 \$. Ce qui signifie que 3 854 397 \$ seraient dépensé de plus par patient indemne de maladie par rapport à l'algorithme de surveillance TEP-CT, si les stratégies de dissection du cou étaient employées. Tableau 1

Il a été constaté que la stratégie de surveillance la plus rentable était d'obtenir des tomodensitogrammes TEP sur tous les patients après le traitement et de procéder à des dissections du cou chez ceux dont les échographies étaient positives. Toutefois, les patients ayant une imagerie négative subiraient ensuite une nouvelle analyse tous les 3 mois, pour un total de quatre analyses au cours de la première année.

**Tableau 7 : Résultats de rentabilité.[89]**

Strategy	Cost	Incremental Cost	Effectiveness	Incremental Effectiveness	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
PET-CT	\$14,492		0.986		
ND + PE	\$36,925	\$22,433	0.992	0.00582	\$3,854,397
ND + PE + CT	\$38,450	\$1,526	0.992	0	Dominated
ND + PE + PET-CT	\$48,227	\$11,302	0.992	0	Dominated

PET-CT = positron emission tomography-computed tomography; ND = neck dissection; PE = physical examination.

## 2. Le carcinome épidermoïde oropharyngé.

Les patients atteints d'un carcinome épidermoïde oropharyngé à stade avancé résecable (OPSCC) sont souvent traités par chimioradiothérapie (CRT) afin de préserver la fonction des organes et la qualité de vie.

Un suivi approfondi permet de détecter une tumeur résiduelle, qui peut être traitée avec succès par une chirurgie de sauvetage si elle est détectée tôt. Des recherches antérieures ont montré que la détection précoce de la tumeur résiduelle est associée à des probabilités de survie plus favorables et à un meilleur contrôle local [90].

Une étude s'est intéressée à l'analyse coût-efficacité de l'évaluation de la réponse après chimiothérapie chez les patients atteints d'un cancer oropharyngé avancé à l'aide de la TEP-CT 18 F-FDG et/ou de l'IRM pondérée en fonction de la diffusion.[89]

En effet il existe une variation dans les tests diagnostiques utilisés pour l'évaluation de la réponse locale après chimio-radiothérapie chez les patients atteints de cancer oropharyngé avancé.[91]

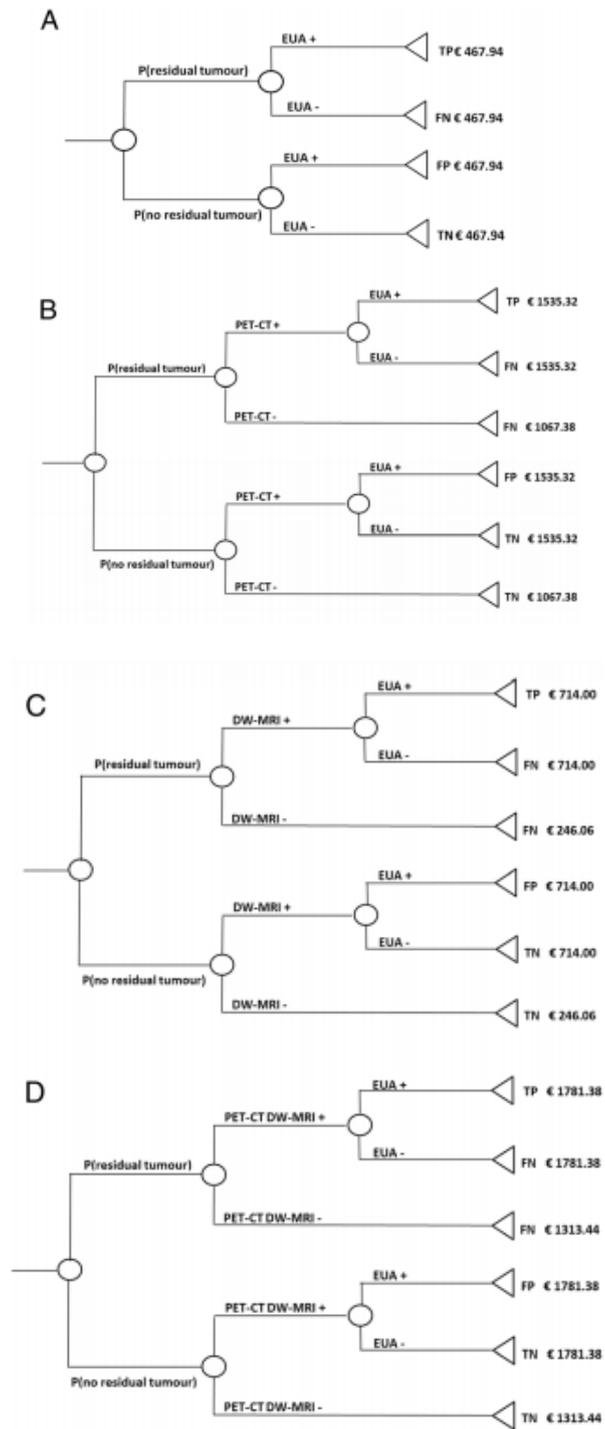
En plus de la stratégie de référence, c'est-à-dire l'examen invasif sous anesthésie générale (AUE) pour tous les patients 3 mois après la CRT, trois stratégies d'imagerie consistant en une

TEP-CT au 18FDG, une IRM pondérée par diffusion (IRM-DW) ou à la fois une TEP-CT au 18FDG et une IRM-DW suivie d'une AUE après un test positif ont été considérés. Seuls les patients dont le test d'imagerie est positif sont référés à l'EUA

Toutefois le rendement de l'examen invasif sous anesthésie générale avec biopsies chez tous les patients est faible et il peut induire une morbidité importante. Pour cela quatre stratégies d'évaluation de la réponse pour détecter la maladie résiduelle locale en termes de précision diagnostique et de rapport coût-efficacité ont été explorés.

La stratégie EUA a permis de poser des diagnostics corrects à 96 %. Les coûts attendus étaient de 468 € par patient alors que 89 % des indications de l'EUA étaient inutiles. Tandis que la stratégie DW-MRI était la moins coûteuse, mais elle a également conduit à la plus faible proportion de diagnostics corrects, à savoir 93%. La stratégie PET-CT et la stratégie d'imagerie combinée ont été dominées par la stratégie EUA en raison d'une proportion respectivement inférieure ou égale de diagnostics corrects, à des coûts plus élevée, l'association de la TEP-TDM et de l'IRM-DW présentait la sensibilité la plus élevée. Toutefois les stratégies d'imagerie ont considérablement réduit les indications d'AUE (inutiles) et la charge associée par rapport à la stratégie d'AUE.

La stratégie combinant la TEP-TDM et l'IRM-DW ne coûte que 927 € de plus par patient, et permet d'obtenir la même précision diagnostique dans la détection de la maladie résiduelle locale tout en réduisant considérablement les indications inutiles d'AUE, donc elle est préférable à l'AUE immédiate. Tableau (8)



**Figure 31: Arbres de décision de toutes les stratégies évaluées, à savoir une EUA pour tous les patients, ( b) TEP-CT avant EUA, ( c) DW-MRI avant EUA et (d) PET-CT comme DW-MRI avant l'EUA. Le nœud final décrit le statut diagnostique du patient, c'est-à-dire vrai positif (TP), faux négatif (FN), faux positif (FP) ou vrai négatif (TN), ainsi que les coûts associés à cette branche spécifique.[89]**

**Tableau 8 : Caractéristiques des essais et coûts des instruments de diagnostic pour l'évaluation des réponses. [89]**

	Caractéristiques des tests rapportés lors des essais				Caractéristique de test basé sur la littérature		Frais (Euros)
	Sensibilité [IC à 95%]	Spécificité [IC 95%]	Prédictif positif valeur [IC à 95%]	Prédictif négatif valeur [IC à 95%]	Spécificité de sensibilité		
EUA	60 [14,7 - 94,7]	100 [91,4 - 100,0]	100,0 [29,2 - 100,0]	95,3 [84,2 - 99,4]	*	*	468
TEP-CT	75 [19,4 - 99,4]	83 [67,9 - 92,8]	30,0 [6,7 - 65,2]	97,1 [85,1 - 99,9]	79,9 <sup>aaa</sup>	87,5 <sup>aaa</sup>	1067
DW-IRM	60 [14,7 - 94,7]	95 [83,5 - 99,4]	60,0 [14,7 - 94,7]	95,1 [83,5 - 99,4]	89,0 <sup>b</sup>	86,0 <sup>b</sup>	246
PET-CT et DW-MRI 100 combinés [39,8 - 100,0]		93 [80,1 - 98,5]	57,1 [18,4 - 90,1]	100,0 [90,7 - 100,0]	*	*	1313

Les caractéristiques du test pour cet instrument de diagnostic ne sont pas rapportées dans la littérature.

A :Basé sur la revue systématique de Gupta et al. (2011) [92]

B :Basé sur l'étude de Vaid et al. (2017) [43].

#### **IV. Les impacts sur la santé du patient**

La TEP permet dans certains cas de supprimer la radiothérapie et d'éviter sa toxicité, comme le cas **des carcinomes bronchiques non à petites cellules** avec un pronostic assez sombre à moyen terme où la visualisation des métastases par la TEP à un stade précoce permet d'entamer le traitement palliatif.[63]

Et comme connu les effets indésirables de la radiothérapie sont nombreux, et potentiellement graves.

Ainsi elle adapte le traitement dans **la maladie de Hodgkin**, dont le pronostic est très favorable, La TEP permet d'adapter le traitement afin d'anticiper les rechutes. Pour les maladies de Hodgkin de stades I et II qui ont fait l'objet de cette étude, on peut s'attendre à ce que les reports de radiothérapie, en particulier en permettant la prescription d'une chimiothérapie, aient permis d'éviter des rechutes ultérieures. On peut également penser que la TEP pourrait présenter un grand intérêt pour les maladies de Hodgkin de stade III. En effet, la maladie est plus évolutive et les patients en réponse partielle avec la chimiothérapie et mis en réponse complète secondairement à la radiothérapie retrouvent le pronostic des réponses complètes à la chimiothérapie seule. Dans ce dernier cas, la TEP pourrait donc permettre d'irradier uniquement les patients qui en ont besoin.[52]

A cela s'ajoute l'impact de la tomographie par émission de positrons au fluorodéoxyglucose (TEP-TC) sur **des métastases hépatiques colorectales (MHC)** qui est très important. [98]

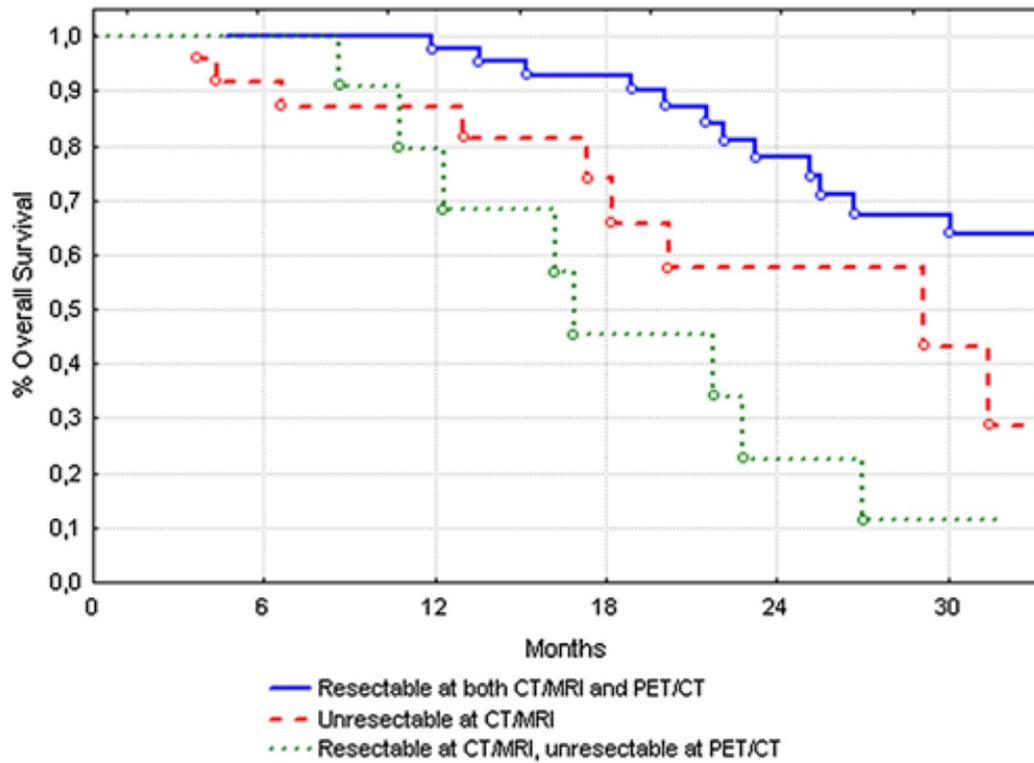
La TEP permet la stadification et la gestion des patients atteints de CML ainsi sa pertinence clinique est désormais reconnue par les directives internationales [100] [101]. Dans une récente méta-analyse la TEP-TDM a permis de détecter des lésions extra-hépatiques non détectées par l'imagerie conventionnelle dans 32 % des cas et à réduit le nombre des résections non curatives de MHC.[99]

En fait, elle aurait une sensibilité et une spécificité regroupées de 88,0 et 96,1 %, respectivement, pour les maladies hépatiques et de 91,5 et 95,4 % pour les maladies extrahépatiques, ce qui est nettement supérieur aux méthodes d'imagerie conventionnelles.

Une série de 352 patients subissant leur première résection hépatique (LR) pour CLM entre janvier 2005 et juin 2014 dans un établissement tertiaire de chirurgie hépatobiliaire a été envisagée, parmi lesquels 224 ont présenté un récurrence de la maladie. Les patients atteints d'une maladie résécable (en amont ou éventuellement après une chimiothérapie) ont subi une TEP-TDM. Les patients devaient également recevoir une TEP-TDM si une maladie extrahépatique était suspectée ou si les données n'étaient pas claires à la TDM / IRM. Pour 107 patients, FDG PET-CT a été administré au diagnostic de récurrence avant l'administration d'une nouvelle ligne de chimiothérapie

L'analyse de survie a confirmé que la planification du traitement sur la base des données de la TEP-TDM était adéquate. Les patients exclus de la chirurgie en raison du résultat de la TEP-TDM avaient le taux de survie le plus faible, encore plus faible que celui des patients non sécables à la tomographie/IRM.

La survie extrêmement faible des patients exclus de la chirurgie sur la base des données de la TEP-TDM a indirectement confirmé l'adéquation de la stadification. [102]



Patients à risque	Mois					
	0	6	12	18	24	30
Resectable à la CT/IRM et à la TEP-TDM	52	50	42	34	25	19
Inaccessible à la CT/IRM	25	21	15	9	6	3
Résécable à la CT/IRM mais non résécable à la TEP/TDM	14	12	7	4	2	1

Figure 32: Survie globale après le diagnostic de récurrence pour les patients atteints d'une maladie du foie selon le résultat de leur traitement.[100]

## V. Discussion

La tomographie par émission de positon est une technique en perpétuelle émergence, elle a fait preuve de son importance dans le domaine de cancérologie où elle est très utilisée. Mais également, dans le domaine de cardiologie, neurologie, et en infectiologie. Deux médicaments radiopharmaceutiques disposent de l'AMM au Maroc, le FDG et le F-choline. En effet la TEP possède une forte sensibilité et spécificité, ce qui l'a permis d'écarter plusieurs méthodes de références moins précises, et qui peuvent être invasifs.

Toutefois, c'est une technique très chère à cause des coûts dus à la production du radiotraceur, de son transport, et des salaires du personnel travaillant.

Plusieurs études se sont consacrées à analyser la rentabilité de cette technique, dans le but de permettre son remboursement par les établissements responsables. Ces études ont été mises dans plusieurs pays d'Amérique, et d'Europe. Or, ils ne s'intéressaient pas à la population arabe et africaine.

Pour le FDG, il a fait face aux demandes des radiothérapeutes, en permettant grâce à son avidité de diagnostiquer et stadifier la maladie. Ainsi, d'évaluer l'efficacité de son traitement. Aussi plusieurs études s'intéressaient à l'impact de la F -choline dans le diagnostic et la détection de cancer de prostate. Or on n'a pas trouvé des études qui ont comme objectifs son impact médico-économique.

La place de la TEP à FDG dans la stadification et diagnostic précoce de pathologies cancéreuses prend la grande partie dans les études disponibles. Elle permet soit d'augmenter ou de diminuer le stade de la maladie. Comme dans le lymphome hodgkinien où elle a augmenté le stade chez 24% des patients et où elle l'a diminué chez 8% de l'ensemble des patients qui ont fait objet de l'étude de Cerci et al. Or l'augmentation des coûts à cause de l'ajout de la TEP est justifiée par sa haute précision de stadification et son utilité à adapter une meilleure stratégie de traitement. Mais ce n'est pas toujours le cas, La TEP permet de réduire les coûts totaux du traitement. Le rapport coût-efficacité et coût-utilité de la TEP à FDG se situaient dans la fourchette acceptable.

La TEP à FDG permet de changer le traitement, et conduit à l'omission de stratégies coûteuses comme la chirurgie, car elle est capable de détecter les métastases. Il est possible de modifier le traitement en changeant la dose ou le volume de radiothérapie comme dans le cancer du poumon non à petites cellules, et cela se traduit par des économies très importantes.

A cela s'ajoute le rôle de la TEP à FDG dans le suivi thérapeutique, en permettant d'évaluer l'efficacité du traitement initial, mais le nombre des études qui s'intéressent à cet impact est moindre par rapport à celle de stadification des pathologies cancéreuses. Toutefois, elle est largement utilisée dans le suivi post-traitement du cancer de la tête et du cou où elle identifie les patients indemnes de maladie et chez lesquelles une dissection du cou peut être différée.

La TEP permet d'éviter les effets indésirables de la radiothérapie et de la chimiothérapie chez les patients qui présentent des métastases hépatiques colorectales et d'entamer le traitement palliatif. Ainsi elle permet d'anticiper les rechutes et reporter la radiothérapie chez les patients ayant un pronostic favorable de la maladie de Hodgkin en permettant la prescription d'une chimiothérapie. De plus la TEP à FDG réduit le nombre des résections non curatives de m, ainsi la survie extrêmement faible des patients exclus de la chirurgie sur la base des données de la TEP-TDM a indirectement confirmé l'adéquation de la stadification.



# Conclusion



La tomographie par émission de positon à 18F-fluorodésoxyglucose est largement utilisée dans la médecine, elle a démontré son importance dans le diagnostic et la stadification des maladies cancéreuses, aussi dans le diagnostic des maladies infectieuses, cardiaques et neurologiques.

Les indications du [18F] FDG ne cesse d'évoluer, ils sont nombreuses et en augmentation croissante chaque année. La TEP à FDG se caractérise par une sensibilité et une spécificité très importante .Du fait de sa forte sensibilité elle permet de **statuer** et **confirmer** le caractère localisé du cancer, afin de permettre l'accès à un traitement local (chirurgical, par radiothérapie (RT) ou radiologie interventionnelle) . Comme elle peut faire face à un patient métastatique, en réalisant une cartographie exhaustive de l'ensemble des cibles à traiter, ainsi que d'identifier précocement d'éventuelles lésions à risques.

Notre travail nous a permis de démontrer la rentabilité de cette technique , on s'est intéressé dans un premier temps à son impact sur la stadification des maladie cancéreuses où le FDG a fait preuve de sa forte avidité aux cellules cancéreuses n effet la TEP à FDG permet s'il est réalisée au bon temps de prévenir la propagation du cancer , et de choisir le traitement adéquat , tout en économisant les coûts payées avec les méthodes de références . Puis on a étudié son impact sur le changement du traitement, en le modifiant elle permet d'éviter des traitements très cher comme la chimiothérapie ou la radiothérapie et les chirurgies inutiles .Finalement on s'est intéressé à l'impact économique de la TEP au FDG sur le suivi thérapeutique surtout qu'elle permet d'évaluer la réponse à la chimiothérapie.

Or on n'a pas trouvé des études qui analysent l'impact médicoéconomique du F-choline.

Afin de déceler la place de la TEP à FDG dans l'évaluation médico-économique, des études supplémentaires doivent être effectuées avec un grand nombre de patients. Ainsi, il fallait faire des analyses économique sur l'impact du F-choline. Il est préférable de les consacrer à la population africaine, notamment marocaine.



# Résumés



## Résumé

**Titre :** Place de l'évaluation médico-économique de la tomographie par émission de positon dans la prise en charge clinique

**Auteur :** NASSIH Jihane

**Rapporteur :** Pr Makram Sanaa

**Mots clés :** 18 FDG, 18 F- choline, TEP, Coût - efficacité, Economie.

Le 2-[18F] Fluoro-2-désoxy-D-glucose (18FDG) est actuellement le radiopharmaceutique de choix en imagerie de tomographie d'émission de positon et tomographie d'émission de positon /tomodensitométrie.

Notre travail s'est fixé l'objectif d'étudier l'impact de la tomographie d'émission de positon à 2-[18F] Fluoro-2-désoxy-D-glucose (18FDG) et Fluoro choline sur le domaine de santé. Pour cela on a analysé un ensemble d'articles publiés sur les bases de données Pubmed , science direct , google scholar et online library .

Finalement notre travail constitue pour nous une occasion pour rappeler l'impact économique de la 2-[18F] Fluoro-2-désoxy-D-glucose (18FDG) dans les prises de décision thérapeutiques, surtout dans le domaine de l'oncologie. Ainsi, l'impact de la TEP au FDG sur la santé du patient.

## Abstract

**Title :** Place of the medico-economic evaluation of positron emission tomography in clinical management

**Author :** NASSIH Jihane

**Thesis director :** Pr MAKRAM Sanaa

**Keywords :** 18 FDG, 18 F-choline, TEP , Coût –efficacité , économie.

2-[18F] Fluoro-2-deoxy-D-glucose (18FDG) is currently the radiopharmaceutical of choice in positron emission tomography and positron emission tomography/modensitometry imaging.

The objective of our work is to study the impact of positron emission tomography with 2-[18F] Fluoro-2-deoxy-D-glucose (18FDG) and Fluoro choline on the health field, and to do so, we have analyzed a set of articles published on the databases Pubmed, science direct, google scholar and online library.

Finally, our work constitutes for us an opportunity to recall the economic impact of the 2-[18F] Fluoro-2-deoxy-D-glucose (18FDG) in the therapeutic decision making, especially in the field of oncology, and the impact of FDG PET on the patient's health.

# ملخص

**العنوان:** مكان التقييم الطبي - الاقتصادي للتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني في الإدارة السريرية

**المؤلف:** نصيح جهان

**المشرف :** الأستاذة مكرم سناء

**الكلمات المفتاحية:** 18 FDG، 18F-choline، TEP ، كفاءة التكلفة ، الاقتصاد

2- [F18] فلورو-2-ديوكسي-د-جلوكوز (FDG18) هو حاليًا الدواء المشع المفضل في التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني والتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني / التصوير المقطعي المحوسب.

حدد عملنا لنفسه هدف دراسة تأثير التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني عند 2- [18] فهرنهايت [فلورو-2-ديوكسي-د-جلوكوز (FDG18) وفلورو كولين في المجال الصحي. لهذا قمنا بتحليل مجموعة من المقالات المنشورة على قواعد بيانات المكتبة عبر الإنترنت Pubmed و science direct و google scholar.

أخيرًا، يشكل عملنا فرصة لنا للتذكير بالأثر الاقتصادي لـ 2- [F] Fluoro-2-deoxy-D-18] glucose (18FDG) في اتخاذ القرارات العلاجية ، وخاصة في مجال علم الأورام. ، بالإضافة لتأثير FDG. PET على صحة المريض.



# Références



- [1]. Hadzic, M., Legot, F., Herpe, G., Tixier, F., Perdrisot, R., & Cheze Le Rest, C. (2018). La tomographie par émission de positons : quoi ? comment ? *Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle*, 1(4), 242-245. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jidi.2018.05.002>
- [2]. [https://fr.wikipedia.org/wiki/Annihilation\\_%C3%A9lectron-positron](https://fr.wikipedia.org/wiki/Annihilation_%C3%A9lectron-positron)
- [3]. Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.
- [4]. Reconstruction adaptative optimisée pour la quantification en tomographie de positons couplée à un tomodynamomètre.
- [5]. Nicol, S. (2010). *Étude et construction d'un tomographe TEP/TDM pour petits animaux, combinant modules phoswich à scintillateurs et détecteur à pixels hybrides*. Université de la Méditerranée-Aix-Marseille II.
- [6]. [https://fr.wikipedia.org/wiki/Tomographie\\_par\\_émission\\_de\\_positons#/media/File:PET-schema.png](https://fr.wikipedia.org/wiki/Tomographie_par_émission_de_positons#/media/File:PET-schema.png).
- [7]. Decazes, P., Hapdey, S., Larnaudie, A., Thariat, J., & Thureau, S. (2020). Tomographie par émission de positons (TEP) pour la radiothérapie : technique et innovations. *Cancer/Radiothérapie*, 24(6), 628-634. doi: <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2020.07.006>
- [8]. [https://www.irsn.fr/FR/professionnels\\_sante/documentation/Documents/IRSN-fiche\\_Fluor18.pdf](https://www.irsn.fr/FR/professionnels_sante/documentation/Documents/IRSN-fiche_Fluor18.pdf)
- [9]. Comprendre la tomographie par émission de positons (TEP) — une modalité d'imagerie pour la réanimation ?
- [10]. Sánchez, R., Rayo, J. I., Serrano, J., Infante, J., Luz Domínguez, M., García, L., & Durán, C. (2008). Difficultés et aspects à prendre en compte dans la production, l'utilisation et la distribution des nouveaux radiopharmaceutiques TEP. *Médecine Nucléaire*, 32(10), 536-545. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2008.07.005>
- [11]. <https://tpemedecinenucleaire20142015.wordpress.com/lexique/>
- [12]. [http://alainrobichon.free.fr/TIPE/ADS/Traceurs\\_radioactifs.pdf](http://alainrobichon.free.fr/TIPE/ADS/Traceurs_radioactifs.pdf)
- [13]. Nicol, S. (2010). *Étude et construction d'un tomographe TEP/TDM pour petits animaux, combinant modules phoswich à scintillateurs et détecteur à pixels hybrides*.

- [14]. Buck, A. K., Herrmann, K., Stargardt, T., Dechow, T., Krause, B. J., & Schreyögg, J. (2010). Economic evaluation of PET and PET/CT in oncology: evidence and methodologic approaches. [Review]. *J Nucl Med Technol*, 38(1), 6-17.
- [15]. <http://www.guillemet.org/irene>
- [16]. Payoux, P., Alonso, M., Esquerré, J.-P., & Tafani, M. (2008). Les «nouveaux» radiopharmaceutiques. *Médecine Nucléaire*, 32(8), 456-461.
- [17]. Yu, S. (2006). Review of 18F-FDG synthesis and quality control. *Biomedical imaging and intervention journal*, 2(4).
- [18]. Pharmacopée. Monographie 20612F Contrôle biologique des produits non stériles : essais de dénombrement microbien.
- [19]. Pharmacopée. Monographie 04/2011 :20601 « stérilité ».
- [20]. Pharmacopée. Monographie 1325 fluorodesoxyglucose (18F) (solution injectable de).
- [21]. LES RADIOPHARMACEUTIQUES DE LA PRODUCTION A L'INJECTION AUX PATIENTS : a L'EXEMPLE DU 18 FDG par EL HORMAOUI Majdouline 2014
- [22]. MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES EMETTEURS DE POSITONS :REGLEMENTATION ET PRODUCTION Par Ludivine B (2017)
- [23]. Quelven, I., Balard, M., Monteil, J., & Tafani, J.-A. (2005). Les médicaments radiopharmaceutiques fluorés. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières*, 1(4), 46-55.
- [24]. SEMAINE 3 Modalité de fonctionnement du médicament radiopharmaceutique : notion de ciblage moléculaire Enseignantes : Aurore Rauscher et Marie Degraef ; [https://www.funmooc.fr/c4x/univnantes/31005/asset/MOOC\\_S3E2\\_transcription.pdf](https://www.funmooc.fr/c4x/univnantes/31005/asset/MOOC_S3E2_transcription.pdf)
- [25]. Imagerie Médicale – Pourquoi le fluoro désoxyglucose ?<http://10ans-arronax.fr/imagerie-medicale-pourquoi-le-fluoro-desoxyglucose>
- [26]. <https://radiopaedia.org/cases/normal-f-18-fdg-pet-ct>
- [27]. Beco, V., Le Bars, D., & Scherrmann, J. M. (2008). Le fluor 18 en radiopharmacie. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 66(1), 60-65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2007.12.002>

- [28]. [https://www.sfmn.org/drive/SFMN/GUIDES%20DE%20PROCEDURES/GuidesEtRecommandation\\_PublicWeb/Le18FDGEnCancerologie\\_V2.0.pdf](https://www.sfmn.org/drive/SFMN/GUIDES%20DE%20PROCEDURES/GuidesEtRecommandation_PublicWeb/Le18FDGEnCancerologie_V2.0.pdf)
- [29]. METATRACE FDG , solution injectable –Résumé des caractéristiques du produit ANSM - Mis à jour le : 04/06/2019 <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67244392&typedoc=R>
- [30]. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66567115&typedoc=R#:~:text=L%C2%B4activit%C3%A9%20par%20flacon,annihilation%20photonique%20de%20511%20keV>.
- [31]. Kryza, D. (2012). Synthesis of [18F] fluorocholine ([18F] FCH). *Radiochemical syntheses, Radiopharmaceuticals for positron emission tomography, PJH Scott and BG Hockley, Editors*, 61-68.
- [32]. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0318073.htm>
- [33]. Kryza, D. (2012). Synthesis of [18F] fluorocholine ([18F] FCH). *Radiochemical syntheses, Radiopharmaceuticals for positron emission tomography, PJH Scott and BG Hockley, Editors*, 61-68.
- [34]. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61720870&typedoc=R#:~:text=L'indication%20d'une%20TEP,des%20concentrations%20s%C3%A9riques%20de%20PSA>.
- [35]. [http://applications.emro.who.int/imemrf/Maroc\\_Med/Maroc\\_Med\\_2012\\_34\\_1\\_52\\_61.pdf](http://applications.emro.who.int/imemrf/Maroc_Med/Maroc_Med_2012_34_1_52_61.pdf)
- [36]. Préparation du patient <https://www.vmmmed.com/fr/medecine-nucleaire-et-tepct/tepct-en-oncologie/preparation-a-lexamen/>
- [37]. Plaque d'information patient : PET/CT FDG <https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/nuc/documents/mednuc-scinti-petfdg-pdf.pdf>

- [38]. Introduction à l'imagerie par Tomographie d'Émission de Positons : définitions, approches de reconstruction et initiation aux isotopes complexes. Matthieu Moreau Sources :
- [39]. atténuation : Humbert, O. (2015). *Imagerie TEP au 18F-FDG du cancer du sein: étude du comportement métabolique des différents phénotypes tumoraux et prédiction de la réponse tumorale à la chimiothérapie néoadjuvante*. Université de Bourgogne.
- [40]. limites : Nicol, S. (2010). *Étude et construction d'un tomographe TEP/TDM pour petits animaux, combinant modules phoswich à scintillateurs et détecteur à pixels hybrides*. Université de la Méditerranée-Aix-Marseille II.
- [41]. Buck, A. K., Herrmann, K., Stargardt, T., Dechow, T., Krause, B. J., & Schreyögg, J. (2010). Economic evaluation of PET and PET/CT in oncology: evidence and methodologic approaches. [Review]. *J Nucl Med Technol*, 38(1), 6-17.
- [42]. LeLorier, A. C.-L. e. J. (2000). Introduction à la pharmacéconomie p43-62 les différents types d'évaluation doi: 10.4000/books.pum.14336
- [43]. Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Claxton, K., Stoddart, G. L., & Torrance, G. W. (2015). *Methods for the economic evaluation of health care programmes*: Oxford university press.
- [44]. Torrance GW. Toward a utility theory foundation for health status index models. *Health Serv Res* 1976; 11(4):349–69
- [45]. Weinstein MC, Stason WB. Foundations of costeffectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med* 1977;296(13):716–21. 10. Gray AM, Clarke PM, Wolstenholme JL, et al.
- [46]. *Applied methods of cost-effectiveness analysis in health care*. Oxford (United Kingdom): Oxford University Press; 2011.
- [47]. Sutton AJ, Cooper NJ, Goodacre S, et al. Integration of meta-analysis and economic decision modeling for evaluating diagnostic tests. *Med Decis Making* 2008;28(5):650–67.
- [48]. Barton, P., Bryan, S., & Robinson, S. (2004). Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach. *Journal of health services research & policy*, 9(2), 110-118.

- [49]. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0318073.htm>
- [50]. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0318073.htm>
- [51]. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus recommendations of the Imaging Subcommittee of the International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 10:571-8.
- [52]. Cerci, J. J., Trindade, E., Buccheri, V., Fanti, S., Coutinho, A. M. N., Zanoni, L., . . . Meneghetti, J. C. (2011). Consistency of FDG-PET Accuracy and Cost-Effectiveness in Initial Staging of Patients With Hodgkin Lymphoma Across Jurisdictions. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 11(4), 314-320. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2011.06.006>
- [53]. Cerci, J. J., Trindade, E., Pracchia, L. F., Pitella, F. A., Linardi, C. C., Soares Jr, Meneghetti, J. C. (2010). Cost effectiveness of positron emission tomography in patients with Hodgkin's lymphoma in unconfirmed complete remission or partial remission after first-line therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 28(8), 1415-1421.
- [54]. Klose, T., Leidl, R., Buchmann, I., Brambs, H.-J., & Reske, S. N. (2000). Primary staging of lymphomas: cost-effectiveness of FDG-PET versus computed tomography. *European journal of nuclear medicine*, 27(10), 1457-1464.
- [55]. Smith KA, Dort JC, Hall SF, et al. Cost-effectiveness of positron emission tomography-computed tomography in the evaluation of cancer unknown primary of the head and neck. *Head Neck* 2014. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.23830>
- [56]. Rabalais A, Walvekar RR, Johnson JT, et al. A costeffectiveness analysis of positron emission tomography-computed tomography surveillance versus up-front neck dissection for management of the neck for N2 disease after chemoradiotherapy. *Laryngoscope* 2012;122(2):311–4
- [57]. Sher DJ, Tishler RB, Annino D et coll. Rentableness de CT et PET-CT pour déterminer la nécessité d'une dissection adjuvante du cou dans le cancer de la tête et du cou localement avancé. *Ann Oncol* 2010; 21 (5): 1072–7 .
- [58]. Weber, W. A., Ott, K., Becker, K., Dittler, H.-J., Helmberger, H., Avril, N. E., . . . Schwaiger, M. (2001). Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *Journal of Clinical Oncology*, 19(12), 3058-3065.

- [59]. Smyth, E., Schöder, H., Strong, V. E., Capanu, M., Kelsen, D. P., Coit, D. G., & Shah, M. A. (2012). A prospective evaluation of the utility of 2-deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose positron emission tomography and computed tomography in staging locally advanced gastric cancer. *Cancer*, 118(22), 5481-5488.
- [60]. Lim, J. S., Kim, M.-J., jin Yun, M., Oh, Y. T., Kim, J. H., Hwang, H. S., . . . Noh, S. H. (2006). Comparison of CT and 18F-FDG pet for detecting peritoneal metastasis on the preoperative evaluation for gastric carcinoma. *Korean journal of radiology*, 7(4), 249.
- [61]. Kim, E. Y., Lee, W. J., Choi, D., Lee, S. J., Choi, J. Y., Kim, B.-T., & Kim, H. S. (2011). The value of PET/CT for preoperative staging of advanced gastric cancer: Comparison with contrast-enhanced CT. *European Journal of Radiology*, 79(2), 183-188. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.02.005>
- [62]. Valk PE, Pounds TR, Tesar RD, et al. Cost-effectiveness of PET imaging in clinical oncology. *Nucl Med Biol* 1996; 23:737-43.
- [63]. Dietlein M, Weber K, Gandjour A, et al. Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of potentially operable non-small cell lung cancer: priority for a PETbased strategy after nodal-negative CT results. *Eur J Nucl Med* 2000; 27:1598-609.
- [64]. Cao JQ, Rodrigues GB, Louie AV, Zaric GS. Systematic review of the cost-effectiveness of positron-emission tomography in staging of non--small-cell lung cancer and management of solitary pulmonary nodules. *Clin Lung Cancer* 2012; 13: 161-170 [PMID: 22133290 DOI: 10.1016/j.clc.2011.09.002]
- [65]. Bachaud J-M, Marre D, Dygai I, Caselles O, Hamelin D, Bègue M, et al. Intérêt de la tomographie par émission de positons au [18F]-fluoro-2- désoxyglucose dans la détermination des volumes cibles de radiothérapie. Application à l'irradiation conformationnelle des cancers bronchiques non à petites cellules. *Cancer Radiother* 2005;9:602-9.
- [66]. Dussart S, Pommier P, Chabaud S, Bolla M, Chapet O, Le Péchoux C, et al. Impact de la TEP sur la décision de traitement et la définition du volume cible dans le cancer du poumon non à petites cellules — résultats définitifs partie clinique. *Cancer Radiother* 2007;11:418-9.

- [67]. Pommier P, Dussart S, Chabaud S, Beckendorff V, Girinsky T, Lagrange JL, et al. Impact de la TEP sur la décision de traitement et la définition du volume cible dans la maladie de Hodgkin — résultats définitifs partie clinique. *Cancer Radiother* 2007;11:427.
- [68]. Remonnay, R., Morelle, M., Giammarile, F., Pommier, P., & Carrère, M. O. (2009). L'apport de la tomographie par émission de positons au FDG pour la radiothérapie : résultats de l'évaluation économique du Stic « TEP et radiothérapie ». *Cancer/Radiothérapie*, 13(4), 313-317. doi: <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2009.03.002>
- [69]. Corone, C., Collignon, M., Albérini, J., Pichon, M., & Pecking, A. (2001). Place de la TEP FDG dans la prise en charge des cancers mammaires et gynécologiques. *Revue de la littérature et expérience du Centre René Huguenin. Médecine Nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 25(6), 331
- [70]. Schirrmeister H, Kuhn T, Guhlmann A, Santjohanser C, Horster T, Nussle K, Koretz K, Glatting G, Rieber A, Kreienberg R, Buck AC, Reske SN. Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. *Eur J Nucl Med* 2001 ; 28 : 351-358
- [71]. Adler LP, Faulhaber PF, Schnur KC, Al-Kasi NL, Shenk RR. Axillary lymph node metastases : screening with [F-18]2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG) PET. *Radiology* 1997 ; 203 : 323-327.
- [72]. Bombardieri E, Crippa F, Maffioli L, Draisma A, Chiti A, Agresti R, et al. Nuclear medicine approaches for detection of axillary lymph node metastases. [Review] [90 refs]. *Q J Nucl Med* 1998 ; 42 : 54-65.
- [73]. Avril N, Dose J, Janicke F, Ziegler S, Romer W, Weber W, et al. Assessment of axillary lymph node involvement in breast cancer patients with positron emission tomography using radiolabeled 2-(fluorine-18)- fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Natl Cancer Inst* 1996 ; 88 :1204-1209.
- [74]. Yap CS, Valk P, Ariannejad M, Seltzer MA, Phelps ME, Ghambir SS and Czernin J. Evaluation of FDG PET for the clinical management of breast cancer patients. *J Nucl Med*. 2000 ; 41 : A 430
- [75]. Registri Tumori Generali (2006) I Tumori in Italia – Rapporto 2006. I dati di incidenza e mortalità dei Registri Tumori generali, 1998–2002. *Epidemiologia e Prevenzione* 30, 1–147.

- [76]. Hauth, E. A., Antoch, G., Stattaus, J., Kuehl, H., Veit, P., Bockisch, A., . . . Forsting, M. (2005). Evaluation of integrated whole-body PET/CT in the detection of recurrent ovarian cancer. *European Journal of Radiology*, 56(2), 263-268.
- [77]. Markman, M. (2006). Combined PET/CT for detecting recurrent ovarian cancer limited to retroperitoneal lymph nodes. *Gynecologic oncology*, 101(3), 550-552.
- [78]. Simcock, B., Neesham, D., Quinn, M., Drummond, E., Milner, A., & Hicks, R. J. (2006). The impact of PET/CT in the management of recurrent ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, 103(1), 271-276.
- [79]. Petignat, P., Joris, F., & Obrist, R. (2000). How CA 125 is used in routine clinical practice. *European Journal of Cancer*, 36(15), 1933-1937.
- [80]. Sironi, S., Messa, C., Mangili, G., Zangheri, B., Aletti, G., Garavaglia, E., . . . Maschio, A. D. (2004). Integrated FDG PET/CT in patients with persistent ovarian cancer: correlation with histologic findings. *Radiology*, 233(2), 433-440.
- [81]. Mansueto, M., Grimaldi, A., Mangili, G., Picchio, M., Giovacchini, G., Vigano, R., . . . Fazio, F. (2009). Positron emission tomography/computed tomography introduction in the clinical management of patients with suspected recurrence of ovarian cancer: a cost-effectiveness analysis. *European journal of cancer care*, 18(6), 612-619.
- [82]. Acklin, P. B., Barrington, S. F., Roxburgh, J. C., Jackson, G., Sariklis, D., West, P. A., & Maisey, M. N. (2002). Cost-effectiveness of preoperative positron emission tomography in ischemic heart disease. *The Annals of thoracic surgery*, 73(5), 1403-1409.
- [83]. Pagano, D., Townend, J. N., Littler, W. A., Horton, R., Camici, P. G., & Bonser, R. S. (1998). Coronary artery bypass surgery as treatment for ischemic heart failure: the predictive value of viability assessment with quantitative positron emission tomography for symptomatic and functional outcome. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 115(4), 791-799.
- [84]. Di Carli, M. F., Davidson, M., Little, R., Khanna, S., Mody, F. V., Brunken, R. C., . . . Laks, H. (1994). Value of metabolic imaging with positron emission tomography for evaluating prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *The American journal of cardiology*, 73(8), 527-533
- [85]. Frank D, Hu K, Culliney B et al. Dissection du cou planifiée après radiochimiothérapie concomitante pour un cancer avancé de la tête et du cou. *Laryngoscope* 2005; 115: 1015-1020.

- [86]. Nayak J, Walvekar R, Andrade R et al. Report de la dissection du cou prévue après une chimioradiothérapie pour un cancer de la tête et du cou de stade IV: l'utilité de la TEP-CT. *Laryngoscope* 2007; 117: 2129-2134.
- [87]. Rabalais A, Walvekar R, Nuss D et al. Tomographie par émission de positrons Surveillance par tomodensitométrie du col positif ganglionnaire après chimioradiothérapie. *Laryngoscope* 2009; 119: 1120-1124
- [88]. Stenson K, Haraf D, Pelzer H et al. Le rôle de la lymphadénectomie cervicale après une chimioradiothérapie concomitante agressive. *Arch Otolaryngol Chirurgie de la tête du cou* 2000; 126: 950–956.
- [89]. Greuter MJ, Schouten CS, Castelijns JA, de Graaf P, Comans EF, Hoekstra OS, de Bree R, Coupé VM. Cost-effectiveness of response evaluation after chemoradiation in patients with advanced oropharyngeal cancer using <sup>18</sup>F-FDG-PET-CT and/or diffusion-weighted MRI. *BMC Cancer*. 2017 Apr 11;17(1):256. doi: 10.1186/s12885-017-3254-0. PMID: 28399836; PMCID: PMC5387392.
- [90]. van den Broek GB, Rasch CRN, Pameijer FA, Peter E, van den Brekel MWM, Balm AJM. Mesure de la réponse après chimioradiation intra-artérielle dans le carcinome avancé de la tête et du cou: imagerie par résonance magnétique et évaluation sous anesthésie générale? *Cancer*. 2006; 106: 1722 - 9.
- [91]. Schouten CS, Hoekstra OS, Leemans CR, Castelijns JA, de Bree R. Évaluation de la réponse après la chimioradiothérapie pour le carcinome épidermoïde oropharyngé avancé en stade: une enquête nationale aux Pays-Bas. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015; 272: 11.
- [92]. Gupta T, Master Z, Kannan S, Agarwal JP, Ghosh-Laskar S, Rangarajan V, et al. Diagnostic performance of post-treatment FDG PET or FDG PET/CT imaging in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:2083–95.
- [93]. Vaid S, Chandorkar A, Atre A, Shah D, Vaid N. Differentiating recurrent tumours from post-treatment changes in head and neck cancers: does diffusionweighted MRI solve the eternal dilemma? *Clin Radiol*. 2017;72:74–83
- [94]. Bastiaannet E, Uyl-de Groot CA, Brouwers AH, et al.: Costeffectiveness of adding FDG-PET or CT to the diagnostic work-up of patients with stage III melanoma. *Ann Surg* 2012;255:771–776.

- [95]. Von Shulthess GK, Steinert HC, Hany TF: Integrated PET/CT: Current applications and future directions. *Radiology* 2006;238: 405–422.
- [96]. Reinhardt MJ, Joe AY, Jaeger U, et al.: Diagnostic performance of whole body dual modality 18F-FDG PET/CT imaging for N- and M staging of malignant melanoma: Experience with 250 consecutive patients. *J Clin Oncol* 2006;24:1178–1187.
- [97]. Look Hong NJ, Petrella T, Chan K. Cost-effectiveness analysis of staging strategies in patients with regionally metastatic melanoma. *J Surg Oncol*. 2015 Mar 15;111(4):423-30. doi: 10.1002/jso.23833. Epub 2014 Nov 24. PMID: 25422047.
- [98]. Maffione AM, Lopci E, Bluemel C, Giammarile F, Herrmann K, Rubello D. Diagnostic accuracy and impact on management of (18)F-FDG PET and PET/CT in colorectal liver metastasis: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:152–63
- [99]. Maffione AM, Lopci E, Bluemel C, Giammarile F, Herrmann K, Rubello D. Diagnostic accuracy and impact on management of (18)F-FDG PET and PET/CT in colorectal liver metastasis: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:152–63
- [100]. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27:1386–422. 19.
- [101]. Poston GJ, Tait D, O’Connell S, et al. Diagnosis and management of colorectal cancer: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2011;343:d6751
- [102]. Viganò, L., Lopci, E., Costa, G., Rodari, M., Poretti, D., Pedicini, V., . . . Torzilli, G. (2017). Positron emission tomography-computed tomography for patients with recurrent colorectal liver metastases: impact on restaging and treatment planning. *Annals of surgical oncology*, 24(4), 1029-1036.



## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

*ⓓ' honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*ⓓ' 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.*

*ⓓ' 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.*



## قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم  
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجهد وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنلا أقصر أبداً 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.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



رقم الأطروحة: 058

المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



سنة: 2021

# مكان التقييم الطبي - الاقتصادي للتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني في الإدارة السريرية

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2021

من طرف:

**السيدة جهان نصيم**

المزودة في 26 ماي 1996 بالدار البيضاء

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

## لنيل شهادة

## دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: 18 FDG، 18F-choline، TEP، كفاءة التكلفة، الاقتصاد

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرف

عضو

عضو

عضو

السيد طاريب عبد الإله  
أستاذ في الصيدلة السريرية  
السيدة مكرم سناء  
أستاذة في علم الصيدلة  
السيد أحمد سمير  
أستاذ في علم الصيدلة  
السيد الدراجي سفيان  
أستاذ في الصيدلة السريرية  
السيدة كروج حسناء  
أستاذة في الطب النووي