



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



Année : 2023

Thèse N° : 067

LES MÉDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES DANS L'EXPLORATION DES HYPERPARATHYROÏDIES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Monsieur Hamza GOURA

Pharmacien Interne au CHU Ibn Sina de Rabat- Salé

DE L'ECOLE ROYALE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE - RABAT

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Hyperparathyroïdies; TEP-Scan; Scintigraphie ; F-Choline ; ^{99m}Tc-Mibi

Membres du Jury :

Monsieur Abderrahim DOUDOUH

Professeur de Médecine Nucléaire

Monsieur Yassir BOUSLIMAN

Professeur de Toxicologie

Madame Yasmina TADLAOUI

Professeur de Pharmacie Clinique

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Président du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَنَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ
الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾ (٣٢)

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صَلَّى اللَّهُ عَلَيْكَ



DOYENS HONORAIRES :

1962 _ 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 _ 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 _ 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 _ 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022: Professeur Mohamed ADNAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*
Professeur Brahim LEKEHAL
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines*
Professeur Amal THIMOU
- *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

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*
Mr. Abdellah KHALED
- *Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*
Mr. Azzeddine BOULAAJOUL
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*
Mr. Najib MOUNIR
- *Chef du service des Finances*
Mr. Rachid BENNIS
- *Chef du Service Informatique*
Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

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
Janvier et Novembre 1990
Pr. KHARBACH Aïcha

Médecine Interne

Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers Rabat](#)
Pharmacologie [Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat](#)
Pharmacologie- [Dir. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance](#)

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUADA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. SENOUCI Karima

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMMA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS Rabat](#)
Immunologie
Chirurgie pédiatrique
Chirurgie Générale
Dermatologie

Mars 1994

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

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

Mars 1995

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

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

Décembre 1996

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

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V Rabat](#)

Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

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

Neurologie [Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

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

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique Directeur Hôp. d'Enfants Rabat
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat
Chirurgie Thoracique
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique – Doyen de la FMPR
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

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

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès](#)
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
Pédiatrie [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale [Directeur de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie orthopédie [Directeur HM Avicenne-Marrakech](#)
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
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

Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

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

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 Noureddine

Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique

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

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

Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

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 Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MSSROURI Rahal

Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 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 Rabat](#)
 Anesthésie Réanimation [Directeur de la Clinique Royale](#)
 Anatomie [Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid](#)
 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
 Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*
Médecine Aéronautique

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

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

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie

Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie <i>Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV</i>
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur

Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Pr. BOUCHIKH

Pr. EL KABBAJ Driss*

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale*

Pr. HERRAK Laila

Pr. JEAIDI Anass*

Pr. KOUACH Jaouad*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pr. SEKKACH Youssef*

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Mohammed Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Biochimie-Chimie

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pédiatrie

Pneumologie

Hématologie Biologique

Génécologie-Obstétrique

CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Médecine Interne

Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham*

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Pr. FEJJAL Nawfal

Pr. JAHIDI Mohamed*

Pr. LAKHAL Zouhair*

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Pr. RAMI Mohamed

Pr. SABIR Maria

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Biochimie-Chimie

Pharmacie Clinique

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie pédiatrique

Psychiatrie

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie

Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 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*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
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*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

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

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

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 Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIE NE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

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
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

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 <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives
FMPR

Le Doyen



Dédicaces

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 HÉRITIÈR
MOULAY EL HASSAN*



Que Dieu le garde

*À SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID*



Que Dieu le protège



*A Monsieur le Général de Brigade
Mohammed Berrid
Inspecteur Général des Forces Armées Royales
En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération*



*A Monsieur le Médecin Général de Brigade
Mohammed ABBAR
Inspecteur du Service de Santé Militaire
En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération*



*A Monsieur le Médecin Général de Brigade
El Mehdi ZBIR
Directeur de l'Hôpital Militaire d'Instruction
Mohammed V – Rabat
En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération et sincère admiration*



*A Monsieur le Médecin Colonel Major
Karim FILALI
Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire
En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération.*

A L'ECOLE ROYALE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE - RABAT

*Je dédie ce travail à l'ensemble du personnel de ERSSM
En témoignage de mon grand respect
Et ma profonde considération*

A Ma chère maman, TOUFIK Khadija

La plus belle et tendre des mamans, tu m'as appris à aimer la vie, c'est grâce à toi que je suis devenu le bon vivant d'aujourd'hui. Tu m'as guidé dans mon chemin, mille merci de m'avoir soutenu pendant toutes ces longues années d'études. Merci d'avoir consacré ta vie pour mener à bien ton rôle de maman pour me permettre de réaliser mon rêve, notre rêve. En ce jour spécial je tiens toujours à la promesse du jeune enfant qui rêvait de travailler à l'hôpital militaire où on avait l'habitude d'aller consulter ensemble.

Sans toi maman, je n'aurais pas pu être le Pharmacien que tu as rêvé que je devienne.

Ma chère maman, cette thèse est la tienne.

A Mon cher papa, GOURA Mustapha

Aujourd'hui est le grand jour, inshallah je deviendrai l'officier que tu t'es battu pour, c'est grâce à toi papa que je trace mon chemin toujours vers l'avant. Tu m'as appris à toujours croire en moi, à me dépasser et d'être indépendant, merci papa pour tous les sacrifices et pour ton amour

Mon cher, cette thèse est la tienne.

A Ma chère sœur ZINEB GOURA

Ma petite sœur adorable, j'ai de la chance de t'avoir comme sœur, je serai là

Toujours pour toi.

A Mon cher Frère ACHRAF GOURA

Mon petit frère, merci d'être toujours là pour moi, je te souhaite un très bon courage dans ta vie.

A Mes chers grands parents,

A la mémoire de mes grands-parents paternels et ma chère tante Fatima qui nous a récemment quittée, que leurs âmes reposent en paix

Cette thèse est aussi dédiée à ma grand-mère que j'aime beaucoup,

Que dieu veille sur toi et te garde.

A toute la famille GOURA et la famille TOUFIK

Merci pour votre amour, je suis fier de faire partie de ces deux grandes familles

A Mes chers Promotionnaires de l'ERSSM

Intissar, Marwa, Maria, ouafae, Sanae, Mehdi,

Houssam, Nada, Soufiane, Kawtar, Souhayla, Ayoub, Douae,

Karima, Yasmine, Souhail, Abdelkhalek, Abdellah, Mahdi

Mes chers guerriers, cette thèse est à nous tous

On a partagé beaucoup de souvenirs ensemble, Je n'oublierai jamais

tous nos fous rires et surtout notre union.

Je vous aime toutes et tous.

Marwa FANNAN, la force et la douceur

Tu étais toujours une source de force et d'inspiration pour moi, tu es le modèle de la femme forte et indépendante, je te souhaite tout le bonheur que tu mérites.

A Yahya BASSOU et Mehdi SEKKAF

Vous êtes mes plus chers amis pour lesquels j'ai beaucoup d'affection, cette thèse est la vôtre aussi, on a vécu ensemble énormément de choses.

Vous étiez là pour le meilleur comme pour le pire,

Yaya et Mido, je vous adore.

A mon meilleur ami, Abdelkhalak EL ARABI

*Je te remercie d'être un aussi bon compagnon de route et meilleur ami pour moi,
de m'avoir encouragé à avancer malgré les obstacles,
je suis fier du médecin interne que tu es devenu, je serai
toujours là pour t'épauler.*

A Mes chers Promotionnaires de Casablanca

*Nada, Chaimae, Zineb, Oumaima, Nouhaila, Marouane, Bouchra, Omayma, Hasna
, jihad, Dr KADOURI, Asmaa, Hind, Hajar, 8 -ème promotion de Pharmacie FMPC
, et à toute personne qui a croisé mon chemin à Casablanca*

Mes chers Pharmaciens du Pôle Pharmacie de l'HMIMV-Rabat

*Abdelhakim, Imane, Acharaf, Mohammed, Abdellah, Widad, Nadia, Younes, Abdelhadi, Hajar, Maria,
Meryem, Hamza, Anouar*

*Je vous remercie du fond de mon cœur pour votre soutien, votre fidélité et pour tout ce que vous avez fait pour
m'intégrer au sein de notre famille des pharmaciens militaires.*

A Mes chers Promotionnaires de la FMPR

*Najoua, Amine, Ali, Jihane, Nassim, Reda, Sara, Younes, Boutaina, Salma, Samah, Amine, Noufel, Adil
On a eu, tout au long de notre parcours au sein de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, une belle
aventure qui touche à sa fin en voyant chacun de nous entrain de construire son avenir à lui, je suis fier de
vous tous.*

Mes chers amis du Laboratoire d'hématologie de l'HMIMV-Rabat

*Wissal, Khadija, Abdelilah, Abdelilah ELBARRICHI, Mohammed, Farah, Tilila, Yassine, Kaoutar, Dr
Tarbi, Othmane, Basma, Karim, Safae, Abdrezak*

*Je suis très heureux d'avoir fait votre connaissance, vous êtes les meilleurs résidents que j'ai eu le plaisir de
travailler avec, merci pour tout.*

A mes compagnons depuis la FSR jusqu'à la FMPR

Qamar ZAZA, Y

assine IRGHI, Mehdi EZZHAR, Fatima-zahra KHALOUFI, Imane MATAR

Je suis tellement fier de ce que nous sommes devenus,

Les pharmaciens qu'on a toujours rêver d'être, je vous aime.

Qamar, on partage le même chemin, un chemin particulier, que le courage soit avec nous.

Mes chers externes de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS, Omar et Radia

Vous étiez les meilleurs pharmaciens stagiaires, c'était un réel plaisir de vous accueillir de vous encadrer dans notre institution, j'espère que j'étais à la hauteur de vos attentes, vous ferez d'excellents pharmaciens.

A mon amie d'enfance, Souhaïla BENTALEB

Sans toi, ma chère, je n'aurais pas pu arriver jusqu'ici, tu étais celle qui m'as tenu la main au début de mon parcours universitaire, tu as cru en moi et en mes compétences.

Toujours à l'écoute depuis plus que 13 ans, prépare-toi à me supporter encore beaucoup d'années à venir.

A ma promotion d'Internes 2022, au bureau de l'association des Pharmaciens Internes et Résidents de Rabat 2023 (Hajar, Chaimaa, Manal, Yasmine, Ghita, Abir, Zakaria, Yassine, Yasmine, Adam) et à tous les pharmaciens internes et tout APIRRIEN que j'ai connu :

La voie d'excellence nous réunit toutes et tous, on a partagé beaucoup d'émotions, un concours phénoménal, une joie de réussite incommensurable et une fierté d'appartenance.

Mes anciens, mes jeunes, cette thèse est la vôtre

Vive l'internat, vive l'APIR



Remerciements

*A notre maître et président du jury
Monsieur DOUDOUH Abderrahim
Professeur de Médecine Nucléaire*

Vous m'avez honoré en acceptant de présider le jury de notre thèse, nous vous sommes reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Le fait que vous soyez une référence nationale en médecine nucléaire, était notre motivation pour fournir un travail à la hauteur de vos espérances.

Avec tout le respect que nous vous devons, nous vous remercions de votre enseignement, nous avons été chanceux que vous participiez à notre formation. Veuillez trouver en ces quelques mots, le témoignage de notre profond respect et sincères remerciements

*A notre maître et directeur de thèse
Monsieur Yassir BOUSLIMAN
Professeur de Toxicologie*

Vos connaissances et votre humilité font de vous un véritable mentor. C'est un grand honneur que vous ayez accepté d'encadrer ce projet de thèse avec rigueur et bienveillance. Je vous remercie pour votre engagement et vos précieux conseils.

Votre passion de partager vos connaissances a été une source constante d'inspiration. Je suis profondément touché par votre dévouement. Vous étiez toujours là pour m'encourager et m'aider à la réalisation de ce travail dont je suis fier.

Cher Maître, veuillez trouver dans cet ouvrage le témoignage de ma profonde gratitude et de ma sincère gratitude.

*A notre maître et membre du jury
Madame Yasmina TADLAOUI
Professeur de Pharmacie Clinique*

Les mots ne me suffisent pas pour exprimer le grand respect et la gratitude que j'ai envers vous Professeur, vous étiez la première personne à me prendre sous ses ailes et à m'apprendre le métier du Pharmacien Clinicien que j'adore, c'est grâce à vous madame que je suis devenu,

le pharmacien d'aujourd'hui. Vous êtes toujours ma source d'inspiration, je vous remercie du fond de mon cœur pour tous vos conseils précieux et votre engagement.

*A notre maître et membre du jury
Monsieur Jaouad EL HARTI
Professeur de Chimie Thérapeutique*

Je vous remercie professeur d'avoir accepté de juger notre travail, c'est avec un grand plaisir et un honneur de vous avoir parmi nos chers professeurs en ce jour spécial, veuillez agréer, cher maître l'expression de notre reconnaissance et notre gratitude.



Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

¹¹C: Choline 11

¹²⁴I: Iode 124

¹³¹I: Iode 131

¹⁸F: Fluoro 18

¹⁸F-FDG: Fluorodésoxy glucose

⁶⁷Ga: Gallium 67

^{99m}Tc-: technétium sestamibi

MIBI: methoxy-isobutyl isonitrile

AC: Adénylyle Cyclase

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADNR : Transport de matériel expédition dangereuse sur les rails

ADR : L'accord européen sur les transports marchandises dangereuses internationales par voie routière

AIEA : Agence nationale de l'énergie atomique

ALARA: As Low as Reasonably Achievable

AMA : American Medical Association

AMM : autorisation de mise sur le marché

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

AMSSNuR : Agence Marocaine de Sûreté et Sécurité Nucléaire et Radiologique

ANSM : Agence Nationale de sécurité des Médicament et produits de santé

ARS : Agence Régionale de Santé

ASN : Agence de sûreté Nucléaire

ATU : Médicaments à autorisation temporaire d'utilisation

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BPD : Bonnes Pratiques de Distribution

BPF : les Bonnes Pratiques de Fabrication

CaSR : calcium-sensing receptor

CDRIE : Endocardite infectieuse liée à un dispositif cardiaque

CE : capture électronique

CHUIS : Centre Hospitalo-universitaire Ibn Sina Rabat-Salé

CLL : Chronic lymphocytic leukemia

CNESTEN : Centre National De L'énergie, Des Sciences Et Techniques Nucléaires

CNRP : Centre national de Radioprotection

CT : computed tomography

CTCL : Cutaneous T-cell lymphoma

DES : diplôme des études spécialisées

DESC : diplôme des études spécialisées complémentaire

DFG : débit de filtration glomérulaire

DMP : Direction du Médicament et de la Pharmacie

EI: endocardite infectieuse

FCH: F-Choline

FDA: Food and Drug Administration

FGF23 : Fibroblast Growth Factor 23

FMPR : Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat

GLUT : glucose transporter

He : hélium

HMIMV : l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat

HPP : L'hyperparathyroïdie primaire

HPT 1 : hyperparathyroïdie de type 1

HPT 2 : hyperparathyroïdie de type 2

HPT 3 : hyperparathyroïdie de type 3

IMDG : International Maritime Dangerous Goods Code

IRC : insuffisance rénale chronique

IRM : imagerie par résonance magnétique

IRSN : Institut de Radioprotection et de sûreté Nucléaire

Kev : kiloélectronvolt

LAL : lysat d'Ameobocyte de Limule

LDCA : limite dérivée de concentration dans l'air

LEC : liquide extracellulaire

LH : lymphome hodgkinien

LNH : lymphome non hodgkinien

MBq : mégabecquerel

MEN : les néoplasies endocriniens multiples

MRP : le Médicament Radiopharmaceutique

MSP : Médicaments à Statut Particulier

MSPS : Ministère de la Santé et de la protection sociale

mSv : millisievert

MZL : marginal zone lymphoma

Na [TcO₄] : le pertechnétate de sodium

NEM 1 : Néoplasie endocrinienne multiple de type 1

NEM 2A : Néoplasie endocrinienne multiple de type 2A

NFS : numération formule sanguine

NHERF : Facteur de régulation de l'échangeur Na⁺/H⁺

OACI : Instructions de l'Organisation internationale de l'aviation civile

ONP : L'ordre national des pharmaciens

PFE : projet de fin d'études

pH : Potentiel hydrogène

PSA : antigène soluble de la prostate

PTH : L'hormone parathyroïdienne

PTH1R : récepteurs PTH de type 1

PUI : pharmacie à usage intérieur

PV : pharmacovigilance

PVE : Endocardite présumée de la valve prothétique

RI: rayonnements ionisants

SLL: Small lymphocytic lymphoma

SS: sezary syndrom

SUV: Standardized Uptake Value

TDM : Tomodensitométrie

TEMP : tomographie d'émission monophotoniques

TEP : tomographie par émission de positon

TSPP : tumeur solide et pseudo-papillaire

UE : Unité d'enseignement

UM5R : Université Mohammed V de Rabat

VPN : valeur prédictive négative



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Démonstration sur l'utilisation d'un appareil de détection de la radioactivité (Navy, États-Unis 1958) (2)	5
Figure 2: Pierre et Marie Curie(5)	9
Figure 3 : Préparation automatisée des médicaments radiopharmaceutiques à arronax Nantes (9)	13
Figure 4 : Unité de production stérile des médicaments radiopharmaceutiques (9)	13
Figure 5: réaction de désintégration(10)	14
Figure 6: Structure schématisée d'un atome(11).....	15
Figure 7 : la vallée de la stabilité(13).....	18
Figure 8: le médicament radiopharmaceutique(15)	19
Figure 9: trousse pour marquage au 99mTc(15).....	19
Figure 10:Schéma du générateur TEKCIS en mode élution(16)	20
Figure 11 : Le réacteur nucléaire au niveau du CNESTEN (21)	22
Figure 12 : principe de fonctionnement d'un cyclotron (24)	23
Figure 13: La double réglementation du médicament radiopharmaceutique en France(29)	28
Figure 14: Domaine d'intervention du CNESTEN(31).....	30
Figure 15: L'Agence Marocaine de Sûreté et Sécurité Nucléaire et Radiologique (AMSSNuR)(33)....	32
Figure 16: Le centre national de la radioprotection (CNRP)(34)	33
Figure 17: L'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA)(35).....	33
Figure 18: les contrôles effectués sur les médicaments radiopharmaceutiques(36)	36
Figure 19 : camion spécialement conçu pour le transport des matières radioactives (46)	42
Figure 20: le circuit logistique des produits de santé y compris les MRP (50)	49
Figure 21 : sécurisation du circuit du médicament dans les structures de soins (51)	49
Figure 22 : circuit clinique des médicaments (53).....	50
Figure 23 : Scintigraphie osseuse du corps entier qui montre des foyers hypermétabolique	53
Figure 24 : Poubelles chaudes à pédale avec couvercle spécial pour déchets radioactifs (77).....	60
Figure 25: Schéma des fentes branchiales et des corps ultimo-branchiaux chez l'embryon montrant la formation des parathyroïdes(86).....	68
Figure 26 : structure anatomique des glandes parathyroïdes (88)	69
Figure 27: :schéma montrant l'emplacement anatomique des glandes parathyroïdes en vue postérieure (89).....	69
Figure 28: Glande parathyroïde normale à puissance moyenne, avec un tissu adipeux abondant, des cellules principales et des cellules oxyphiles formant un petit nodule(90)	70
Figure 29: structure chimique en deux dimensions de la parathormone (91).....	71
Figure 30:Action du calcium, de la 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)2D) et du Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) sur la production de parathormone (PTH) dans la cellule parathyroïdienne(92)....	72
Figure 31:Régulation de la phosphatémie(94).....	74
Figure 32: l'homéostasie du phosphore(93).....	75
Figure 33 : diagramme de dispersion des valeurs de calcium comparées aux valeurs de l'hormone parathyroïdienne (facteur de conversion pour l'hormone parathyroïdienne : pg par ml $\times$ 8,5 = pmol par L). (110)	79

Figure 34 : Adénome parathyroïdien P3 droit en échographie doppler couleur, Coupe parasagittale, doppler couleur : la lésion est bien vascularisée (116).....	81
Figure 35 : Causes les plus probables de l'hyperparathyroïdie secondaire (139)	87
Figure 36 : vue macroscopique d'un adénome parathyroïdien avec hémorragie (140).....	90
Figure 37 : vue macroscopique d'une hyperplasie de la glande parathyroïde en couleur fauve (140)...	90
Figure 38 : glande parathyroïde normale en vue microscopique (140).....	91
Figure 39 : vue microscopique d'une hyperplasie parathyroïdienne (140).....	91
Figure 40 : Traitement de l'hypercalcémie selon le taux de calcémie corrigé (149).....	92
Figure 41 : Schéma étiologique d'une hypercalcémie confirmée (150)	94
Figure 42 : Visualisation des glandes parathyroïdiennes normales et adénomateuses (139)	96
Figure 43 : structure chimique du technétium sestamibi m99 Tc (152).....	98
Figure 44 : conteneur de protection (40).....	101
Figure 45 : seringue blindée en plomb (40).....	101
Figure 46 : Hyperparathyroïdie primaire récidivantes après résection chirurgicale	107
Figure 47 : Fiche technique du Thallium 201 (167) (168)	108
Figure 48 : Fiche technique du Fluor 18 (170).....	109
Figure 49 : Structure chimique de la ¹⁸ F-Choline (171).....	110
Figure 50 : fiche technique du technétium 99m (174)	111
Figure 51 : caméra Gamma (175).....	112
Figure 52 : principe de fonctionnement et appareillage d'une caméra gamma (176)	113
Figure 53 : Tomographie par émission de positons au 18F-CHOLINE faite dans le cadre du diagnostic d'une hyperparathyroïdie tertiaire de l'étage thoracique	117
Figure 54 : Une tomographie par émission de positons au 18F-CHOLINE montrent des foyers hypermétaboliques à l'étage abdomino-pelvien	118
Figure 55 : Une tomographie par émission de positons au 18F-CHOLINE montrent des foyers hypermétaboliques au niveau du squelette et tissus mous.....	119
Figure 56 : scintigraphie parathyroïdienne par 99mTc	122
Figure 57 : scintigraphie parathyroïdienne en double traceur par le 99mTc en faveur d'un tissu parathyroïdien en situation ectopique	123
Figure 58 : visualisation de la glande thyroïde et la glande parathyroïde par méthode de soustraction	124
Figure 59 : scintigraphie parathyroïdienne par soustraction montrent une fixation pathologique au niveau du pôle inférieur du lobe thyroïdien gauche.....	127
Figure 60 : scintigraphie parathyroïdienne au 99mTc MIBI.....	128

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : l'histoire de la médecine nucléaire au fil des années (4).....	8
Tableau 2 : caractéristiques de certains radionucléides utilisés en médecine nucléaire pour le diagnostic.(7).....	11
Tableau 3: récapitulatif des différentes réactions nucléaires.....	18
Tableau 4: comparaison entre la réglementation des MRP en France et au Maroc.....	29
Tableau 5 : contrôles de qualité sur les médicaments radiopharmaceutiques (42).....	39
Tableau 6: l'organisation modulaire du Master Spécialisé en radiopharmacie(47).....	44
Tableau 7: Un aperçu détaillé sur la formation des Radiopharmaciens en France (48).....	46
Tableau 8 : Médicaments Radiopharmaceutiques produits par le CNESTEN (74).....	57
Tableau 9 : Médicaments radiopharmaceutiques disponibles chez les sociétés relevant du secteur privé	58



Sommaire

SOMMAIRE

Chapitre I :Le médicament radiopharmaceutique en Médecine Nucléaire	1
I. INTRODUCTION.....	2
1. Historique.....	3
1.1 Découverte de la radioactivité :	3
1.2 Le médicament radiopharmaceutique dans l'histoire :	5
1.3 Genèse de la médecine nucléaire :	8
II. LA RADIOPROTECTION :.....	10
II.1 La radioprotection dans la pratique courante :.....	10
II.2 Principe ALARA :	10
II.3 Personnel :	11
II.3.1 Le risque d'exposition externe :	11
II.4 Locaux :	12
II.4.1 Principe :	12
II.4.2 L'organisation générale :	12
III. NOTION DE BASE SUR LA RADIOACTIVITE	14
III.1. Définition :.....	14
III.2. L'atome et ses caractéristiques	14
III.3. L'activité radioactive :	15
III.4. La décroissance radioactive :.....	16
III.5. Transformations nucléaires : (13) (Tableau 3).....	16
III.5.1. Transformations nucléaires α :	16
III.5.2. Transformations nucléaires β :	17
III.5.2.1. Transformations nucléaires β^- :	17
III.5.2.2. Transformations nucléaires β^+ :	17
III.5.3. Transformations nucléaires γ :	17
III.5.4. Capture électronique CE :	17
IV. LE MEDICAMENT RADIOPHARMACEUTIQUE (MRP) :	19
IV.1. Définition :.....	19
IV.2. Types et présentations des Médicaments Radiopharmaceutiques :	19
IV.2.1. Trousse :	19
IV.2.2. Générateur :	20
IV.2.3. Précurseur :	20
IV.3. Procédés de fabrication des médicaments radiopharmaceutiques :	21
IV.3.1. Production à l'échelle industrielle des radionucléides :	21
IV.3.1.1. Production des radiopharmaceutiques dans des réacteurs nucléaires :	21
IV.3.1.2. Production des radiopharmaceutiques dans des cyclotrons :	22
IV.4. Bonnes pratiques de fabrication :	24
V. RAYONNEMENTS IONISANTS.....	26

V.1 Nature et types des rayonnements ionisants :	26
V.1.1. Rayonnements corpusculaires	26
V.1.2. Rayonnements électromagnétiques	26
V.2 Effets des rayonnements ionisants sur la matière :	26
V.3 Interaction des RI avec la matière :	27
VI. PREPARATIONS DES RADIOPHARMACEUTIQUES :	27
VII. CADRE REGLEMENTAIRE ET INSTANCES DE REGLEMENTATION DES MRP :	28
VII.1 Cadre réglementaire :	28
VII.1.1. Comparaison de la réglementation des MRP en France et au Maroc :	29
VII.2 Instances nationales de réglementation des produits radiopharmaceutiques :	30
VII.2.1 Centre National de l'Energie, des Sciences et des Techniques Nucléaires (CNESTEN) :	30
VII. 2.1.1 Création du CNESTEN :	30
VII. 2.1.2 Domaines d'intervention du CNESTEN :	30
VII. 2.1.3 Présentation du CNESTEN :	31
VII.2.2 L'Agence Marocaine de Sécurité et Sécurité Nucléaire et Radiologique (AMSSNuR) :	31
VII.2.3 Le centre national de la radioprotection (CNRP) :	32
VII.3 Instances internationales de réglementation des produits radiopharmaceutiques :	33
VII.3.1 L'Agence nationale de l'énergie atomique (AIEA) :	33
VIII. MEDICAMENTS A STATUT PARTICULIER (MSP) :	34
VIII.1. Définition :	34
VIII.2. Les médicaments à statut particulier :	34
VIII.3. Qu'est ce qui fait du MRP un Médicament à Statut Particulier ?	35
IX. CONTROLES DE QUALITE DES MRP :	36
IX.1. Différents contrôles de qualité :	37
IX.1.1. Contrôle physique	37
IX.1.1.1. Identification du radionucléide :	37
IX.1.1.2. Pureté radionucléique :	38
IX.1.1.3. Activité de la source :	38
IX.1.1.4. Activité spécifique :	38
IX.1.2. Contrôle chimique	38
IX.1.2.1. La pureté radiochimique	38
IX.1.2.2. La pureté chimique	38
IX.1.2.3. pH :	38
IX.1.3. Contrôle biologique	39
IX.1.3.1. Stérilité :	39
IX.1.3.2. Apyrogenicité :	39
IX.1.4. Contrôle galénique	39
IX.1.5. Etiquetage	40
IX.1.6. Transport	41
X. LA RADIOPHARMACIE ET LE METIER DE RADIOPHARMACIEN	43
X.1. La Radiopharmacie :	43
X.1.1. La radiopharmacie au Maroc et à l'étranger : état des lieux	43
X.1.1.1. Personnel :	43
X.2. Le Radiopharmacien et ses missions	43

X.2.1.	Formation de base :	43
X.2.1.1.	Au Maroc :	43
X.2.1.1.1.	Présentation du Diplôme :	43
X.2.1.1.2.	Organisation modulaire :	44
X.2.1.1.3.	En France :	45
X.2.1.1.3.1.	Présentation du Diplôme :	45
X.2.1.1.3.2.	Conditions d'admission et Prérequis :	45
X.2.1.2.	Compétence et Missions :	45
X.2.1.3.	Lieux d'exercice :	47
XI.	CIRCUIT LOGISTIQUE ET CLINIQUE DES MRP	48
XI.1.	Circuit logistique :	50
XI.2.	Circuit clinique :	50
XII.	SPECIFICITES DU CIRCUIT DU MEDICAMENT	
	RADIOPHARMACEUTIQUE :	51
XIII.	TECHNIQUES D'IMAGERIE MOLECULAIRE UTILISANT LES MRP :	51
XIII.1.	Scintigraphie :	51
XIII.1.1.	Principe :	51
XIII.1.2.	Indications de la scintigraphie :	52
XIII.2.	PET-SCAN (TEP-SCAN) :	54
XIII.2.1.	Principe :	54
XIII.2.2.	Indications :	54
XIII.2.2.1.	Suspensions d'endocardites infectieuses :	54
XIII.2.2.2.	En Oncologie :	55
XIII.2.2.2.1.	Lymphomes :	55
XIII.2.2.2.2.	Cancers des ovaires :	55
XIII.2.2.2.3.	Cancer du sein :	55
XIII.2.2.2.4.	Cancer de la thyroïde :	56
XIII.2.2.2.5.	Hyperparathyroïdie :	56
XIV.	LES RADIOPHARMACEUTIQUES UTILISEES EN MEDICINE NUCLEAIRE :	57
XIV.1.	Radiopharmaceutiques disponibles au Maroc (CNESTEN) :	57
	Tableau 8 : Médicaments Radiopharmaceutiques produits par le CNESTEN (74) :	57
XIV.2.	Sociétés relevant du secteur privé : RIM PHARMA© et CYCLOPHARMA© :	58
XV.	GESTION DES DECHETS RADIOACTIFS :	59
XV.1.	Réglementation marocaine qui régit les déchets radioactifs :	59
XV.2.	Classification :	59
XV.2.1.	Déchets liquides :	59
XV.2.2.	Déchets solides :	60
XV.2.3.	Déchets gazeux :	61
XV.3.	Textes réglementaires de gestion des déchets hospitaliers radioactifs :	61
XV.3.1.	Dahir n° 1-06-153 du 30 Chaoual 1427 (22 novembre 2006) :	61
XV.3.2.	Dahir n° 1-99-126 du 15 Safar 1421 (19 mai 2000) :	61
XV.3.3.	Décret n° 2-09-139 du 25 Joumada I 1430 (21 mai 2009) :	62
XVI.	PHARMACOLOGIE ET PHARMACOVIGILANCE DES MRP :	63
XVI.1.	Pharmacologie des MRP :	63
XVI.1.1.	Mécanisme d'action :	63

XVI.1.2.	Effets indésirables :	63
XVI.1.3.	Contre-indication :	64
XVI.1.4.	Interactions médicamenteuses :	64
XVI.1.5.	Pharmacovigilance des MRP : (84)	64
Chapitre II :		66
Les glandes parathyroïdes et les hyperparathyroïdies		66
I. LA PARATHYROÏDE ET LES HYPERPARATHYROÏDIES :		67
1. La parathyroïde :		67
1.1	Historique :	67
1.2	Origine embryonnaire	67
1.3	Anatomie	68
1.4	Histologie :	70
1.5	Rôles biologiques :	71
1.5.1	Sécrétion de la parathormone :	71
1.5.1.1	Régulation du métabolisme Phosphocalcique :	73
1.5.1.2	Régulation du calcium Ca^{2+} :	73
1.5.1.2.1	Régulation des Phosphates :	73
2. Les hyperparathyroïdies :		75
2.1 Définitions :		75
2.1.1	L'hyperparathyroïdie primitive :	75
2.1.2	L'hyperparathyroïdie secondaire :	75
2.1.3	L'hyperparathyroïdie tertiaire :	76
2.2 Etiologies et pathogénicité :		76
2.2.1	L'hyperparathyroïdie primaire :	76
2.2.2	L'hyperparathyroïdie secondaire	76
2.2.3	L'hyperparathyroïdie tertiaire :	76
2.2.4	Hyperparathyroïdies familiales :	77
2.3	L'hyperparathyroïdie et la grossesse :	77
2.4 Diagnostic positif :		79
2.4.1	Clinique et diagnostic différentiel :	79
2.4.1.1	Imagerie médicale :	80
2.4.1.1.1	Echographie	80
2.4.1.1.2	Scintigraphie parathyroïdienne :	81
2.4.1.1.2.1	Scintigraphie parathyroïdienne au ^{99m}Tc -sestamibi :	81
2.4.1.1.2.2	Scintigraphie de lavage utilisant un seul isotope :	83
2.4.1.1.2.3	Scintigraphie par soustraction :	83
2.4.1.1.3	TEP-SCAN	84
2.4.1.2	Biologique :	85
2.4.1.3	Anatomo-pathologie : (140)	88
2.4.1.3.1.1	Adénome :	88
2.4.1.3.1.1.1	Aspect macroscopique :	88
2.4.1.3.1.1.2	Aspect microscopique :	88
2.4.1.3.1.2	Hyperplasie :	88
2.4.1.3.1.2.1	Aspect macroscopique :	89
2.4.1.3.1.2.2	Aspect microscopique :	89
2.4.1.3.1.3	Carcinomes : (141)	89
2.4.1.3.1.3.1	Aspect macroscopique :	89
2.4.1.3.1.3.2	Aspect microscopique :	89
2.4.1.3.1.4	Kystes parathyroïdiens :	89
3. PEC des hyperparathyroïdies		92
3.1 Prise en charge de l'hypercalcémie :		92
3.1.1	L'hypercalcémie :	92
3.1.2	Traitement de l'hypercalcémie :	92
3.1.2.1	Selon la calcémie :	92

3.1.2.2	Autres traitements hypocalcémisants : (150)	93
3.1.3	Etiologies : (Figure 40)	94
3.2	Chirurgicale (hyperparathyroïdectomie)	95
CHAPITRE III L'intérêt de la F-Choline (PET-SCAN) et 99m TC/ MIBI (scintigraphie) Dans		
L'exploration des Hyperparathyroïdies		97
I. L'INTERET DE LA F-CHOLINE (PET-SCAN) ET 99M TC/ MIBI		
(SCINTIGRAPHIE) DANS L'EXPLORATION DES HYPERPARATHYROÏDIES ET LES		
RADIOPHARMACEUTIQUES UTILISES :		
1.	99m TC : Technétium :	98
1.1	Structure chimique :	98
1.2	Propriétés biologiques :	99
1.3	Propriétés physiques :	99
1.4	Préparation du 99m TC-MIBI : (155)	99
2.	Le 99mTC / MIBI en Médecine Nucléaire :	102
2.1	Résumé des caractéristiques du produit : (82)	102
2.1.1	Pharmacologie du 99mTC / MIBI :	102
2.1.2	Effets indésirables :	102
2.1.3	Indications du 99mTC / MIBI :	102
2.1.4	Contre-indications	102
2.1.5	Interactions médicamenteuses :	102
2.1.6	Forme pharmaceutique :	103
3.	Le F-Choline: Fluor-choline: F-CH:	103
3.1	Synthèse du 18 F:	103
3.2	Le marquage avec le F-Choline (FCH)	103
4.	Résumé des caractéristiques du produit : (83)	104
4.1	Pharmacologie du F-Choline :	104
4.1.1	Effets indésirables :	104
4.1.2	Indications du F-Choline :	104
4.1.3	Contre-indications :	104
4.1.4	Forme pharmaceutique :	104
5.	La place de la Tomographie par émission de positon (PET-SCAN) à la 18F-CHOLINE dans l'exploration de l'hyperparathyroïdie :	105
6.	Comparaison de la pharmacocinétique des Radiopharmaceutiques :	106
7.	Radiopharmaceutiques utilisées dans l'exploration des hyperparathyroïdies :	108
7.1	Comparaison entre les MRP utilisés dans l'exploration des HP :	108
7.1.1	Thallium : (Figure 47)	108
7.1.1.1	La Choline marquée au Carbone 11 :	109
7.1.1.2	Fluoro 18 ; 18F : (Figure 48)	109
7.2	Les nouveaux Radiopharmaceutiques :	110
CHAPITRE IV :		114
Cas Cliniques		114
Résumés		129
Bibliographie		133

*Chapitre I :
Le médicament
radiopharmaceutique
en Médecine Nucléaire*

I.INTRODUCTION

L'hyperparathyroïdie est un trouble endocrinien qui affecte les glandes parathyroïdes, elles sont impliquées essentiellement dans le métabolisme phosphocalcique.

Le diagnostic fait appel aux techniques d'imagerie moléculaire comme la scintigraphie et la tomographie par émission de positons (TEP-SCAN) qui utilise les médicaments radiopharmaceutiques.

Le Sestamibi (^{99m}Tc -Mibi) et la fluorocholine (^{18}F -CH) sont les molécules radiopharmaceutiques les plus employées actuellement, dans un but diagnostique seulement pour révéler la pathologie parathyroïdienne. Plusieurs radiopharmaceutiques étaient toutefois utilisés pour cette fin, comme par exemple la Choline 11 et le Thallium 201.

Seuls les services de médecine nucléaire utilisent ces médicaments qui nécessite une expertise en la matière, vu les risques encourus en utilisant ces médicaments.

Les médicaments radiopharmaceutiques contiennent des radio-isotopes qui émettent des rayons ionisants, couplés à d'autres molécules vectrices pour atteindre les tissus cible, les marquer puis les localiser.

Le pharmacien partage l'utilisation de ces médicaments spécifiques avec les médecins nucléaires et ils sont placés sous sa responsabilité, il est le responsable de l'approvisionnement, l'usage, la gestion et finalement la gérance des déchets générés par l'activité du service.

La radioprotection représente l'ensemble de mesures adoptés pour se protéger des rayonnements ionisants et leurs effets néfastes sur la santé humaine.

Plusieurs procédés sont utilisés pour produire les médicaments radiopharmaceutiques par exemple dans les cyclotrons médicaux et dans les réacteurs.

Notre travail est une revue de la littérature qui aborde la relation entre le médicament radiopharmaceutique et la prise en charge de l'hyperparathyroïdie, organisé en quatre chapitres :

- Un premier chapitre qui aborde le médicament radiopharmaceutique dans l'environnement de la médecine nucléaire.
- Un deuxième chapitre qui traite l'hyperparathyroïdie dans sa globalité.
- Le troisième chapitre montre l'intérêt du choix du Sestamibi (^{99m}Tc -Mibi) et la fluorocholine (^{18}F -CH) dans la pathologie parathyroïdienne.
- Le quatrième et dernier chapitre est une illustration par des cas cliniques du service de médecine nucléaire de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat.

1. Historique

1.1 Découverte de la radioactivité :

La radioactivité a été découverte par Becquerel en mars 1896, mais le rayonnement émis par l'uranium était trop faible pour étudier ses propriétés biologiques. Marie Curie commence sa thèse en septembre 1897 sous la direction de Pierre Curie. Après des mois de travail acharné et imaginatif, elle découvrira le polonium en juillet 1898 et le radium en décembre 1898.

Puis tout a changé, car sa purification a permis aux chercheurs d'utiliser une forte source de rayonnement. Les curies n'hésitèrent pas à envisager des applications médicales, d'autant plus qu'un événement célèbre avait retenu leur attention. Lors d'une conférence à Londres, Becquerel emprunta une source de radium à Pierre Curie, qu'il mit dans la poche de son gilet et qu'il garda près de lui.

Des taches rouges apparaissent sur la peau. Pierre Curie a mené une étude systématique de la peau de ses bras, rapportent-ils ensemble. En 1901, ces observations ont été faites.

Pour progresser, il faut d'abord savoir ce que l'on fait, c'est-à-dire définir la qualité du rayonnement et mesurer la quantité de rayonnement. C'est encore plus délicat avec le radium puisqu'il faut fabriquer des sources reproductibles, mesurer la qualité et la quantité des rayonnements émis, ce qui est plus difficile qu'avec les rayons X, c'est d'estimer la dose reçue par les tissus. Cependant, cela change rapidement avec l'emplacement de la source.

Dès 1901, les Curie fournissent des sources de radium à plusieurs hôpitaux.

Les premiers résultats étaient incohérents et contradictoires car, en l'absence de marqueurs dosimétriques, les effets des radiations étaient souvent confondus avec ce que l'on appelle aujourd'hui l'effet placebo, un patient plein d'espoir qui pensait simplement bénéficier d'un médicament bien connu.

La radioactivité artificielle a été découverte en 1934 par Frederic et Irene Joliot-Curie. Ainsi la radiothérapie a pris une nouvelle dimension grâce au cobalt radioactif et à la radiothérapie métabolique qui introduit dans l'organisme des isotopes radioactifs qui se fixent d'une manière spécifique sur les tumeurs.

La découverte de la radioactivité artificielle avait un retentissement important sur la biologie mais, c'est la méthode des indicateurs qui est en cause, elle montre comment une nouvelle technique peut ouvrir de nouveaux domaines au savoir. Les isotopes radioactifs possèdent les mêmes propriétés chimiques, donc forcément les mêmes propriétés biologiques, que ceux naturelles du même élément, tout en étant constamment identifiables, localisables, grâce aux rayonnements qu'ils émettent.

Hevesy, en 1923, avait déjà utilisé cette propriété, il ajoutait à de l'eau d'arrosage du plomb marqué avec le radium D et suivait son devenir jusque dans les feuilles, pour devenir une méthode révolutionnaire en biologie quand on dispose d'isotopes radioactifs de la quasi-totalité des éléments.

On peut dès lors suivre dans l'organisme l'eau et le sucre ingérés, l'oxygène respiré.

Alors que les analyses chimiques donnent la composition d'un organisme à un instant donné, on passait ainsi de la photographie au cinéma, il devient possible d'étudier le mouvement, de mesurer l'absorption, l'assimilation, l'excrétion d'un élément ou de molécules marquées, dont on suit les transformations chimiques (1)



Figure 1: Démonstration sur l'utilisation d'un appareil de détection de la radioactivité (Navy, États-Unis 1958) (2)

1.2 Le médicament radiopharmaceutique dans l'histoire :

Les médicaments radiopharmaceutiques sont des molécules (ou composés) bioactives marquées par un radionucléide. Le radionucléide est choisi en fonction de l'application visée (diagnostic ou thérapie), et les processus physiologiques de l'organisme qui délivrent le noyau bioactif (avec le radionucléide) à la cible biologique souhaitée.

Les médicaments radiopharmaceutiques ont vu le jour dans les années 1920 et 1930.

La première utilisation d'un radiotraceur pour une procédure de diagnostic est une étude de Blumgart et Weiss, qui ont utilisé ce qu'on appelait à l'époque le radium, connu aussi sous le nom de radium C (identifié par la suite ^{214}Bi) pour mesurer le temps de transit du sang d'un bras à l'autre.

Par la suite, la découverte du technétium sestamibi ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) a été rapportée par Perrier et Segre, tandis que de Hevesy étudiait la distribution et le métabolisme des composés marqués au ^{32}P avec

Chiewitz à l'Institut Biels Bohr de Copenhague. Parallèlement, Hamilton et Stone menaient des recherches sur l'homme avec le $^{24}\text{NaCl}$, tandis que Compton (Massachusetts

Institute of Technology), ainsi qu'Hamilton et Soley (Université de Californie à San Francisco et Berkeley), étudiaient le diagnostic et le traitement des maladies thyroïdiennes.

Leurs premiers travaux ont clairement montré que l'iode radioactif était absorbé par la glande thyroïde.

Tous ces premiers travaux ont ouvert la voie au développement des sciences radiopharmaceutiques, un domaine passionnant et multidisciplinaire qui intègre des aspects de la chimie, de la biologie et de la physique et qui est fortement intégrée à la médecine nucléaire.

Ido and colleagues, au Brookhaven National Laboratory, ont été les premiers à décrire la synthèse du Fluorodésoxy glucose ^{18}F abrégé en ^{18}F -FDG.

La première tomographie par émission de positons (TEP) clinique avec le ^{18}F -FDG, en 1976, a probablement été l'étape la plus importante de cette décennie.

Le ^{18}F -FDG reste le pilier de l'imagerie TEP clinique à ce jour et constitue la plupart des examens TEP cliniques réalisés chaque année aux États-Unis.

Le ^{18}F -FDG a été fabriqué au Brookhaven National Laboratory en août 1976, puis envoyé par avion à Philadelphie, où il a été administré pour la première fois par Alavi à l'Université de Pennsylvanie à deux volontaires humains en bonne santé.

À l'époque, l'intérêt se portait sur les applications neuroscientifiques, et les images obtenues avec un scanner nucléaire ordinaire ont montré une captation du ^{18}F -FDG dans le cerveau.

La chimie du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ s'est encore développée au cours des années 1980 et, en 1985, Ell a signalé le premier cas de flux sanguin cérébral à l'aide du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -exametazime, mis au point par Amersham.

En 1988, la FDA (Food and Drug Administration) a approuvé cette technique pour le diagnostic de l'AVC (Accident Vasculaire Cérébral).

À l'Université du Michigan, au début des années 1980, Kline et al ont développé la méta-iodobenzylguanidine pour l'imagerie et le traitement du neuroblastome et d'autres tumeurs adrénergiques dans le corps, ainsi que pour l'imagerie du myocarde.

Dans le domaine de l'oncologie, la ^{123}I -méta-iodobenzylguanidine a été utilisée pour mettre en scène la maladie, et on a découvert que la ^{131}I -métaiodobenzylguanidine pouvait être utilisée à la fois pour l'imagerie et la thérapie. A la fin des années 1980, la ^{131}I -méta-iodobenzylguanidine était utilisée pour la détection et le traitement des phéochromocytomes et des neuroblastomes malins, ainsi que pour l'imagerie myocardique.

Dans les années 1990, le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi a été approuvé par la FDA comme le premier agent myocardique $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi est toujours largement utilisé aujourd'hui, principalement pour l'imagerie myocardique, mais aussi pour identifier les adénomes parathyroïdiens, pour la chirurgie radioguidée de la parathyroïde et pour l'imagerie du cancer du sein.

Parmi les autres développements de l'imagerie PET-SCAN, citons le premier anticorps monoclonal approuvé par la FDA pour l'imagerie tumorale, ^{111}In -satumomabpendetide.

Les années 2000 ont été marquées par un certain nombre de changements substantiels dans le domaine : le développement de scanners hybrides PET/ CT (computed tomography) en 2000 (le Siemens Biograph a été l'invention de l'année du Time Magazine en 2000), l'introduction d'une réglementation sur les bonnes pratiques de fabrication des produits radiopharmaceutiques (titre 21 du Code des réglementations fédérales, partie 212) par la FDA américaine en 2009

Les années 2010 ont été une période extrêmement passionnante pour les sciences radiopharmaceutiques et la médecine nucléaire, car ces deux disciplines sont passées de techniques de recherche à des normes de soins puissantes, par exemple, le ^{123}I -DaTscan (^{123}I -ioflupane) (GE Healthcare), en développement depuis les années 1990, a été approuvé par la FDA en 2011 pour aider à différencier le tremblement essentiel des tremblements dus aux syndromes parkinsoniens.

La croissance des sciences radiopharmaceutiques et de la médecine nucléaire au cours des 50 dernières années a été impressionnante.

Cependant, alors que nous nous tournons vers l'avenir, il est possible que le meilleur reste à venir.

De nouveaux produits radiopharmaceutiques diagnostiques et thérapeutiques sont approuvés par la FDA, ce qui annonce l'ère du théranostique ; néologisme qui dérive de la contraction des termes « thérapeutique » et « diagnostic » ; c'est l'utilisation d'un test diagnostique, identifiant un marqueur, pour orienter la thérapeutique du patient en fonction de son statut pour le marqueur (statut positif ou négatif pour un marqueur binaire). (3)

1.3 Genèse de la médecine nucléaire :

Tableau 1 : l'histoire de la médecine nucléaire au fil des années (4)

L'ANNÉE	L'ÉVÉNEMENT
1896	Découverte de la radioactivité par Henri Becquerel
1898	Pierre et Marie Curie isolent le polonium et le radium (Figure 2)
1913	Le chercheur hongrois G.C. de Hevesy étudie la distribution du radium dans le corps d'un mammifère. Il s'agit du tout premier traceur radioactif.
1928	H. Geiger et W. Müller créent le premier compteur de particules chargées.
1935	Irène et Frédéric Joliot-Curie reçoivent le prix Nobel de Chimie en découvrant des isotopes radioactifs
1937	J.-G. Hamilton effectue la première utilisation clinique du sodium radioactif pour le diagnostic des troubles thyroïdiens.
1939	G.C. de Hevesy met au point une méthode de détermination du volume sanguin utilisant des globules rouges marqués au phosphore. J. H. Lawrence utilise ensuite ce procédé pour étudier les leucémies.
1942	J.-G. Hamilton effectue les premières applications thérapeutiques de l'iode 131 et du phosphore 32.
1957	H. Anger invente une caméra à scintillation appelée gamma-caméra capable de produire des images en corrélation avec le fonctionnement des organes. C'est la scintigraphie.
1963	H. Wagner réalise les premières images pulmonaires en utilisant des agrégats d'albumine radiomarqués.
1971	La Médecine Nucléaire est désormais une spécialité médicale par l'American Medical Association (AMA).



Figure 2: Pierre et Marie Curie(5)

II.LA RADIOPROTECTION :

II.1 La radioprotection dans la pratique courante :

La radiopharmacie est un monopole pharmaceutique qui rentre dans les activités courantes de pharmacie hospitalière, les radiopharmaceutiques sont préparés à partir de sources radioactives non scellées à fin d'être utilisés en médecine nucléaire. L'exposition aux rayonnements ionisants et les risques de contamination interne et cutanée obligent la mise en œuvre des moyens de radioprotection qui émettent les règles générales pour manipuler les sources non scellées.

Fondés sur plusieurs principes, la protection de l'exposition externe imposent certaines règles :

- Réduire le temps d'exposition
- Augmenter la distance avec la source
- Utiliser des écrans de protection
- Se limiter aux doses nécessaires à l'examen (6)

II.2 Principe ALARA :

ALARA : *As Low As Reasonably Achievable*, qui signifie en français « aussi bas qu'il est raisonnablement possible », est un concept proposé dans les années 60 comme remplacement de l'ancienne formule : « aussi bas que possible ».

La différence apparaît négligeable, mais en analysons chaque mot on déduit la finalité, la nouvelle formule explique que la recherche du risque le plus bas possible est un blocage si on ignore totalement les autres considérations.

Classiquement le niveau le plus bas possible, c'est celui qu'on obtient en absence de toute source qui génère une radioactivité, dont la technologie nucléaire.(4)

II.3 Personnel :

Le service de médecine nucléaire enregistre des doses importantes de radioactivité (mSv), ce qui expose le personnel à un risque radiologique pendant la manipulation des substances marquées soit pour les examens courant de radiologie conventionnelle ou la radiothérapie, cette dernière depuis un certain moment est devenue non seulement destinée au traitement du cancer de la thyroïde mais aussi pour d'autres types vu l'apparition de nouveau radionucléides. Cette évolution implique impérativement le renforcement des mesures de radioprotection du personnel du service de médecine nucléaire.(7)

II.3.1 Le risque d'exposition externe :

C'est le principal risque encouru par les techniciens du service de médecine nucléaire, étant donné que la préparation, l'injection l'acheminement de la préparation et l'observation post-injection sont des attributions aux techniciens, une majoration du risque peut avoir lieu, si toutes les tâches sont faites par le même techniciens. L'activité cumulée des injections est importante (de l'ordre de 350 à 600 MBq) pour un seul examen de tomographie par émission de positons (PET) comme exemple. (7)

Tableau 2 : caractéristiques de certains radionucléides
utilisés en médecine nucléaire pour le diagnostic.(7)

Radionucléide	Période	Type d'émission
¹¹ C	20 min	β, photon d'annihilation
¹⁸ F	1,83 h	β, photon d'annihilation
⁶⁷ Ga	3,26 h	γ
¹²⁴ I	4,1 j	β, photon d'annihilation
¹³¹ I	8,2j	β ; γ
^{99m} Tc	6h	γ

II.4 Locaux :

II.4.1 Principe :

Les locaux de la radiopharmacie installés au niveau des services de médecine nucléaire sont des locaux pharmaceutiques affiliés aux pharmacies centrales (figure 3).

Plusieurs exigences sont requises parmi eux la sécurité des personnels. Ces structures sont considérées comme des installations utilisant des radioéléments artificiels en sources non scellées, ce qui impose toutes les dispositions relatives au locaux réservés aux activités utilisant les sources radioactives, la création de telles structures se fait après l'obtention d'une autorisation auprès de l'Autorité de sûreté nucléaire délivrée à la personne compétente en matière (tiers physique) responsable de l'activité généralement Radiopharmacien ou Pharmacien responsable de la pharmacie à usage intérieur (PUI) (Figure 4).

La radiopharmacie est construite et ajustées selon l'activité et la capacité de l'unité, ainsi que toutes les exigences de qualité.(8)

II.4.2 L'organisation générale :

La radiopharmacie comme n'importe quelle pharmacie est équipée d'un plateau technique adapté aux différentes opérations du circuit logistique pharmaceutique des produits de santé, ces derniers permettent la livraison, l'acquisition, la préparation ou la reconstitution, les contrôles de qualité, finalement la gestion des déchets radioactifs.

Ces locaux respectent les normes nationales et internationales en termes de radioprotection et d'hygiène, d'équipement et d'organisation.

L'accès est restreint et limité aux personnels autorisés par le responsable de la pharmacie ou le radiopharmacien.

Les entrée et les sorties des produits sont hautement réglementées par des procédures écrites.

Tous les documents relatifs à l'activité de la radiopharmacie sont archivées dans des locaux conçus à cet effet.(8)

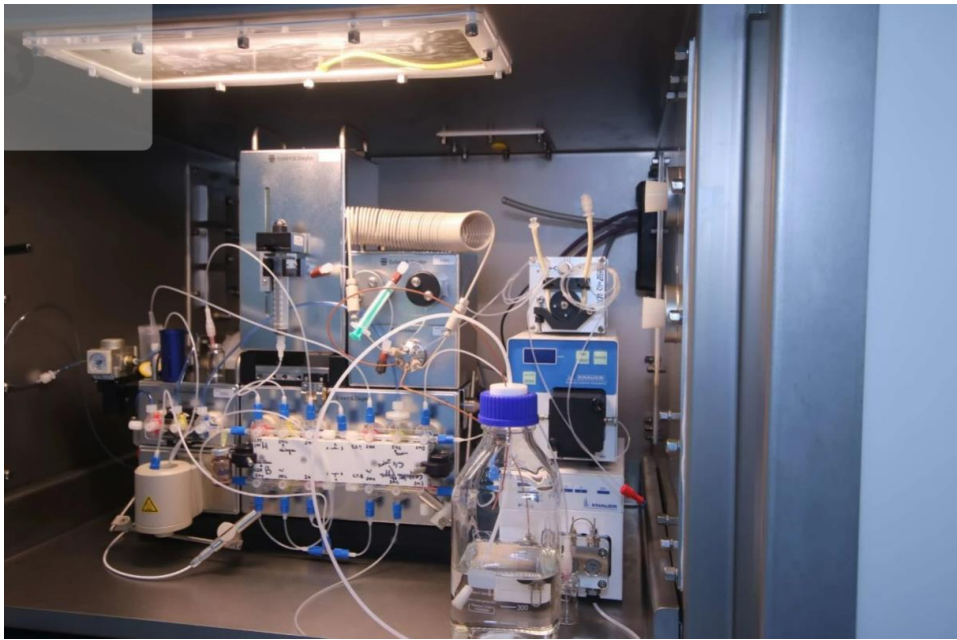


Figure 3 : Préparation automatisée des médicaments radiopharmaceutiques à arronax Nantes (9)



Figure 4 : Unité de production stérile des médicaments radiopharmaceutiques (9)

III. NOTION DE BASE SUR LA RADIOACTIVITE

III.1. Définition :

C'est le résultat de la transformation spontanée des radionucléides ou radio-isotopes en d'autres atomes par désintégration. (Figure 10).

Une fois un noyau X est instable, il se transforme d'une façon spontanée en un noyau Y considéré plus stable que le premier.

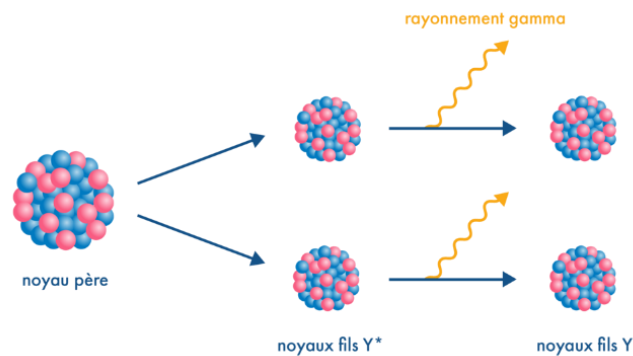
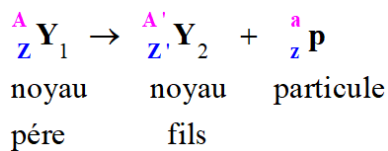


Figure 5: réaction de désintégration(10)

La réaction s'écrit comme suit :



III.2. L'atome et ses caractéristiques

Tous les éléments de la nature sont composés d'atomes ou d'ensembles d'atomes.

Atome : est la plus petite unité élémentaire qui peut être combinées à des structures moléculaires ou cristallines. (Figure 11)

Un atome est composé des parties suivantes :

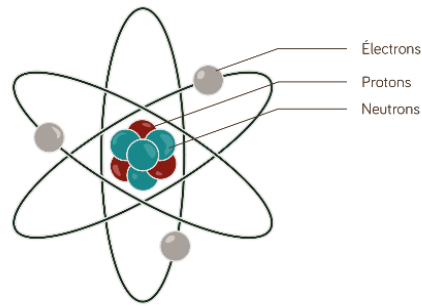
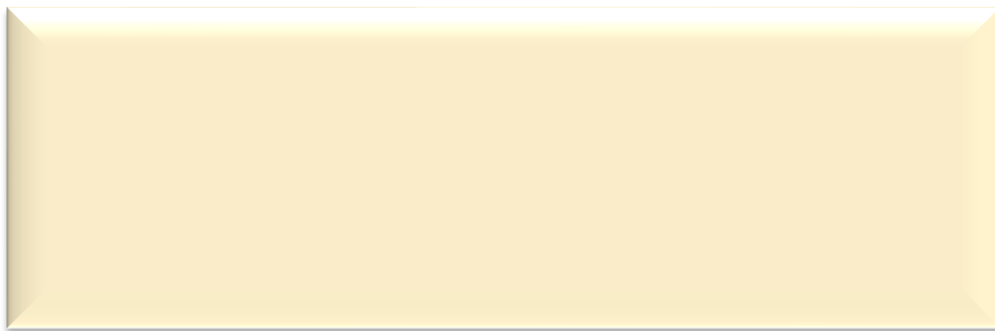


Figure 6: Structure schématisée d'un atome(11)

- ❖ Un noyau au centre composé de protons et de neutrons.
- ❖ Une colonne d'électrons sous forme de nuage périphérique.

III.3. L'activité radioactive :

Désigne la vitesse de la désintégration ou bien le nombre d'atome radioactifs désintégrer par unité de temps ; en physique nucléaire, l'activité radioactive est une équation qui s'écrit comme suit :



III.4. La décroissance radioactive :

Ainsi, le noyau d'un atome radioactif a la propriété de modifier, d'une manière spontanée sa structure interne pour arriver à un niveau d'énergie plus fondamental. Le noyau de départ dit père, peut être stable, mais il peut rester radioactif et donc entamer d'autres transitions. L'obtention de la stabilité est obtenue par cette transition nucléaire qui n'est autre que la désintégration. (Figure 12)

La probabilité de désintégration (nombre des noyaux désintégrés par rapport à l'unité de temps) est la constante radioactive désignée par λ .

La variation, dans le sens de la diminution du nombre des noyaux (ΔN) durant un temps très court Δt peut donc être exprimée par : (12)

$$\Delta N = -\lambda \Delta t N$$

Avec :

λ : constante radioactive

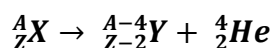
Δt : temps de désintégration

N : nombre de noyaux désintégrés

III.5. Transformations nucléaires : (13) (Tableau 3)

III.5.1. Transformations nucléaires α :

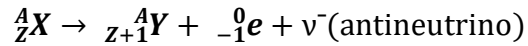
L'instabilité est à l'origine d'un excès de nucléons, donc il y'aura une émission d'un noyau d'hélium.



III.5.2. Transformations nucléaires β :

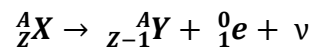
III.5.2.1. Transformations nucléaires β^- :

L'instabilité est à l'origine d'un excès de neutrons, un neutron devient proton avec émission d'un électron



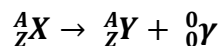
III.5.2.2. Transformations nucléaires β^+ :

L'instabilité est à l'origine d'un excès de protons, un proton devient neutron et un positron



III.5.3. Transformations nucléaires γ :

La radioactivité gamma résulte de la libération d'un excès d'énergie sous forme de rayonnement γ de très faible longueur d'onde ($\lambda < 10^{-12}$ m) qu'on appelle photon, après la désintégration d'un noyau instable ou excité.



III.5.4. Capture électronique CE :

Ils impliquent des éléments lourds avec trop de protons. Un proton est converti en neutrons en capturant des électrons par le noyau. Cette réaction produit l'émission du neutrino mon-énergétique.

Tableau 3: récapitulatif des différentes réactions nucléaires

Type de désintégration	Particules émises	Exemple de réaction
α	Noyau Helium ${}^4_2\text{He}$	${}^A_Z\text{X} \rightarrow {}^{A-4}_{Z-2}\text{Y} + {}^4_2\text{He}$
β^-	Électron ${}^0_{-1}\text{e}$	${}^A_Z\text{X} \rightarrow {}^A_{Z+1}\text{Y} + {}^0_{-1}\text{e}$
β^+	Électron ${}^0_1\text{e}$	${}^A_Z\text{X} \rightarrow {}^A_{Z-1}\text{Y} + {}^0_1\text{e}$
Γ	Photon γ	${}^A_Z\text{X} \rightarrow {}^A_Z\text{Y} + {}^0_0\gamma$
CE	Bombardement par électron et émission d'un neutrino	${}^A_Z\text{X} + \text{e}^- \rightarrow {}^A_{Z-1}\text{Y} + \nu_e$

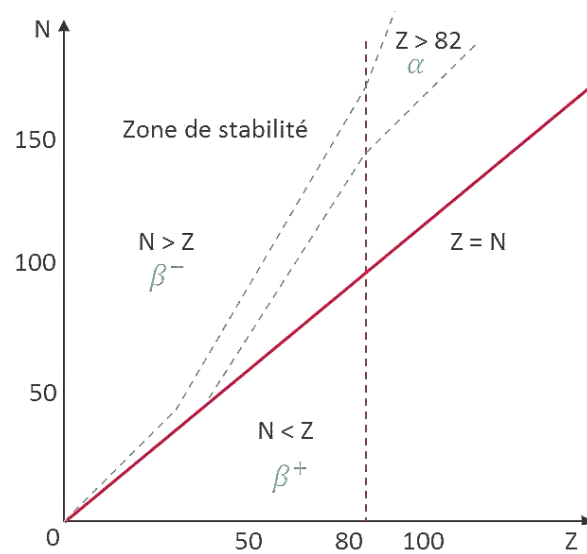


Figure 7 : la vallée de la stabilité(13)

IV.LE MEDICAMENT RADIOPHARMACEUTIQUE (MRP) :

IV.1. Définition :

« Qui est tout médicament contenant un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales sous forme de générateur, trousse ou précurseur. » code du médicament et de la pharmacie 17-04.(14) (Figure 5)

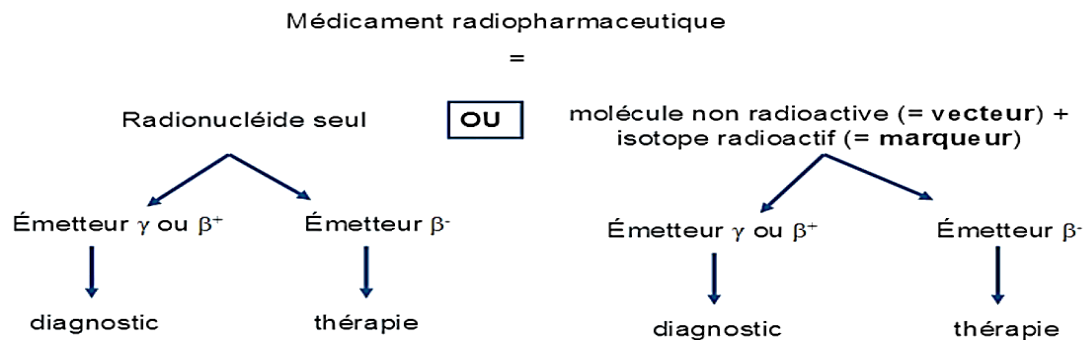


Figure 8: le médicament radiopharmaceutique(15)

IV.2. Types et présentations des Médicaments

Radiopharmaceutiques :

IV.2.1. Trousse :

« Toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le médicament produit radiopharmaceutique final. » code du médicament et de la pharmacie 17-04.(14) (Figure 6).



Figure 9: trousse pour marquage au ^{99m}Tc (15)

IV.2.2. Générateur :

« Tout système contenant un radionucléide parent déterminé, servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique. » code du médicament et de la pharmacie 17-04.(14)
(Figure 7).

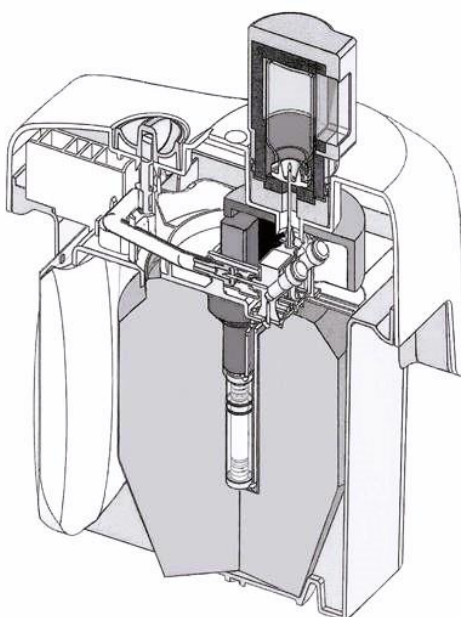


Figure 10:Schéma du générateur TEK CIS en mode élution(16)

IV.2.3. Précurseur :

« Tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration. » code du médicament et de la pharmacie 17-04(14)

IV.3. Procédés de fabrication des médicaments

radiopharmaceutiques :

IV.3.1. Production à l'échelle industrielle des radionucléides :

Les radionucléides sont des entités chimiques dotées de caractères physiques qui les rendent sollicités en médecine nucléaire pour le diagnostic et la thérapie, leur caractère radioactif étant le plus intéressant, ces produits comme les médicaments sont fabriqués dans des sites industriels dédiés à cet effet par plusieurs procédés qui sont soit :

- Par bombardement de l'atome stable par des entités d'une énergie très élevée dans des enceintes appelées cyclotrons ou dans les réacteurs nucléaires
- Par des réactions nucléaires transformatrices qui débutent par un radionucléide père qui donne naissance à un radionucléide fils, la réaction assurément dans un réacteur nucléaire.

IV.3.1.1. Production des radiopharmaceutiques dans des réacteurs nucléaires :

Les réactions nucléaires se produisent dans une enceinte qu'on appelle réacteur nucléaire (Figure 8), il est conçu pour permettre la réalisation des réactions nucléaires dans des conditions de température et pression pré définies aux quelles le réacteur doit faire face pour retenir la pression et la température élevée et aussi la radioactivité qui ne doit pas échapper en dehors de ce dernier.

La réaction est une fission nucléaire en chaîne continu, jusqu'à l'obtention d'un élément stable, cette réaction génère des neutrons.

Le cœur du réacteur est constitué par des noyaux lourds fissiles, les neutrons ont une vitesse moyenne de 20 000 Km/s, cette vitesse est ralentie par des neutrons dites thermique. L'élément stable est bombardé par les neutrons, à cet effet les réactions nucléaires se déclenchent entre le neutron et le noyau atomique qui conduit à la genèse d'un radioisotope dit instable, avec l'excès de neutrons ce sont généralement des émetteurs de type β . (17) (18) (19) (20)

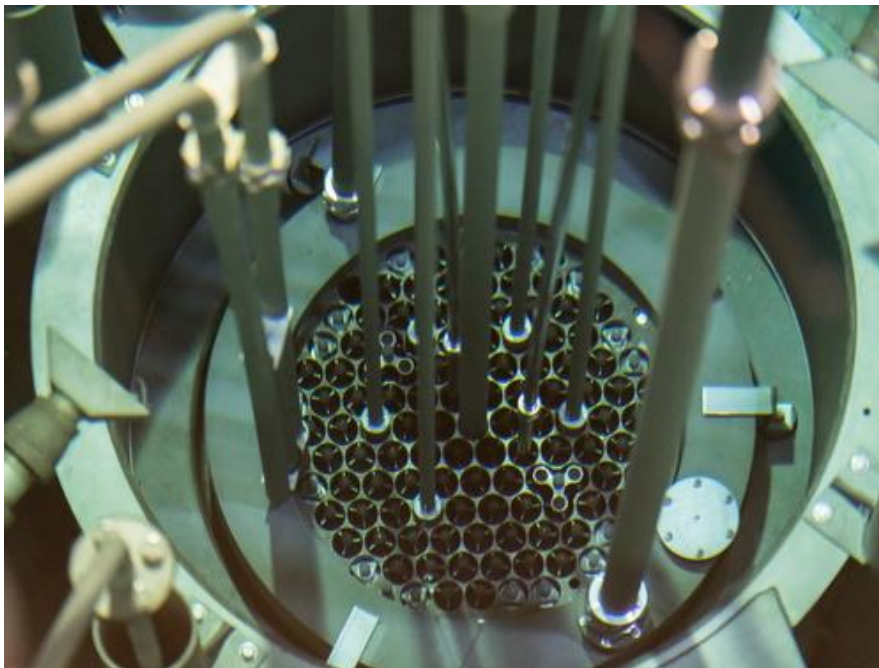


Figure 11 : Le réacteur nucléaire au niveau du CNESTEN (21)

IV.3.1.2. Production des radiopharmaceutiques dans des cyclotrons :

Inventé par Ernest Orlando Lawrence et Milton Stanley Livingston, le cyclotron est une enceinte à accélération magnétique à haute fréquence. Un faisceau particulaire est délivré et accéléré qui portent une charge électrique.

A l'intérieur de l'enceinte, un vide est appliqué, où les particules sont introduites, elles suivent un trajet spiralé à partir du centre pour arriver finalement aux bords, leur vitesse augmente pour être excréter de l'accélérateur.

Un élément électromagnétique concentre les particules et les projette vers une cible à quelques mètres de l'accélérateur pour aboutir finalement à radionucléides chargés positivement avec un excès de charge qui émettent des rayonnements de type β^+ ou γ par capture électronique. (22) (23) (18) (Figure 9)

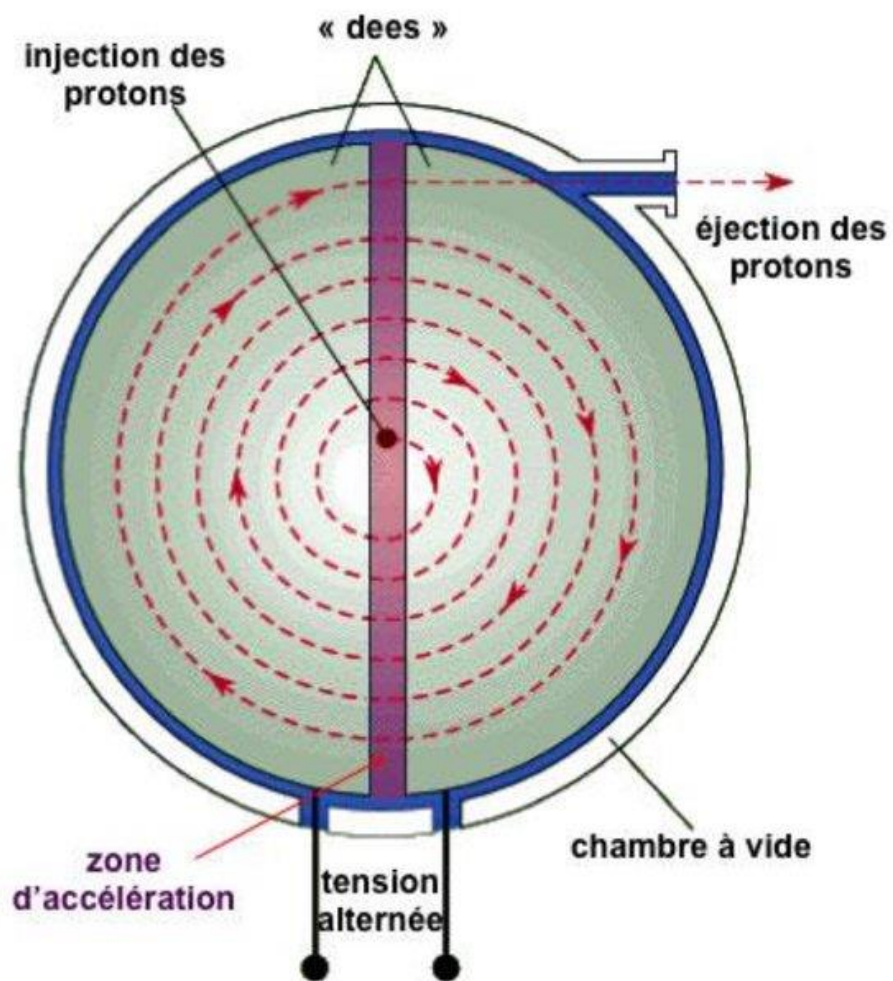


Figure 12 : principe de fonctionnement d'un cyclotron (24)

IV.4. Bonnes pratiques de fabrication :

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) des médicaments et produits de santé sont un ensemble de procédure codifiées permettant de garantir une fabrication et un contrôle de qualité conforme aux dispositifs mise en place par les autorités compétente, ces BPF dépendent de plusieurs facteurs notamment l'utilisation, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou l'enregistrement (pour les dispositifs médicaux), et l'autorisation pour les essais clinique.

Les BPF ne concerne pas seulement la fabrication, mais aussi le contrôle de qualité. La mise en place des bonnes pratiques de fabrication exige un certain nombre de règles à savoir :

- Des procédés de fabrication bien définis et validés d'une manière systématique qui prennent en compte la répétabilité des opérations et les spécificités de la production du produit
- Une maîtrise des étapes importantes de la production et les modifications qui peuvent y figurer
- Les moyens nécessaires à la mise en place des BPF :
 - Des locaux adaptés
 - Un personnel formé et qualifié
 - Des matériaux de conditionnement et étiquetage bien conçu
 - Des équipements appropriés
- Etapes et procédés validés selon les systèmes de qualité pharmaceutique
- Transport et stockage adaptés aux produits fabriqués
- Instructions clairement définies, avec un style d'écriture simple et adapté aux installations.
- Formations appropriées de l'Operations aux instructions et procédures mises en œuvre.
- L'enregistrement obligatoire de toutes les étapes soit écrit ou par moyen d'enregistrement pour garantir la conformité de l'opération de fabrication.

- Toute anomalie doit faire objet d'un enregistrement du détail de la problématique et une enquête doit être menée dans ce sens pour l'identification de la cause probable pour la mise en place de mesures correctionnelles.
- Les dossiers de fabrication, sont conçus pour avoir une traçabilité des lots comportant la distribution et la vente a accès facile pour les opérateurs.
- La distribution est soumise à son tour aux détectives des Bonnes Pratiques de Distribution (BPD) pour garder la qualité des produits.
- Une procédure de rappel doit être mise en place pour permette les rappels de lots en cas de problème ou de conformité.
- Les réclamations sont à suivre et à investiguer afin de pouvoir prendre les mesures nécessaires pour résoudre les défiances affectant les produits.

La fabrication des médicaments radiopharmaceutiques comporte la gestion des stocks géants de matières radioactives en conversion chimique.

Les exigences appliquées à ces produits restent difficiles à appliquer vu la fabrication de petites quantités par les petites industries, en comparaison aux médicaments conventionnels, des exigences qui sont en relation avec le transport et le caractère radioactif de ces produits.

(25)

V.RAYONNEMENTS IONISANTS

Par définition, Les rayonnements ionisants, sont des rayonnements qui possèdent autant d'Energie capable d'expulser les électrons à l'extérieur du nuage électronique de l'atome. Ils se présentent soit sous forme d'un rayon électromagnétique (photon), ou bien sous forme d'un rayon corpusculaire (particule). (26) (27)

V.1 Nature et types des rayonnements ionisants :

V.1.1. Rayonnements corpusculaires

Représentent les rayons de type α , β et les neutrons (Cf. 4.5) (13)

V.1.2. Rayonnements électromagnétiques

Les rayons X et γ : ce sont des photons, leur désintégration se fait grâce à leur origine et non par à leur Energie. (26) (27)

V.2 Effets des rayonnements ionisants sur la matière :

Sur le plan moléculaire :

La conséquence de l'absorption des rayonnements ionisants par la matière peut être soit directe ou indirecte sur la molécule d'ADN.

Si l'effet est direct : une ionisation de la molécule d'ADN aura lieu, plus particulièrement au niveau des bases

Si l'effet est indirect : se produit une radiolyse de l'eau, qui libère des radicaux libres réactifs, on aura OH comme oxydant ou bien H comme réducteur.

Les radicaux libres se forment à proximité de la molécule d'ADN ce qui accélère le processus de dégradation de l'ADN. (26)

V.3 Interaction des RI avec la matière :

Les rayonnements ionisants exercent leur action sur les êtres vivants par le biais d'un transfert énergétique, l'interaction est faite entre les rayonnements et la matière biologique.

Les résultats de l'interaction dépendent de plusieurs paramètres, parmi eux la nature du rayonnement, est ce qu'il est électromagnétique ou corpusculaire, sa charge : chargé ou neutre et la quantité d'énergie émise par unité conventionnelle ce qui explique les effets biologiques différents des rayons.

Ce transfert d'énergie peut différer aussi selon le milieu, généralement on aura une atténuation du faisceau. (28)

VI.PREPARATIONS DES RADIOPHARMACEUTIQUES :

Les médicaments radiopharmaceutiques sont employés à des fins diagnostiques ou thérapeutiques au niveau des services de Médecine Nucléaire sous forme de :

- Spécialité pharmaceutique industrielles contenant des Radioéléments.
- Préparations pharmaceutiques, extemporanément préparées à partir des générateurs ou bien les trousse.

Dans le cas des préparations Radiopharmaceutiques, deux types de préparations peuvent être définis, selon l'article 2 de la loi 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie :

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

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

VII.CADRE REGLEMENTAIRE ET INSTANCES DE REGLEMENTATION DES MRP :

VII.1 Cadre réglementaire :

La particularité du médicament radiopharmaceutique est sa double réglementation, son caractère radioactif le soumettre à la réglementation des composés radioactif contenant des radioéléments, alors que son caractère pharmaceutique qui fait de lui un médicament radiopharmaceutique le soumettre à la réglementation des médicaments (**Figure 13**).

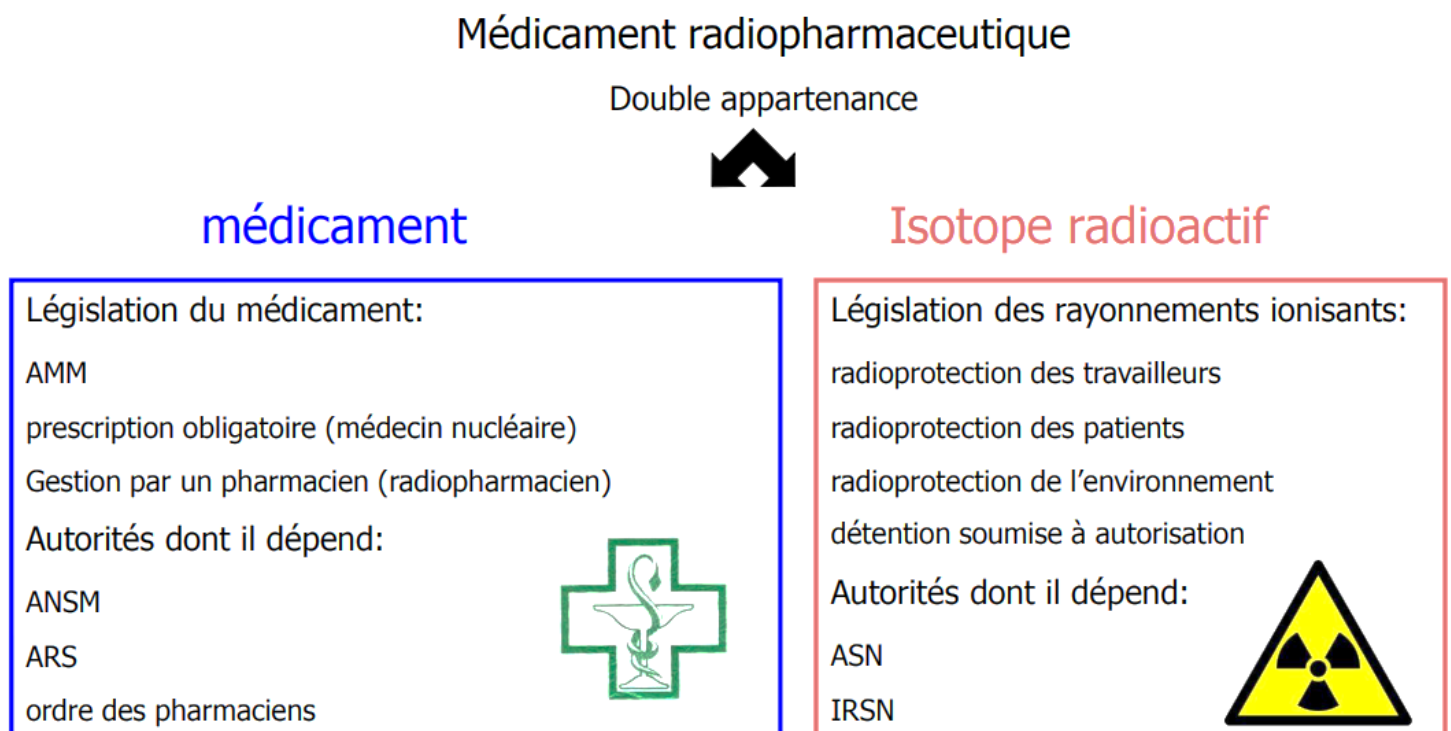


Figure 13: La double réglementation du médicament radiopharmaceutique en France(29)

VII.1.1. Comparaison de la réglementation des MRP en France et au Maroc :

Tableau 4: comparaison entre la réglementation des MRP en France et au Maroc

France		Maroc	
Médicament	Radioélément	Médicament	Radioélément
• Autorisation du Mise sur le Marché (AMM) • Prescription se fait obligatoirement par un Médecin Nucléaire • Gestion par un Radiopharmacien Instance règlementaire : • Agence Nationale de sécurité des Médicament et produits de santé (ANSM) • Agence Régionale de Santé (ARS) • L'ordre national des pharmaciens (ONP)	• Radioprotection du Personnel • Radioprotection des Patients • Radioprotection de l'environnement • Détention par des autorisations Instance règlementaire : • Autorité de sûreté Nucléaire (ASN) • Institut de Radioprotection et de sûreté Nucléaire (IRSN)	• Autorisation du Mise sur le Marché (AMM) • Prescription se fait obligatoirement par un Médecin Nucléaire • Gestion par un Radiopharmacien Instance règlementaire : • Direction du Médicament et de la Pharmacie (DMP) • Ministère de la Santé et de la protection sociale (MSPS)	• Radioprotection du Personnel • Radioprotection des Patients • Radioprotection de l'environnement • Détention par des autorisations Instance règlementaire : • Centre national de Radioprotection (CNRP) • Agence de sûreté Nucléaire (ASN) en cours de structuration. • Centre National De L'énergie, Des Sciences Et Techniques Nucléaires (CNESTEN)

VII.2 Instances nationales de réglementation des produits radiopharmaceutiques :

VII.2.1 Centre National de l'Energie, des Sciences et des Techniques Nucléaires (CNESTEN) :

VII. 2.1.1 Création du CNESTEN :

Le centre a été créé selon la loi 17-83 portant création du Centre national de l'énergie, des sciences et des techniques Nucléaires.(30)

VII. 2.1.2 Domaines d'intervention du CNESTEN :

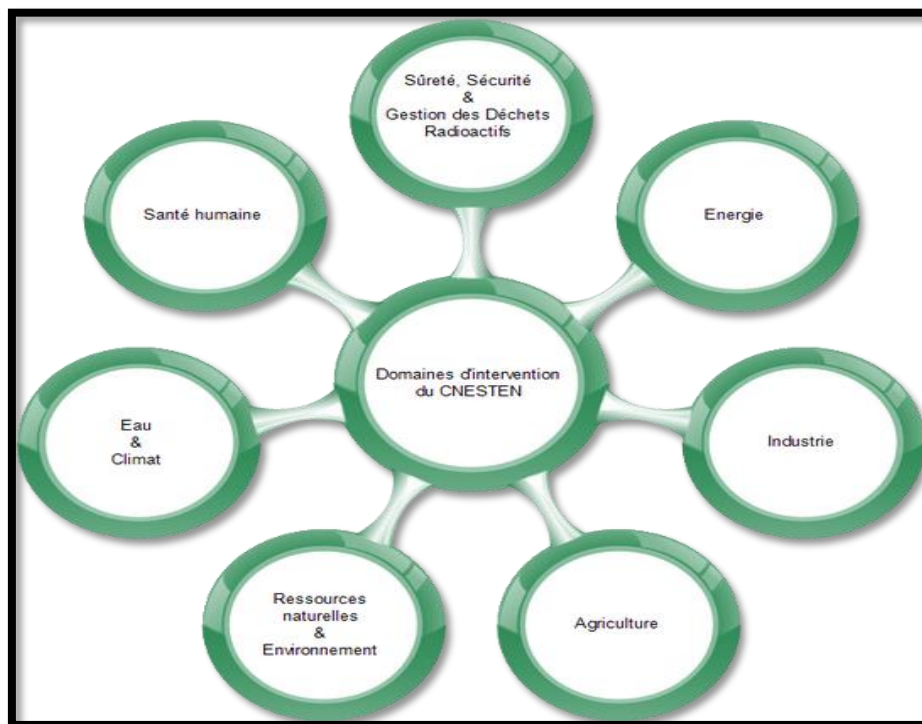


Figure 14: Domaine d'intervention du CNESTEN(31)

VII. 2.1.3 Présentation du CNESTEN :

Le Centre national de l'énergie, des sciences et des techniques nucléaires étant l'organisme étatique, habilité à effectuer des opérations pharmaceutiques concernant les médicaments radiopharmaceutiques comme c'est bien mentionné dans l'article 28 de la loi 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie.

Article 28 : *Par dérogation aux dispositions des articles 19 et 26 de la présente loi, le Centre national de l'énergie, des sciences et des techniques nucléaires (CNESTN) demeure habilité à effectuer des opérations de fabrication, d'importation et de commercialisation des médicaments radiopharmaceutiques définis au 9° de l'article 2 de la loi 17-04.*

Le Centre national de l'énergie, des sciences et des techniques nucléaires doit se soumettre pour la réalisation de ces opérations à l'ensemble des dispositions prévues par la présente loi pour les établissements pharmaceutiques industriels et les textes pris pour son application. code du médicament et de la pharmacie 17-04(14).

VII.2.2 L'Agence Marocaine de Sûreté et Sécurité Nucléaire et Radiologique (AMSSNuR) :

L'Agence Marocaine de Sûreté et Sécurité Nucléaire et Radiologique (**AMSSNuR**) est un établissement public doté de la personnalité morale et de l'autonomie financière selon l'article 170 de la Loi n° 142-12 du 22 août 2014 relative à la sûreté et à la sécurité nucléaires et radiologiques et à la création de l'Agence marocaine de sûreté et de sécurité nucléaires et radiologiques.

« L'Agence est placée sous la tutelle de l'Etat, laquelle a pour objet de faire respecter, par les organes compétents de l'Agence, les dispositions de la présente loi, en particulier celles relatives aux missions qui lui sont imparties et, de manière générale, de veiller à l'application de la législation et de la réglementation concernant les établissements publics. L'Agence est également soumise au contrôle financier de l'Etat applicable aux entreprises publiques et autres organismes conformément à la législation en vigueur. » l'article 170 de la Loi n° 142-12(32)

L'article 172 de la loi 142-12 détaille les missions accordées à L'Agence Marocaine de Sûreté et Sécurité Nucléaire et Radiologique.



Figure 15: L'Agence Marocaine de Sûreté et Sécurité Nucléaire et Radiologique (AMSSNuR)(33)

VII.2.3 Le centre national de la radioprotection (CNRP) :

Le CNRP est un établissement relevant du secteur public expert dans le domaine de la radioprotection, ces missions principales consistent à :

Assurer la sûreté et la surveillance des installations nucléaires et radiologiques du territoire national, ainsi que la gestion des urgences et l'information du public.

Le centre a connu deux époques :

❖ Du 12 octobre 1971 au 25 octobre 2016 :

Le Centre National de Radioprotection (CNRP) représente l'Autorité réglementaire dans le domaine de la sûreté radiologique, y compris le transport, la gestion des déchets radioactifs. A l'époque le centre avait comme attributions :

- Le Contrôle réglementaire : Autorisation d'installations utilisant des sources radioactives non scellées dans différents domaines : santé, industrie, agriculture, enseignement, recherche, mines.
- L'expertise technique : analyse et contrôle de conformité de l'infrastructure de sûreté et de sécurité radiologiques.

A partir du 26 octobre 2016 :

- Qui marque la création de L'Agence Marocaine de Sûreté et Sécurité Nucléaire et Radiologique (AMSSNuR) : Transfert des attributions de contrôle réglementaire exercées par le CNRP à AMSSNuR.

- Le CNRP continue d'assurer sa mission d'expertise technique : contrôle de conformité et appui technique à l'infrastructure nationale de sûreté et de sécurité radiologiques.



Figure 16: Le centre national de la radioprotection (CNRP)(34)

VII.3 Instances internationales de réglementation des produits radiopharmaceutiques :

VII.3.1 L'Agence nationale de l'énergie atomique (AIEA) :

L'Agence internationale de l'énergie atomique est l'instance intergouvernementale mondiale pour la coopération scientifique et technique dans le domaine nucléaire. Elle a comme vocation promotion des utilisations sûres, sécurisées et pacifiques de la science et de la technologie nucléaires, et contribue ainsi à la paix et à la sécurité internationales et aux objectifs de développement durable de l'Organisation des Nations Unies.



Figure 17: L'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA)(35)

VIII.MEDICAMENTS A STATUT PARTICULIER (MSP) :

VIII.1. Définition :

Un médicament à statut particulier et un médicament dont la prescription est soumise à plusieurs contraintes. Le médecin prescripteur doit être très vigilant et doit fournir un maximum d'informations en concertation avec le pharmacien, cette prescription peut faire objet d'un consentement libre et éclairé.

Parmi les contraintes qui donnent ce statut particulier à un médicament on site :

- Sécurité d'approvisionnement
- Distribution ou dispensation contraignante
- Limites techniques
- Sécurité d'utilisation
- Spécificités pathologiques
- Propriétés pharmacologiques
- Effets indésirables potentiellement dangereux

VIII.2. Les médicaments à statut particulier :

- Stupéfiants
- Produits dérivés du sang
- Médicaments radiopharmaceutiques
- Médicaments à autorisation temporaire d'utilisation (ATU)
- Les gaz et fluides médicaux
- Les médicaments à prescription restreinte
- Les médicaments des essais cliniques

VIII.3. Qu'est ce qui fait du MRP un Médicament à Statut Particulier ?

Le médicament radiopharmaceutique à la particularité d'émettre des rayonnement fortement ionisants et nuisibles pour l'homme que pour l'environnement, sa gestion, détention et dispensation par un Radiopharmacien fait l'objet de plusieurs autorisations, sa prescription est exclusivement réservée aux médecins nucléaires spécialistes en la matière.

On note aussi une difficulté pour le transport et la distribution, des opérations régies par plusieurs textes de loi nationaux et internationaux.

La sécurité d'utilisation est aussi sollicitée, pour garantir une utilisation sécuritaire par le personnel médical, les patients tout en respectant les principes de radioprotection ainsi que des installations qui doivent répondre à de nombreuses exigences.

IX.CONTROLES DE QUALITE DES MRP :

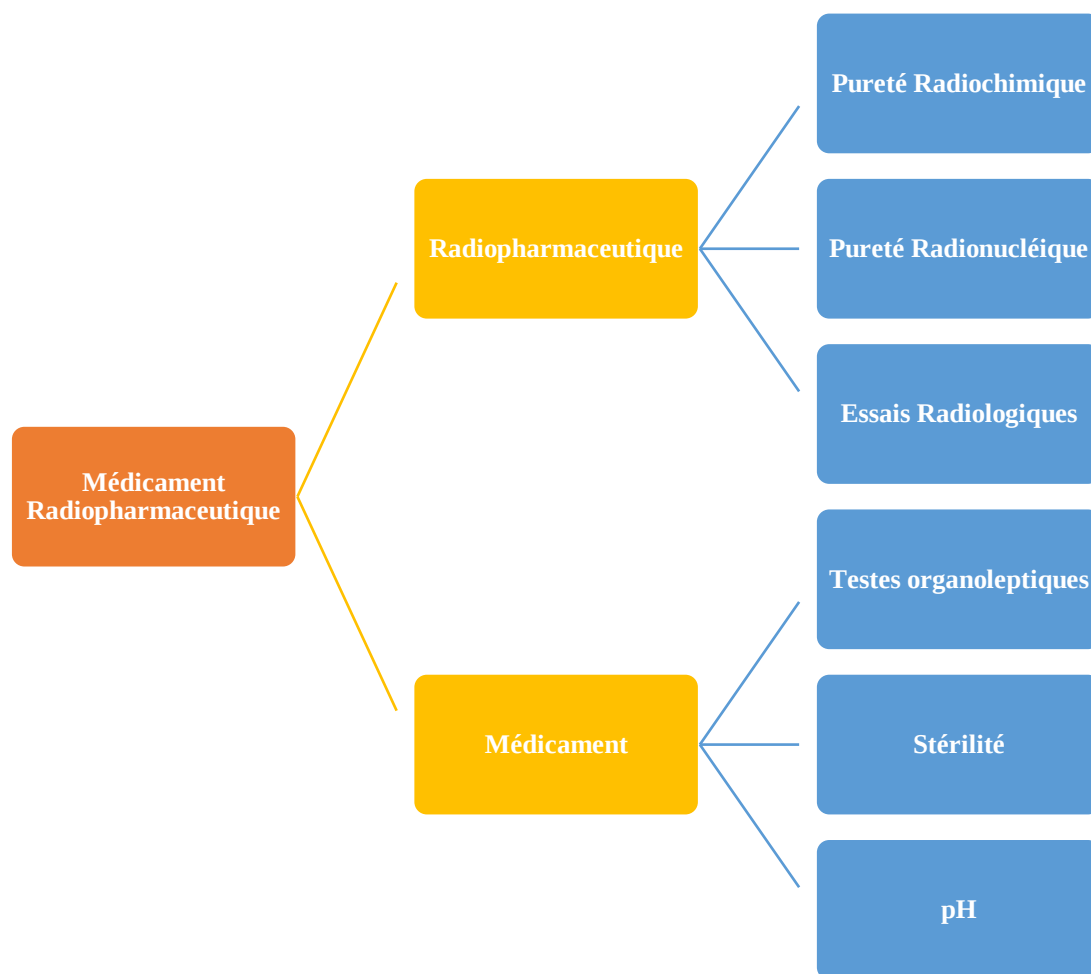


Figure 18: les contrôles effectués sur les médicaments radiopharmaceutiques(36)

IX.1. Différents contrôles de qualité :

La qualité en pharmacie en générale est un point primordial pour la validation de l'étape de fabrication de tout médicament, il consiste en un groupe de tests que le médicament en question doit subir pour faire ça preuve, ces tests concerne les locaux, les équipements de fabrication et le médicament radiopharmaceutique lui-même, par des moyens bien définis, ils doivent satisfaire des exigences établies par le fabricant pour valider ou rejeter un produit fini. (Tableau 5)

Ce contrôle concerne essentiellement :

- Les radioéléments prêts à l'emploi
- Le produit d'élution du générateur
- Les médicaments radiopharmaceutiques nouvellement préparés. (37)

Les différents contrôles applicables au médicaments radiopharmaceutiques sont :

IX.1.1. Contrôle physique

IX.1.1.1. Identification du radionucléide :

Mesure de la décroissance radioactive ainsi que la demi-vie, la période se mesure par un activimètre. Cette dernière caractérise chaque radioélément.

Mesure du spectre d'émission des rayonnements : l'énergies du rayonnement est différente d'un radionucléide à un autre (exprimée généralement en électronvolts eV, KeV, MeV). Le spectre d'émission correspond à un élément donné.

Le temps pendant lequel la moitié du nombre de radionucléides se désintègrent s'appelle période ou demi-vie. C'est une caractéristique propre à chaque radionucléide. Ces derniers sont employés en médecine nucléaire avec des périodes différentes (l'intervalle des périodes physique s'étale de quelque seconde a plusieurs heures). (37)

IX.1.1.2. Pureté radionucléique :

C'est le rapport entre l'activité du radionucléide en question et de l'activité totale de la source, exprimé en pourcentage il nous permet ainsi la révélation d'impuretés, ces derniers sont indésirables du fait qu'elles causent des irradiations supplémentaires aux patients mais aussi une mauvaise qualité de l'image.(38)

IX.1.1.3. Activité de la source :

Par moyen d'un activimètre, ce dernier doit régulièrement être étalonné et calibrés. (39)

IX.1.1.4. Activité spécifique :

C'est l'activité d'un nucléide en rapport avec la masse de l'élément formant l'entité chimique, exprimée en Bq/Kg ou Bq/mol (37)

IX.1.2. Contrôle chimique

IX.1.2.1. La pureté radiochimique

ce n'est autre que le rendement de marquage qui est le rapport de l'activité radionucléique contenue dans une source donnée, sous une forme particulièrement indiquée et de l'activité globale du radionucléide contenu dans la source (40)

IX.1.2.2. La pureté chimique

C'est le rapport entre la masse de la matière chimique (en unité de masse) et la masse totale de la source, à l'exception des excipients et les solvants. (40)

IX.1.2.3. pH :

Le pH est un facteur clé de la stabilité d'une solution, un changement de pH est le résultat d'un problème de conservation et d'une atteinte au marquage.

Le papier pH est considéré comme une méthode efficace pour la mesure du pH, il se base sur le changement de couleur suivant le pH du milieu. Chaque médicament radiopharmaceutique possède une fourchette de pH tolérable pour une meilleure stabilité. (40)

IX.1.3. Contrôle biologique

IX.1.3.1. Stérilité :

Une modification est requise sur la pharmacopée française, plus particulièrement concernant la rubrique stérilité des médicaments radiopharmaceutiques. (40)

IX.1.3.2. Apyrogenicité :

L'Apyrogenicité est un test réalisé par deux méthodes, mais seul le test chez le lapin est officiellement décrit en pharmacopée, ce test reste difficile à réaliser en pratique et peut être remplacé par celui utilisant le lysat d'Ameobocyte de Limule (LAL). (40)

IX.1.4. Contrôle galénique

Les contrôles organoleptiques comportent plusieurs types de tests qui concerne la limpidité de la solution, la présence de particules en suspension, aspect générale ou encore la couleur. (41)

Tableau 5 : contrôles de qualité sur les médicaments radiopharmaceutiques (42)

Contrôle De Qualité Des Médicaments Radiopharmaceutiques	
Contrôles galéniques	☐ Caractère ☐ Taille des particules
Contrôles chimiques	☐ pH ☐ Pureté chimique ☐ Pureté radiochimique
Contrôles physiques	☐ Identification du radionucléique ☐ Mesure de l'activité ☐ Pureté radionucléique
Contrôles biologiques	☐ Stérilité ☐ Endotoxines

IX.1.5. Etiquetage

Les récipients de médicaments radiopharmaceutiques sont étiquetés y compris le colis externe d'une manière conforme à la réglementation imposée par l'agence internationale de l'Energie atomique (AIEA) et l'autorité locale chargée de la sécurité et la sûreté nucléaire (au Maroc c'est l'AMSSNuR).

Pour le conditionnement des médicaments radiopharmaceutique, plusieurs exigences doivent être satisfaites : (43)

❖ Le flacon :

Sur le flacon plusieurs renseignements doivent être mentionnés :

- Le nom ou le code du médicament, y compris le nom ou le symbole chimique du radionucléide ;
- Numéro de lot et la date de péremption
- Le trèfle à trois feuilles
- Le laboratoire fabricant
- La quantification de la radioactivité

❖ L'étiquetage du blindage de protection :

- Le nom du médicament
- La forme galénique, le dosage et les constituants
- La voie d'administration et instructions diverses
- La date de péremption

IX.1.6. Transport

La sécurité du transport des composés radioactives est assurée par des bases développées par l'Agence internationale de l'énergie atomique, elles constituent la réglementation pour le transport de matières radioactives, appelées aussi TS-R-1.

L'ASN est impliquée dans les travaux liés au transport de matières radioactives en interne de l'Agence internationale de l'énergie atomique.

Ces bases spécifiques aux substances radioactives sont prises en considération au cours de l'élaboration de la réglementation dites "Modèle" de sécurité des marchandises dangereuses :

- L'accord européen sur les transports marchandises dangereuses internationales par voie routière (ADR),
- Transport de matériel expédition dangereuse sur les rails (ADNR)
- Le long du fleuve, Code Maritime International marchandises dangereuses (IMDG - International Maritime code des marchandises dangereuses).
- Instructions de l'Organisation internationale de l'aviation civile (OACI) pour le transport par voie aérienne.(44)

Le transport des éléments radioactifs est conditionné par l'obtention d'autorisations spéciales émises par le Centre National de Radioprotection (CNRP).

Les déchets radioactifs doivent être isolés géographiquement du milieu extérieur pendant le transport, l'emballage doit répondre aux exigences de résistance, en prenant en considération l'activité et le type de rayonnement émis par la matière radioactive transportée.

Le véhicule doit obligatoirement être équipé d'un gyrophare, ainsi le conducteur doit détenir un dosimètre fourni par le CNRP.

Les agents responsables du contrôle doivent avoir des appareils de mesure étalonnés par un organisme certifié tel que le CNRP.

La charge du véhicule de transport ne doit pas dépasser la limite arrêtée par le constructeur.

La collection des déchets radioactifs doit être communiquée au producteur de ces déchets pour préparer à l'avance la logistique nécessaire. (45)



Figure 19 : camion spécialement conçu pour le transport des matières radioactives (46)

X. LA RADIOPHARMACIE ET LE METIER DE RADIOPHARMACIEN

X.1. La Radiopharmacie :

X.1.1. La radiopharmacie au Maroc et à l'étranger : état des lieux

X.1.1.1. Personnel :

Article 101 : Le pharmacien responsable d'un établissement pharmaceutique industriel ou d'un établissement pharmaceutique grossiste répartiteur qui exploite et détient des médicaments ou produits contenant des radioéléments artificiels doit être qualifié en la matière ou être assisté d'une personne compétente ayant cette qualification. code du médicament et de la pharmacie 17-04(14)

X.2. Le Radiopharmacien et ses missions

X.2.1. Formation de base :

X.2.1.1. Au Maroc :

X.2.1.1.1. Présentation du Diplôme :

Le Master spécialisé de radiopharmacie est une formation dispensée au sein de la Faculté de Médecine et de Pharmacie, établissement relevant de l'Université Mohammed V de Rabat afin d'obtenir un diplôme qui permet aux diplômés d'acquérir les compétences nécessaires à la pratique de la Radiopharmacie. C'est un diplôme qui implique plusieurs collaborateurs dans le domaine des sciences et de la santé et de l'énergie nucléaire à savoir :

- Université Mohammed V de Rabat (UM5R)
- Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat (FMPR)
- Direction du Médicament et de la Pharmacie (DMP)
- Centre Hospitalo-universitaire Ibn Sina Rabat-Salé (CHUIS)
- La société Cyclopharma

- Centre National de l'Énergie, des Sciences et Technique Nucléaire (CNESTEN)
- L'Agence Marocaine de Sûreté et Sécurité Nucléaires et Radiologiques (AMSSNuR)
- Ministère de la santé et de la protection sociale (MSPS)
- Centre National de Radioprotection (CNRP)

X.2.1.1.2. Organisation modulaire :

Tableau 6: l'organisation modulaire du Master Spécialisé en radiopharmacie(47)

Intitulé de la formation	Année /Semestre	Module
Master Spécialisé de Radiopharmacie	1 Année Semestre 1	• Communication • Pharmacologie • Physique Nucléaire • Radiobiologie-Radiopathologie • Radiopharmacologie • Radioprotection et dosimétrie
	1 Année Semestre 2	• Communication • Règlementation et législation appliquées aux radiopharmaceutiques • Formulation et production des trousseaux radiopharmaceutiques • Les radiopharmaceutiques monophotoniques • Management du risque qualité • Radiochimie et production des radioéléments • Bonnes pratiques
	2 Année Semestre 3	• Applications cliniques des radiopharmaceutiques • Contrôle de qualité des médicaments radiopharmaceutiques • La radiopharmacie et la préparation des radiopharmaceutiques • Radioisotopes en biologie et en recherche biomédicale • Radiopharmaceutiques thérapeutiques et théranostique
	2 Année Semestre 4	• Projet de fin d'étude (PFE) et stage professionnel

X.2.1.1.3. En France :

X.2.1.1.3.1. Présentation du Diplôme :

Un diplôme des études spécialisées complémentaires en radiopharmacie et radiobiologie, ce diplôme a pour objectif de former des profils avec des compétences en radiopharmacie et radiobiologie exerçant dans les différentes structures publiques ou privés.

La formation dure 2 ans au cours du parcours d'internat en pharmacie, le diplôme est délivré par les facultés de Pharmacie des universités habilitées dans les 7 inter-région d'internat.(48)

X.2.1.1.3.2. Conditions d'admission et Prérequis :

La formation est ouverte aux internes en pharmacie qui préparent l'un des diplômes des études spécialisées (DES) de Pharmacie et les internes en médecine de la filière de biologie médicale s'inscrivent en vue de l'obtention du diplôme des études spécialisées complémentaire (DESC) en radiopharmacie et radiobiologie dans l'une des universités habilitées de leur inter-région, avec l'autorisation du coordonnateur régional de la formation.(48)

X.2.1.2. Compétence et Missions :

- Gérer, approvisionner et détenir les produits radiopharmaceutiques (radiopharmaceutiques (MRP), précurseurs, trousse, générateurs) et contribuer à la sécurisation des circuits radiopharmaceutiques ;
- Responsable de la préparation, du contrôle qualité, de la dispensation et de la traçabilité des radiopharmaceutiques ;
- Conseiller sur la manutention, l'entretien et le nettoyage des équipements et petits équipements ;
- Travailler avec les responsables de la radioprotection pour gérer les déchets radioactifs et fournir des formations et des informations au personnel de l'entreprise sur ces produits.(49)

Tableau 7: Un aperçu détaillé sur la formation des Radiopharmaciens en France (48)

Unités d'enseignement	Compétences acquises
Unité d'enseignement 1 Physique nucléaire et détection des rayonnements ionisants	A l'issue de l'UE1 Physique Nucléaire et Détection des Rayonnements Ionisants, les stagiaires doivent être capables de : ➤ Comprendre et maîtriser les principes de la physique nucléaire et l'interaction des rayonnements ionisants et de la matière ; ➤ Comprendre et maîtriser le principe de fonctionnement des détecteurs radioactifs ; ➤ Comprendre et maîtriser les mesures radiométriques et leurs incertitudes ; ➤ Maîtriser l'utilisation des détecteurs radioactifs en pratique quotidienne dans les hôpitaux ; ➤ Identifier les radionucléides ; ➤ Développer une expertise technique dans la détection des rayonnements ionisants.
Unité d'enseignement 2 Dosimétrie, radiobiologie, radiopathologie et radioprotection	➤ Comprendre les effets des rayonnements ionisants sur l'homme et son environnement ; ➤ Identifier les agences nationales et internationales impliquées dans la radioprotection et les sources d'informations pertinentes liées à la radiobiologie et à la radioprotection ; ➤ Intégrer l'environnement législatif et réglementaire de la radioprotection dans la pratique hospitalière quotidienne ; ➤ Comprendre les méthodes utilisées en dosimétrie et sa mise en œuvre dans la prise en charge des patients ; ➤ Découvrir les enjeux de la radioprotection. Concevoir et mettre en œuvre une approche de gestion des risques applicable à l'utilisation médicale des rayonnements ionisants ; ➤ Animer et participer à l'évaluation des pratiques professionnelles dans le domaine de la radioprotection ; ➤ Participer à la gestion de la contamination radioactive.
Unité d'enseignement 3 Méthodologies de production et de contrôle	➤ Intégrer l'environnement législatif et réglementaire des préparations radiopharmaceutiques hospitalières et leur contrôle ; ➤ Identifier les sources d'information liées aux préparations radiopharmaceutiques et à leur contrôle ; ➤ Développer une expertise technique en radiochimie et en contrôle physico-chimique et microbiologique des préparations radiopharmaceutiques ; ➤ Évaluer la faisabilité des préparations radiopharmaceutiques et leur contrôle ; ➤ Concevoir des dossiers de lots et assurer la libération des préparations radiopharmaceutiques ; ➤ Gérer les non-conformités ; ➤ Diriger et participer au processus d'évaluation des pratiques professionnelles liées aux préparations radiopharmaceutiques et aux pratiques de contrôle ; ➤ Concevoir et mettre en œuvre une approche de gestion des risques applicable aux préparations radiopharmaceutiques ; ➤ Diriger/participer au processus de certification des équipements et des sites de préparation et de contrôle radiopharmaceutiques ; ➤ Concevoir et mettre en place une démarche de formation d'habilitation des personnels impliqués dans les actes de préparation et de contrôle en radiopharmacie ; ➤ Assurer la responsabilité des opérations de préparation et de contrôle en radiopharmacie.
Unité d'enseignement 4 Radiopharmacie clinique	➤ Intégrer différentes applications cliniques des radiopharmaceutiques (diagnostic et thérapie) ; ➤ Identifier les sources d'informations pertinentes liées aux produits radiopharmaceutiques ; ➤ Évaluer les données disponibles sur les radiopharmaceutiques dans le processus de prise de décision pour la sélection et le bon usage des radiopharmaceutiques ; ➤ Analyse médicamenteuse des prescriptions radiopharmaceutiques ; ➤ Participer à une approche multiprofessionnelle du diagnostic et/ou de la prise en charge thérapeutique des patients impliquant des radiopharmaceutiques, dans le but de maximiser l'efficacité et la sécurité des bilans diagnostiques et/ou thérapeutiques, de la sélection des produits au suivi des patients ; ➤ Assurer la distribution des radiopharmaceutiques ; ➤ Participer à la recherche biomédicale utilisant des radiopharmaceutiques expérimentaux.

X.2.1.3.Lieux d'exercice :

- Les centres hospitaliers publics ou privés civils et militaires
- Les centres de recherches en radiopharmacie
- Les services de médecine nucléaire
- Les industries pharmaceutiques spécialisées dans la production des médicaments radiopharmaceutiques
- Administrations

XI. CIRCUIT LOGISTIQUE ET CLINIQUE DES MRP

Le circuit du médicament dans une structure de soins est divisé en deux parties distinctes.

Premièrement, un circuit clinique qui concerne la prise en charge médicamenteuse des patients à l'hôpital depuis leur admission, jusqu'à la rédaction d'une ordonnance de sortie.

Ce circuit clinique comporte plusieurs axes, à savoir la prescription, la dispensation et l'administration.

Le deuxième circuit dites logistique, considère le médicament comme un produit.

L'achat est l'étape initial de ce circuit et s'achève par la délivrance dans le service de soins, et c'est à ce niveau que les deux circuits se rejoignent au lit du malade, au moment de l'administration du médicament au patient.

Des acteurs différents peuvent intervenir à n'importe quelle étape selon le circuit.

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments et produits de santé sont un ensemble de règles codifiées fournissent une garantie d'une fabrication et un contrôle de qualité conforme aux exigences mise en place par les autorités compétente.

Le pharmacien à un rôle primordial dans la gestion du risque durant les deux circuits, la sécurité de ces derniers constitue sa mission principale. (Figure 18)

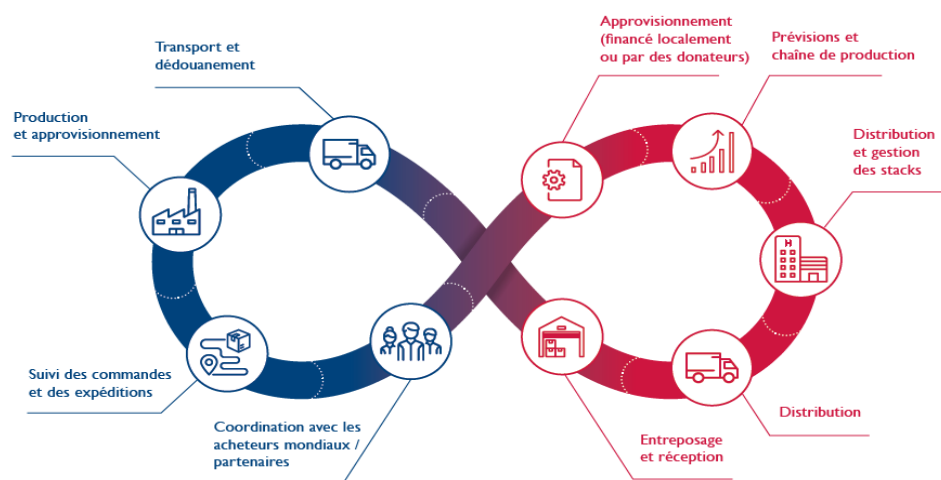


Figure 20: le circuit logistique des produits de santé y compris les MRP (50)

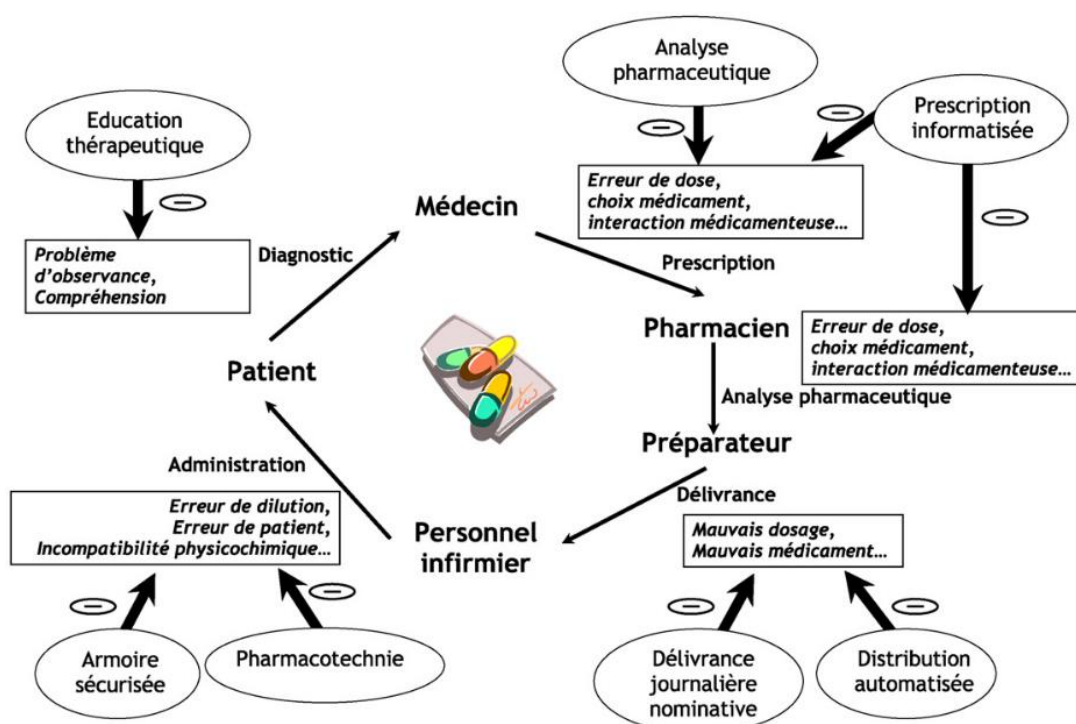


Figure 21 : sécurisation du circuit du médicament dans les structures de soins (51)

XI.1. Circuit logistique :

Le circuit logistique considère le médicament comme étant un produit, commence par l'achat et s'achève par délivrance, sans oublier la gestion du stock, la préparation et le transport (52) (Figure 19)

XI.2. Circuit clinique

C'est un circuit qui débute au lit du malade, la conciliation médicamenteuse étant sa première étape, puis l'analyse d'ordonnance avec les interventions pharmaceutiques ou éventuellement les déclarations de pharmacovigilance et se termine par l'ordonnance de sortie, le conseil pharmaceutique et l'éducation thérapeutique du patient. (53) (Figure 21).



Figure 22 : circuit clinique des médicaments (53)

XII. SPECIFICITES DU CIRCUIT DU MEDICAMENT

RADIOPHARMACEUTIQUE :

De nouveaux radiopharmaceutiques ont fait leur apparition, comme le ^{177}Lu -Dotatate ou le dichlorure de radium 223 destinés à la radiothérapie interne qui, une fois intégrés dans la radiopharmacie, une sécurisation renforcée va s'appliquer en matière de réception pour boucler finalement le circuit avec l'administration du médicament radiopharmaceutique au patient. (54)

Les colis radioactifs destinés au service de médecine nucléaire (plus précisément à la radiopharmacie) se font transporter d'une manière très règlementée.

Concernant le contrôle des colis radioactifs, il convient de vérifier l'adresse de livraison et intégrité du colis, puis la documentation, déclaration d'expédition contrôlée et

Vérifier l'adéquation entre l'étiquette de l'emballage et le bordereau de livraison.

D'autre part, pour assurer le respect des limites ADR applicables à l'intensité du rayonnement différentes valeurs normales selon le type d'emballage et la présence ou non de contamination à l'extérieur de l'emballage dépend si nous avons affaire à un émetteur α β γ . (55) (56) (57)

XIII. TECHNIQUES D'IMAGERIE MOLECULAIRE UTILISANT LES

MRP :

XIII.1. Scintigraphie :

XIII.1.1. Principe

Le principe de la scintigraphie est la captation et la détection des radio-isotopes qui émettent les rayons gamma (γ), cette détection permet de reconstituer des images morphologiquement fonctionnelles, c'est une imagerie par émission de rayons.

Afin de détecter les rayons en question, des détecteurs sont mis en place, intégré avec une caméra qui détecte la présence des rayons, cette dernière est appelée camera à scintillation ou encore appelée gamma camera.

Un collimateur sélectionne en couches successives les photons arrivant d'une unique direction, le rayon gamma est acheminé au travers le collimateur pour se transformer en un signal de lumière, ce dernier passe sur son chemin par un cristal scintillant d'où l'appellation de la technique.

Un signal électrique se forme à partir du signal lumineux fabriqué par l'amplification dans un tube photomultiplicateur, l'amplitude de ce signal est proportionnelle à la quantité d'Energie que dégage le rayon gamma. Le traitement d'information se fait d'une manière numérique.

Le principe de base de la tomoscintigraphie est l'utilisation des radioéléments émetteurs de rayons gamma, appelée aussi tomographie à émission mono photonique TEMP, le rayon gamma, à la sortie à travers le corps du patient est capté par un détecteur pour être enregistré sous format 360° avec des coupes sur 3 axes (représentation en 3 dimensions). (58) (59) (60)

XIII.1.2. Indications de la scintigraphie :

- Le technetium-99m est utilisé en association avec les diphosphonates en imagerie et la recherche dans le domaine de l'infectiologie, l'oncologie.
- Recherche des métastases osseuses. (Figure 23)
- Le marquage des leucocytes par les radiopharmaceutiques pour la localisation des sites inflammatoires.
- Localisation des saignements d'origine gastro-intestinale à l'aide de globules rouges marqués.
- L'exploration hépatique, de la rate et la moelle osseuse.
- L'imagerie des voies biliaires, afin de détecter les obstructions et les pathologies biliaires.

L'imagerie par scintigraphie est employée pour l'exploration de la thyroïde et la glande parathyroïde, le système nerveux et vasculaire. La scintigraphie trouve aussi sa place dans les explorations pulmonaire, urogénitales et cardiaque, comme l'évaluation de la perfusion du myocarde. (61)

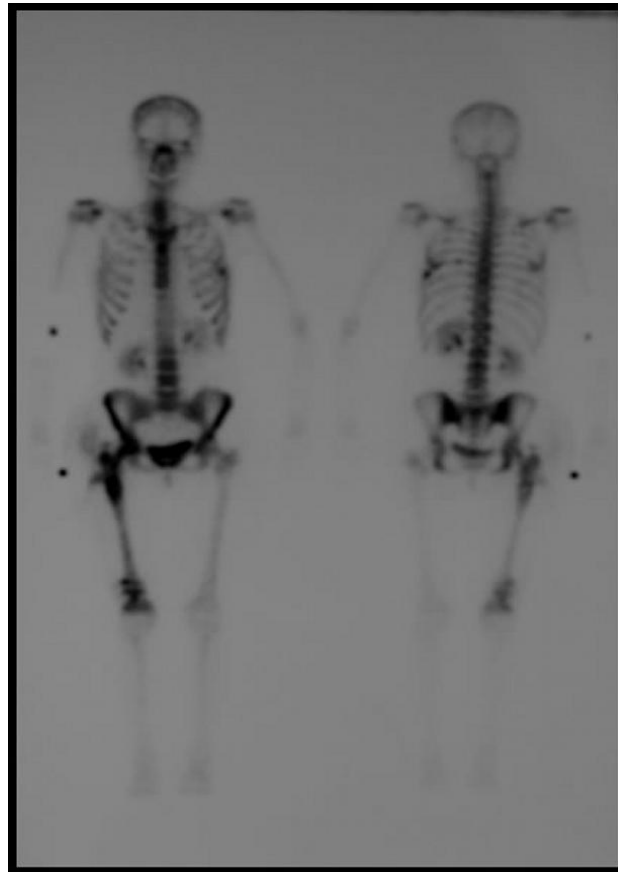


Figure 23 : Scintigraphie osseuse du corps entier qui montre des foyers hypermétabolique
Indiquant des métastases osseuses (62)

XIII.2. PET-SCAN (TEP-SCAN)

XIII.2.1. Principe

La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique qui, à l'aide d'une caméra spéciale détecte la distribution en 3 dimensions d'un traceur radioactif qui émette des positons, ce dernier est administré au patient avant l'examen en intraveineux.

Le radiotraceur subit des transformations radioactives, un positon émis est brisé contre un électron. Le résultat de cette réaction est la genèse de deux photons très énergétique (511 KeV), ces deux photons une fois sortis suivent une ligne droite opposées, ils sont ensuite détectés par le détecteur de la caméra (détecteur en couronne) qui entoure le patient. Les détecteurs sont équipés d'un cristal chacun lié à un photomultiplicateur. (63)

XIII.2.2. Indications :

XIII.2.2.1. Suspensions d'endocardites infectieuses :

Le FDG-PET/CT peut être utilisé pour deux raisons lorsque l'on suspecte une endocardite infectieuse suspectée : elle peut soit établir directement la présence d'une infection dans l'endocarde ou être utilisé pour trouver des preuves d'une infection disséminée ou des portes d'entrée dans l'endocardites infectieuses.

Le FDG PET/CT est principalement utilisé lorsque le diagnostic reste incertain après la réalisation d'autres tests diagnostiques.

La découverte de foyers d'infection extracardiaques peut aider à établir le diagnostic et avoir un impact significatif sur les décisions de traitement (64).

Lorsque l'objectif principal de la TEP-TDM-FDG est d'évaluer la présence d'une endocardite infectieuse (EI) dans l'endocarde, il faut distinguer trois groupes de patients, ceux avec :

- Une endocardite de la valve native
- Endocardite présumée de la valve prothétique (PVE)
- Endocardite infectieuse liée à un dispositif cardiaque (CDRIE)

Cette distinction est importante, car la présence des différents matériaux de prothèses cardiaques affecte la précision de la TEP/TDM au ^{18}F -FDG et sa valeur globale pour le diagnostic. (65)

XIII.2.2.2. En Oncologie :

XIII.2.2.2.1. Lymphomes :

Il existe un nombre impressionnant de preuves concernant l'utilisation de la TEP/TDM pour la stadification, la restadification et l'évaluation post-thérapeutique du lymphome de Hodgkin (LH) et du lymphome non hodgkinien (LNH), à l'exception de quelques lymphomes de bas grade comme le lymphome lymphocytaire de petite taille (SLL)/la lymphocytémie chronique (CLL), le lymphome de la zone marginale (MZL), le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT), le lymphome cutané à cellules T (CTCL), le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary (SS). (66) (67)

XIII.2.2.2.2. Cancers des ovaires :

Le scanner est la principale modalité d'imagerie dans le bilan du cancer de l'ovaire. La TEP/TDM n'apporte pas de bénéfice supplémentaire par rapport à la TDM dans le cancer de l'ovaire précoce, mais elle est utile pour différencier les stades IIIC-IV des autres stades avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 91 %, alors que la TDM a une sensibilité de 97 % et une spécificité de 64 %. (68)

La TEP a une plus grande sensibilité dans la détection des dépôts péritonéaux et des métastases dans les ganglions de taille normale. Elle est utile dans la détection du cancer de l'ovaire récurrent lorsque le taux d'antigène cancéreux 125 (CA125) augmente et que la TDM ou l'IRM est négative, montrant une sensibilité et une spécificité élevées de 94,5 % et 100 %, respectivement (69) (70) .

Une méta-analyse récente a montré que la TEP/TDM a la sensibilité la plus élevée de 91 % par rapport au CA125, à la TDM et à l'IRM.

XIII.2.2.2.3. Cancer du sein :

La TEP/TDM au FDG est utile pour fournir des informations plus précises sur le stade métastatique (M) et le métabolisme du cancer du sein localement avancé et du cancer du sein inflammatoire. Son rôle est limité ou nul dans la détection initiale des ganglions primaires et axillaires. (71).

XIII.2.2.2.4. Cancer de la thyroïde :

Les cancers de la thyroïde peu différenciés et indifférenciés sont avides de FDG en raison de la surexpression des récepteurs du glucose-transporteur (GLUT) et négatifs à la scintigraphie aux iodures radioactifs en raison de la perte du symporteur de l'iodure de sodium, responsable de la prise d'iode dans une cellule folliculaire de la thyroïde.

Cela contraste avec les cancers de la thyroïde bien différenciés qui sont avides d'iode radioactif et négatifs à la TEP. Il est considéré comme approprié d'effectuer une TEP au FDG dans les tumeurs thyroïdiennes présentant des sous-types de pathologie à haut risque comme les cellules de tall, les tumeurs solides, les variantes insulaires, etc.

Dans les maladies thyroïdiennes métastatiques, les données actuelles suggèrent que la TEP au FDG identifie les lésions métastatiques non identifiées par la scintigraphie à l'iode radioactif. Ceci a des implications importantes pour le traitement. Pour les tumeurs thyroïdiennes indifférenciées et anaplasiques, la TEP/CT au FDG est l'imagerie de choix. (66) (72)

XIII.2.2.2.5. Hyperparathyroïdie :

Initialement la tomographie par émission de positon (TEP) par la Fluoro-choline a été indiqué dans la recherche des récidives d'adénocarcinome de la prostate en post chirurgie ou traitement par radiothérapie, et ce dans le cas d'une élévation de l'antigène soluble de la prostate (PSA).

L'autre indication courante de cet examen est le bilan d'extension du carcinome hépatique et son diagnostic, cette indication est moins fréquente que la première.

Ces deux indications restent exceptionnelles en cancérologie, vu que le FDG est le traceur le plus utilisé.

Pendant certains examens, une réflexion a été initié face à des cas de d'hyperfixation anormale au niveau des glandes parathyroïdes, ainsi la TEP-FCH à intégrer le bilan d'HPTP, mais cette indication reste toujours en hors AMM en France. (73)

XIV. LES RADIOPHARMACEUTIQUES UTILISES EN MEDICINE

NUCLEAIRE :

XIV.1. Radiopharmaceutiques disponibles au Maroc (CNESTEN) :

Tableau 8 : Médicaments Radiopharmaceutiques produits par le CNESTEN (74)

DCI	Présentation	Indications
GENERATEUR Mo99/ Tc 99m (07 à 20 GBq)	GENERATEUR	Précurseur pour le marquage de différents composés fournis sous forme de trousse, ou être administrée pour l'exploration de certains organes (thyroïde, glandes salivaires.)
IODURE DE SODIUM I131- SOLUTION (30 à 150 mCi)	Solution en Flacon	Médicament radiopharmaceutique administré par voie intraveineuse ou orale, utilisé pour le traitement et le diagnostic des dysfonctionnements thyroïdiens.
IODURE DE SODIUM I131- GELULE (05 à 100 mCi)	1 Gélule en flacon	Traitement et diagnostic des affections thyroïdiennes.
MDP	Kit de 5 flacons	Scintigraphie osseuse des zones d'ostéogenèse anormale.
DMSA	Kit de 5 flacons	Scintigraphie rénale
DTPA	Kit de 5 flacons	Après reconstitution avec une solution injectable de pertechnétate [99mTc] de sodium, le 99mTc-DTPA peut être utilisé pour l'exploration de certains organes (Rein, Poumons, estomac, ...).
MACROAGREGATS SAH	Kit de 5 flacons	Après reconstitution avec une solution de pertechnétate de sodium (99mTc), le produit peut être utilisé pour : • Scintigraphie de la perfusion pulmonaire. Veino-scintigraphie (indication secondaire)
HMPAO (Examétazime)	Kit de 1 ou 5 flacons	Imagerie cérébrale
NANOCOLLOIDES	Kit de 5 flacons	Après marquage avec une solution de pertechnétate [99mTc] de sodium, la solution peut être utilisée pour : • Scintigraphie de la moelle osseuse, Ce produit n'est pas indiqué pour l'étude de l'activité hématopoïétique de la moelle osseuse. • Scintigraphie des zones inflammatoires sauf celles de la région abdominale. • Scintigraphie du système lymphatique
MAG3 (mertiatide)	Kit de 2 flacons	Après reconstitution et radiomarquage avec la solution de pertechnétate (99mTc) de sodium, l'agent radiopharmaceutique obtenu, le mertiatide marqué au technétium (99mTc) est indiqué pour l'évaluation des affections néphrologiques et urologiques,

MIBI	Kit de 5 flacons	Après la reconstitution avec le pertechnétate (99mTc) de sodium, la solution radiomarquée obtenue est utilisée dans : • L'exploration myocardique ; • La scintimammographie ; L'Endocrinologie.
THALLIUM 201	Flacon	Ce médicament est uniquement à usage diagnostique, il est utilisé dans les cas suivants : • La scintigraphie myocardique ; • La scintigraphie musculaire ; • La scintigraphie de la glande parathyroïde ; La visualisation des tumeurs.
MIBG-I131 diagnostic (1à2 mCi)	Dose unitaire	Ce médicament est à usage diagnostique uniquement pour des cas de phéochromocytomes et neuroblastomes.
Octreotide-Tc99m	Dose unitaire	Ce médicament marqué au Tc99m est à usage diagnostique uniquement. Des lésions pathologiques dans lesquelles la surexpression des récepteurs de la somatostatine se produit.

XIV.2. Sociétés relevant du secteur privé : RIM PHARMA© et CYCLOPHARMA© :

Tableau 9 : Médicaments radiopharmaceutiques disponibles chez les sociétés relevant du secteur privé

MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES	DOSAGES DISPONIBLES
Radiopharmaceutique : ¹⁸F-DG	DOSE DE 3 à 6 DE 250 MBq/ml
Radiopharmaceutique : ¹⁸F-CHOLINE	DOSE DE 2 à 5 MBq/ml

XV. GESTION DES DECHETS RADIOACTIFS :

La préparation des médicaments radioactifs au sein des services de médecine nucléaire s'accompagne d'une production parallèle de déchets contaminés qui doivent être entreposés de manière séparée et stockés pour éviter toute contamination environnementale potentiellement dangereuse pour le personnel médical ainsi que pour les patients. Le registre des déchets permet de suivre leur devenir.

XV.1. Réglementation marocaine qui régit les déchets radioactifs :

Les dispositions régissant les déchets radioactifs sont définies par la loi n° 005-71 (12/10/1971) concernant la protection des personnes contre les rayonnements ionisants. Cette loi génère les principales directives en relation avec les activités exploitant les sources radioactives. Plusieurs décrets fixent les conditions d'obtention des autorisations et de déclaration. (63)

Décret n°2-97-30 (28/10/1997) : l'objectif de ce décret est d'imposer les principales dispositions concernant la protection des personnes du danger provenant des rayonnements ionisants (75)

XV.2. Classification :

XV.2.1. Déchets liquides :

Concernant les déchets liquides, une possibilité comptant 3 types d'évacuation existe :

En premier lieu, il est nécessaire que l'établissement en question soit équipé d'un collecteur principal de déchets liquides par le biais duquel seront évacués les effluents liquides à faible activité.

Les déchets liquides insolubles, ou en suspension, sont considérés comme des déchets solides. Ainsi, ils bénéficieront du même traitement que ces derniers.

Le pH doit être ajusté de manière à assurer une haute solubilité. (76) (8)

XV.2.2. Déchets solides :

Le tri des déchets de nature solide se fait selon l'activité et la période physique des radioéléments contenus dedans. Cette opération se fait préférentiellement dans le service de médecine nucléaire.

Au Maroc, les déchets radioactifs dont l'activité est égale ou dépasse 100 jours sont pris en charge par le CNESTEN qui s'en charge de leur élimination.

Les déchets dont l'activité dépasse 100 jours sont générés par les laboratoires d'analyses médicales et de recherche.

Les déchets dont l'activité est inférieure à 100 jours sont pris en charge au niveau du local d'utilisation en suivant leur décroissance jusqu'à atténuation de leur radioactivité.

Les poubelles chaudes sont ainsi utilisées pour cet effet, équipé d'un couvercle à pédale avec le logo trèfle rouge reconnu mondialement. (63) (8) (Figure 22)

Les poubelles sont tapissées d'un sac en plastique (polyvinyle) pour assurer une protection. Après usage, le sac est ligaturé pour assurer la fermeture hermétique.

L'étiquetage est obligatoire en mentionnant le service de provenance, l'identification des éléments radioactifs, leurs activités la date d'élimination et du scellage du sac. (63)



Figure 24 : Poubelles chaudes à pédale avec couvercle spécial pour déchets radioactifs (77)

XV.2.3. Déchets gazeux :

Les déchets gazeux doivent être éliminés par une seule et unique voie d'échappement dédiée à cet effet, adjointe à des filtres et à un capteur capable de recueillir les informations concernant le taux d'activité contenu dans le gaz éliminé. La valeur de la radioactivité éliminée doit respecter les limites maximales tolérables quant aux personnes non exposées professionnellement, ce qui renvoie à la LDCA (limite dérivée de concentration dans l'air) pour un radio élément donné. (8)

XV.3. Textes réglementaires de gestion des déchets hospitaliers radioactifs :

XV.3.1. Dahir n° 1-06-153 du 30 Chaoual 1427 (22 novembre 2006) :

Portant promulgation de la loi n° 28-00 relative à la gestion des déchets et à leur élimination.

Ce texte de loi ne prévoit aucun protocole d'élimination de ce type de déchets :

« Sont exclus du champ d'application de la présente loi : les déchets radioactifs, les épaves des navires et toutes autres épaves maritimes, les effluents gazeux ainsi que les déversements, écoulements, rejets, dépôts directs ou indirects dans une eau superficielle ou une nappe souterraine prévus par l'article 52 de la loi n° 10-95 sur l'eau, excepté les rejets qui sont contenus dans des récipients fermés. »(78)

XV.3.2. Dahir n° 1-99-126 du 15 Safar 1421 (19 mai 2000) :

Portant publication de la convention commune sur la sûreté de la gestion du combustible usé et sur la sûreté de la gestion des déchets radioactifs faite à Vienne le 29 septembre 1997

« Déchets radioactifs s'entend des matières radioactives sous forme gazeuse, liquide ou solide pour lesquelles aucune utilisation ultérieure n'est prévue par

la Partie contractante ou par une personne physique ou morale dont la décision est acceptée par la Partie contractante et qui sont contrôlées en tant que déchets radioactifs par un organisme de réglementation conformément au cadre législatif et réglementaire de la Partie contractante » (79)

XV.3.3. Décret n° 2-09-139 du 25 Joumada I 1430 (21 mai 2009) :

Relatif à la gestion des déchets médicaux et pharmaceutiques.

« En application des articles 38 et 40 de la loi n°28-00 susvisée, le présent décret fixe les modalités de tri, d'emballage, de collecte, de stockage, de transport, de traitement et d'élimination des déchets médicaux et pharmaceutiques ainsi que les modalités de délivrance de l'autorisation de collecte et de transport de ces déchets. »(80)

XVI. PHARMACOLOGIE ET PHARMACOVIGILANCE DES MRP :

XVI.1. Pharmacologie des MRP :

XVI.1.1. Mécanisme d'action :

Les médicaments radiopharmaceutiques varient selon leur devenir et finalité, ils sont utilisés des fois sous leur simple forme élémentaire (Iode → scintigraphie), pour arriver à des formes plus complexes comme les ligands de récepteurs (récepteur somatostatine OCTREOSCAN*), des anticorps avec leur antigènes respectifs (CD 20 : ZEVALIN*).

La localisation du radiopharmaceutique est un critère de classification :

- Passive (diffusion, dilution isotopique, blocage dans les capillaires, séquestration cellulaire.)
- Active (voie métabolique, captation métabolique, ligand de récepteur, anticorps).

Il est important de savoir que les radiopharmaceutiques destinés au diagnostic sont administrés à des doses très faibles (de l'ordre du n Mol) et n'ont donc pas d'effets pharmacologiques proprement dit.(81)

XVI.1.2. Effets indésirables :

Les événements indésirables observés avec ces médicaments sont assez faibles (de l'ordre de 1 cas pour 5 000 administrations) par rapport aux effets indésirables des autres médicaments.

Ça peut être expliqué par l'absence d'effet pharmacologique propre des médicaments radiopharmaceutiques.

Il semble que ce nombre d'effets indésirables soit sous-estimé du fait d'une déclaration insuffisante. Le séjour des patients n'est pas assez suffisant dans le service, donc les effets ne sont pas forcément signalés, d'autant plus qu'ils sont généralement bénins et régressent spontanément.(81)

XVI.1.3. Contre-indication :

En ce qui concerne les contre-indications des médicaments radiopharmaceutiques, la seule contre-indication est l'hypersensibilité au produit ou à l'un des excipients. (82) (83)

XVI.1.4. Interactions médicamenteuses :

Les interactions médicamenteuses qui ont été relevés avec les MRP incluent la nifédipine, la digitale, le stilbestrol, les gonadotrophines, les phénothiazines et la cimétidine.(84)

XVI.1.5. Pharmacovigilance des MRP : (84)

Les médicaments radiopharmaceutiques (MRP) sont des formulations uniques contenant des radio-isotopes, qui sont utilisées pour le diagnostic et/ou la thérapie. Les installations et les procédures de production, d'utilisation et de stockage des médicaments radiopharmaceutiques sont soumises à l'autorisation des autorités nationales et/ou régionales.

Ces autorisations comprennent la conformité aux réglementations régissant les préparations des MRP et celles qui régissent les matières radioactives.

Des réglementations supplémentaires peuvent s'appliquer à des questions telles que le transport ou la distribution des produits radiopharmaceutiques.

Le processus de pharmacovigilance (PV) est défini comme la science et l'activité liées à la détection, à l'évaluation, la compréhension des risques et la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments.

La pharmacovigilance a vu le jour pour surveiller les effets indésirables des médicaments tout au long de la durée de vie d'un médicament.

La durée d'action et la dose des médicaments radiopharmaceutiques doivent être surveillées jusqu'à ce que les MPR soient présents dans l'organisme des patients. Pendant cette période, le patient peut souffrir de certains effets indésirables qui peuvent être signalés.

Ainsi, on peut générer des données qui pourraient être utiles pour les médecins nucléaires et les experts pour toute intervention réglementaire.

Les EIM qui se rapportent aux MPR sont les suivants :

Évanouissement, pâleur, diaphorèse, hypotension, réactions anaphylactiques, dermographisme, respiration sifflante, bronchospasme, érythème et prurit.

L'interaction médicamenteuse est également l'un des principaux critères qui peuvent être surveillés ou évalués à l'aide de la pharmacovigilance (PV)

*Chapitre II :
Les glandes parathyroïdes
et les hyperparathyroïdies*

I. LA PARATHYROÏDE ET LES HYPERPARATHYROÏDIES :

1. La parathyroïde :

1.1 Historique :

A la fin du 19ème siècle, quatre petites glandes ont été identifiées d'une taille qui avoisine celle du grain de riz. L'étude anatomique des glandes parathyroïdes avait échappé aux anatomistes de l'époque des facultés de Médecine. En effet, les glandes parathyroïde, régulatrices du métabolisme du phospho-calcique, est considérées comme la plus récente des découvertes de l'anatomie descriptive. (85)

1.2 Origine embryonnaire

À partir de la semaine 8, les ébauches thymiques embryonnaires se rencontrent sur la ligne médiane et la glande du thymus migre caudalement, atteignant finalement sa position dans la partie supérieure du thorax. A partir de la 11ème semaine de développement, les cellules dendritiques et les cellules lymphoïdes colonisent le thymus, pour devenir ainsi un véritable site où les cellules lymphoïdes vont se différencier.

La migration des ébauches thymiques entraîne la migration des ébauches parathyroïdiennes : ceux dérivés du 4e sac endobranchiaux et placés dans le pôle inférieur du lobe thyroïdien, constituent les glandes parathyroïdes inférieures, alors que ceux dérivés du 3e sac endobranchiaux et qui s'arrêtent derrière le pôle supérieur du lobe thyroïdien, constituent les glandes parathyroïdes supérieures. Une fois individualisées, les ébauches endobranchiales fonctionnent correctement en sécrétant l'hormone parathyroïdienne, parathormone, régulatrice de la calcémie dans le sens de hausse. (86)

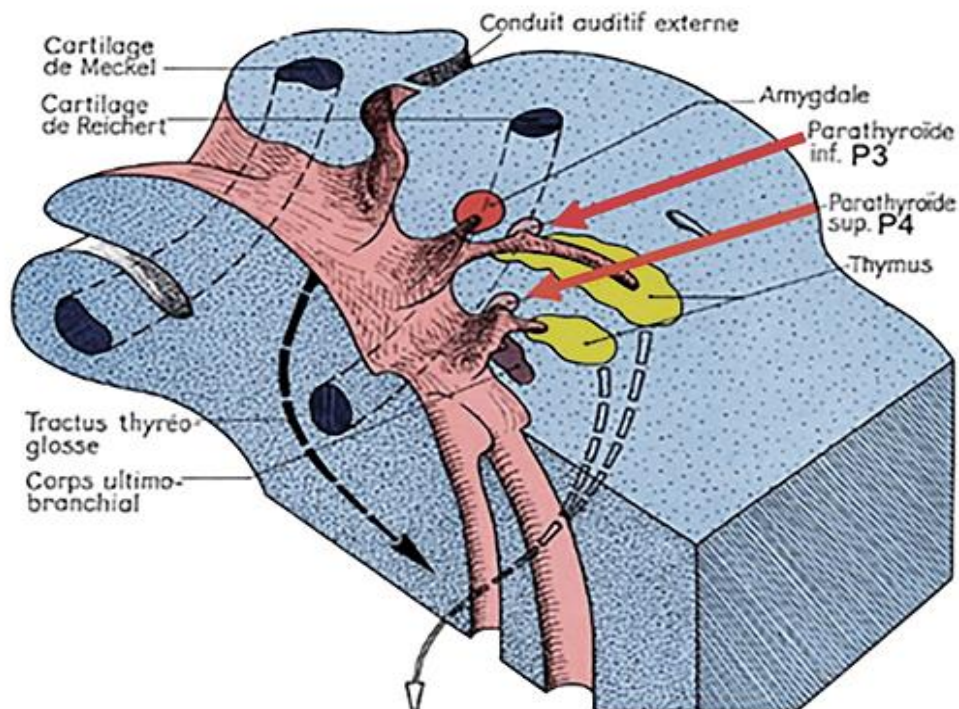


Figure 25: Schéma des fentes branchiales et des corps ultimo-branchiaux chez l'embryon montrant la formation des parathyroïdes(86)

1.3 Anatomie

Elles sont oblongues de couleur rouge-jaunâtre ou brune. Chaque petite glande mesure au maximum 8 mm de long, 4 mm de large et 2 mm d'épaisseur. Son poids avoisine les 40 mg. Une capsule de nature fibrineuse entoure les quatre glandes, de cette capsule, des septums sont détachés qui divisent la parathyroïde en lobes.

La glandes parathyroïde supérieure : Située à l'extrémité du lobe thyroïdien près de la branche externe du nerf laryngé supérieur.

La glande parathyroïde inférieure : Située à la base du lobe thyroïdien, près de l'artère thyroïdienne inférieure et du nerf laryngé récurrent.(87)

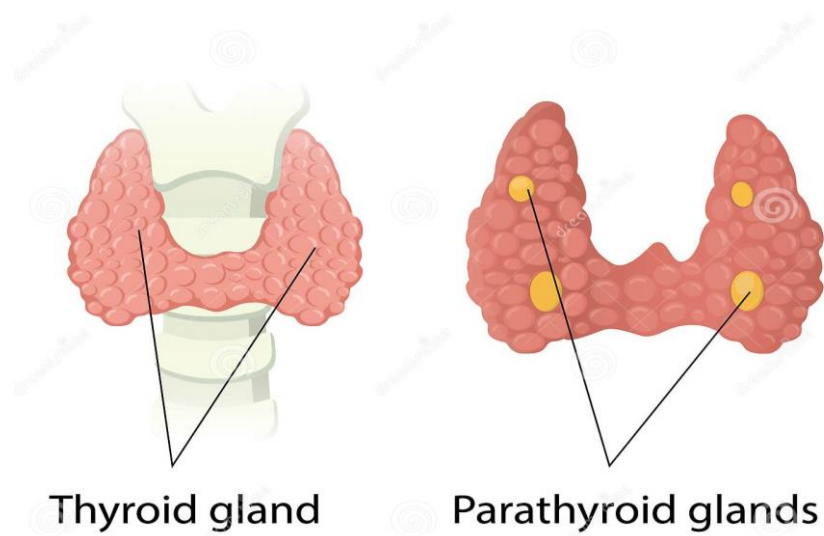


Figure 26 : structure anatomique des glandes parathyroïdes (88)

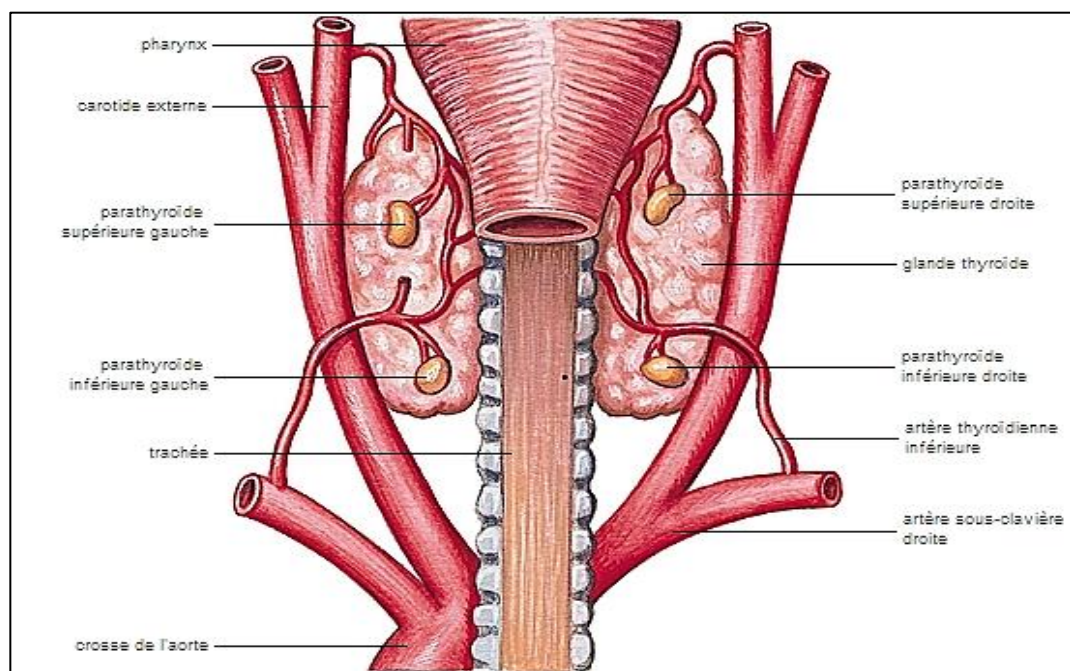


Figure 27: :schéma montrant l'emplacement anatomique des glandes parathyroïdes en vue postérieure (89)

1.4 Histologie :

Les glandes parathyroïdes sont généralement de forme ovale et ont une longueur moyenne de 5 mm de long et 2 à 3 mm de diamètre avec un poids moyen de 40 mg. Ils sont un chamois classique, proche de tons gras bruns.

Les glandes parathyroïdes sont entourées d'une capsule fibreuse qui est en contact étroit avec la capsule de la thyroïde, à partir de cette dernière sort les septa divisent la parathyroïde en lobules.

Les cellules principales sécrètent la parathormone. La fonction des cellules oxyphiles n'est pas connue. La quantité de stéatocytes varie, plus en fonction de la quantité globale de réserves de graisse dans le corps qu'autre chose.(90)

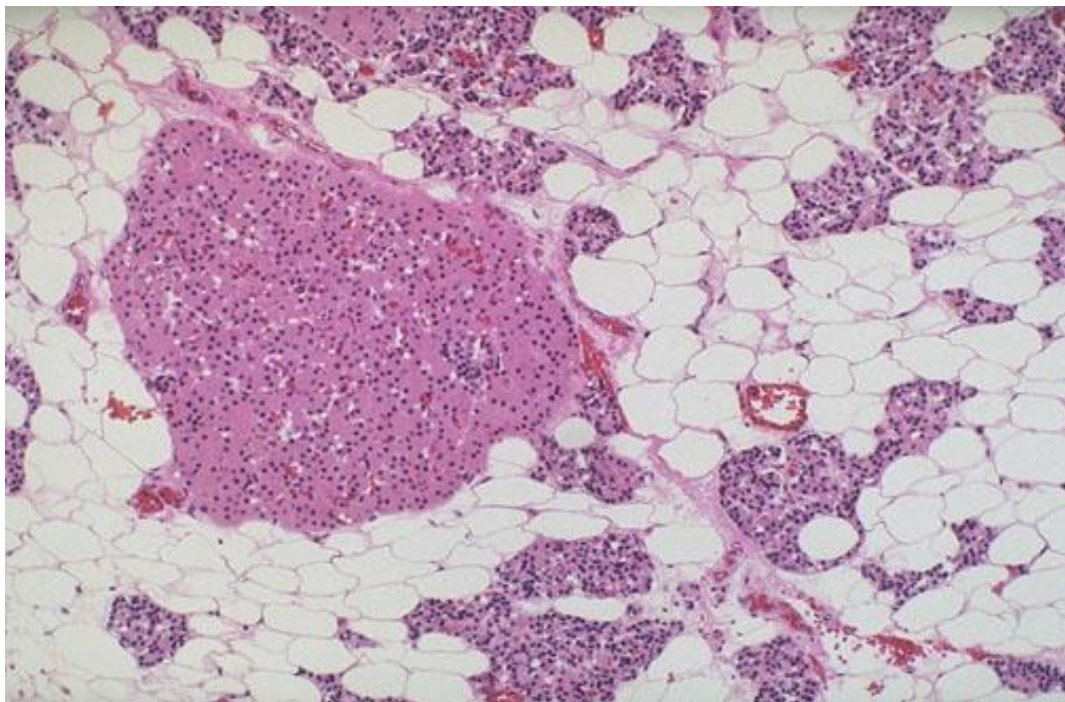


Figure 28: Glande parathyroïde normale à puissance moyenne, avec un tissu adipeux abondant, des cellules principales et des cellules oxyphiles formant un petit nodule(90)

1.5 Rôles biologiques :

1.5.1 Sécrétion de la parathormone :

L'hormone parathyroïdienne (PTH) (Figure 29) est le principal produit de sécrétion des cellules principales des glandes parathyroïdes.

Le gène humain codant pour la PTH est situé sur le chromosome 11

Le produit de la traduction, la pré-pro-PTH, est un peptide précurseur de 115 acides aminés, qui est prolongé à l'extrémité amino (NH₂) par une séquence dite de signal ou "pré" qui facilite son entrée dans l'appareil sécrétoire de la cellule, et par une courte séquence prohormone.

La séquence signal et la séquence pro sont toutes deux clivées dans la cellule, générant un peptide contenant 84 acides aminés, la PTH (1-84), qui est la principale forme glandulaire et la principale forme bioactive sécrétée et circulante de l'hormone. (Figure 30)

Le calcium ionisé du liquide extracellulaire (LEC), Ca²⁺, semble être le régulateur prédominant de la production de PTH.

Ainsi, la liaison du Ca²⁺ au CaSR (récepteur de détection du calcium) entraîne une signalisation dans la glande parathyroïde, qui inhibe la sécrétion de la PTH.

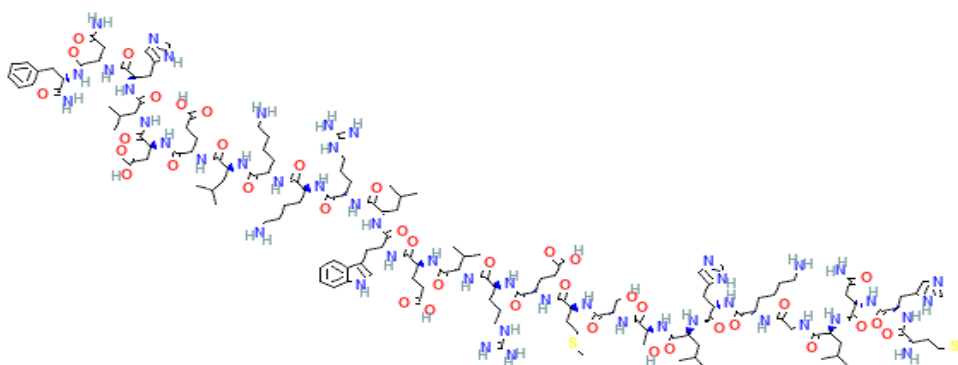


Figure 29: structure chimique en deux dimensions de la parathormone (91)

Cette inhibition se produit de manière curviligne, caractérisée par une courbe sigmoïdale inverse à forte pente.

L'inhibition semi-maximale de la sécrétion de PTH, appelée point de consigne, peut se produire à une concentration de Ca^{2+} d'environ 1 mmol/l. Dans le tissu parathyroïdien humain *in vitro*, l'inhibition maximale de la sécrétion de PTH induite par le Ca^{2+} , avec une sécrétion continue de PTH non supprimée, se produit généralement à des concentrations de Ca^{2+} d'environ 2 mmol/L ou plus et la sécrétion maximale de PTH se produit généralement à des concentrations de Ca^{2+} d'environ 0,5 mmol/L ou moins. Cependant, les concentrations réelles de Ca^{2+} régulant ces paramètres de sécrétion varient en fonction des circonstances physiologiques et pathologiques.

La vitesse à laquelle le Ca^{2+} chute peut également déterminer l'ampleur de la réponse sécrétoire, avec une chute rapide du Ca^{2+} du liquide extracellulaire (LEC) stimulant une réponse plus robuste. (92)

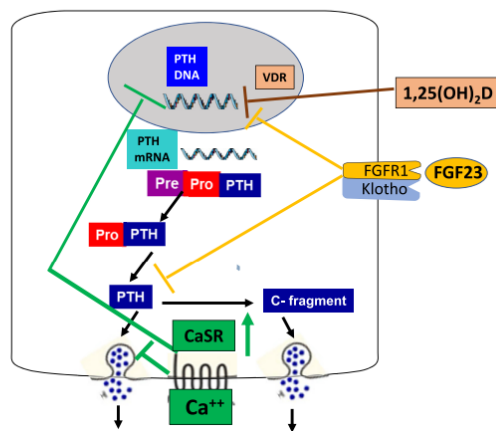


Figure 30: Action du calcium, de la 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)₂D) et du Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) sur la production de parathormone (PTH) dans la cellule parathyroïdienne(92)

1.5.1.1 Régulation du métabolisme Phosphocalcique :

1.5.1.2 Régulation du calcium Ca^{2+} :

Le calcium joue un rôle essentiel dans la signalisation cellulaire, la transmission de l'influx nerveux et la contraction musculaire. La concentration de calcium sérique est étroitement contrôlée dans une fourchette étroite, le calcium total se situant entre 8,8 et 10,4 mg/dL (2,2-2,6 mmol/L) et le calcium libre (ionisé) 4,6-5,3 mg/dL (1,15-1,33 mmol/L) chez les sujets sains. Le calcium libre est la forme biologiquement active, sa concentration dans le plasma est étroitement régulée par l'action concertée de la réabsorption du calcium dans les reins et de l'échange à partir des os et de l'absorption dans l'intestin.

Toutes ces fonctions sont sous le contrôle de l'hormone parathyroïdienne (PTH) et de la 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)₂D).

La PTH exerce ses actions sur les os et les reins par l'interaction avec les récepteurs PTH de type 1 (PTH1R).

Lorsque la PTH se lie au PTH1R, elle stimule l'adénylyl cyclase, augmentant les concentrations d'AMP cyclique (AMPC) et active la phospholipase C de la voie de transduction du signal. Dans les cellules tubulaires rénales, la PTH1R stimule la réabsorption du calcium du liquide tubulaire tout en augmentant l'excrétion du phosphate dans l'urine.(93)

1.5.1.2.1 Régulation des Phosphates :

Une action importante de la parathormone (PTH) dans le rein est l'inhibition de la réabsorption du Pi. Le transport du Pi rénal est essentiellement limité aux tubules proximaux, où deux cotransporteurs sodium-dépendants (NaPi), NaPi-IIa (codé par le gène NPT2a, SLC34A1) et NaPi-IIc (codé par le gène NPT2c SLC34A3), sont exclusivement exprimés sur la membrane de la bordure en brosse et médient le captage de Pi à partir du fluide luminal. Les tubules proximaux expriment le PTH1R (récepteur 1 de la parathormone) à la fois sur les membranes apicale et basolatérale et l'activation par la PTH du PTH1R apical entraîne une

stimulation PLC-PKC médiée par NHERF (Facteur de régulation de l'échangeur Na^+/H^+), tandis que l'activation du PTH1R basolatéral utilise les voies Adénylyle Cyclase (AC) et Protéine Kinase A (PKA). (Figure 31).

La liaison de la PTH à l'un ou l'autre site entraîne la régulation à la baisse du NaPi-IIa et du NaPi-IIc de la membrane de la bordure en brosse dans laquelle le transporteur est retiré de la membrane de la bordure en brosse par des puits recouverts de clathrine. Après l'endocytose, le NaPi-II est transporté vers les lysosomes pour être dégradé. La formation d'AMPc médiée par la PTH s'échappe des cellules, et une grande partie apparaît dans l'urine. Ainsi, l'AMPc urinaire, ou néphrogène, est un reflet de l'action de la PTH1R dans les tubules proximaux, et l'AMPc néphrogène est considéré comme un indice fiable de la fonction de la PTH.(92)

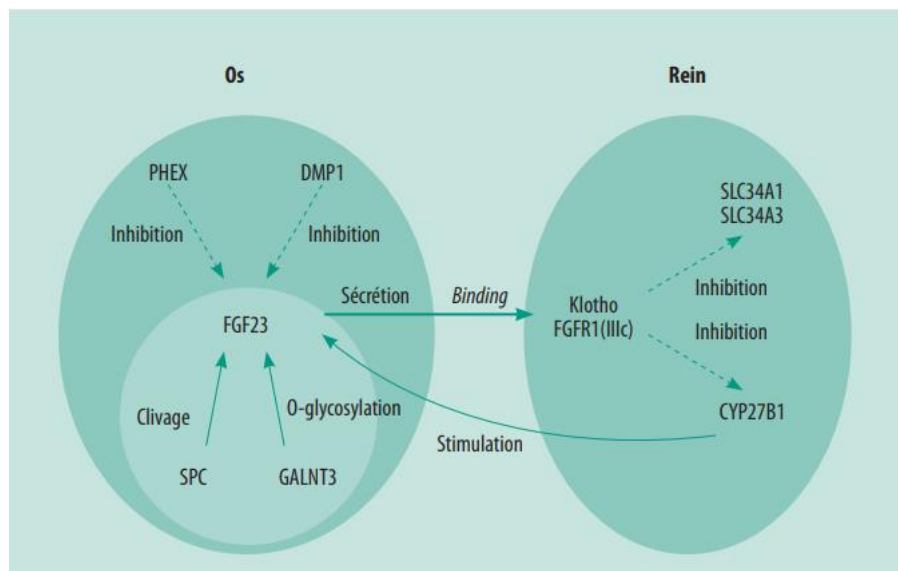


Figure 31: Régulation de la phosphatémie(94)

2.1.3 L'hyperparathyroïdie tertiaire : correspond à une hyperparathyroïdie secondaire évoluant dans le temps pour devenir chronique, observée surtout durant les néphropathies stade terminal, ou après une greffe rénale. Les glandes parathyroïdes deviennent ainsi autonome ce qui rend la calcémie indépendante de l'action de l'hormone parathyroïdienne (PTH).

2.2 Etiologies et pathogénicité :

2.2.1 L'hyperparathyroïdie primaire :

L'hyperparathyroïdie primaire est causée par la sécrétion inappropriée de PTH, ce qui entraîne une hypercalcémie. Cette affection est généralement sporadique, bien que les formes familiales soient bien connues.

Chez 85 % des patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire, la cause sous-jacente est un adénome dans une seule glande parathyroïde. L'hypertrophie des quatre glandes parathyroïdes et les adénomes multiples dans les glandes parathyroïdes représentent le reste des cas. Moins de 0,5 % des cas sont dus à des tumeurs malignes de la parathyroïde.(97)

2.2.2 L'hyperparathyroïdie secondaire

L'hyperparathyroïdie secondaire est le résultat d'une réponse parathyroïdienne physiologique ou pathophysiologique à l'hypocalcémie dans le but de maintenir l'homéostasie du calcium. Cette affection peut se produire en raison d'une carence en vitamine D ou d'un faible apport en calcium. Le taux de PTH sérique est élevé, et le taux de calcium sérique peut être normal ou faible, en raison d'un régime alimentaire pauvre en vitamine D ou en calcium, ou d'une carence secondaire à une malabsorption. Dans la plupart des cas, l'hyperparathyroïdie secondaire est causée par une insuffisance rénale chronique, qui entraîne une faible concentration de 1,25-dihydroxyvitamine D3 en raison de la diminution de la production rénale. (98)

2.2.3 L'hyperparathyroïdie tertiaire :

L'hyperparathyroïdie tertiaire se produit en raison d'une hypocalcémie prolongée (généralement secondaire à une insuffisance rénale chronique) qui entraîne une hyperplasie des glandes parathyroïdes. La sursécrétion autonome de PTH par les glandes parathyroïdes entraîne une hypercalcémie.(99)

2.2.4 Hyperparathyroïdies familiales :

Les hyperparathyroïdies sont généralement isolées, mais dans 10% des cas environ l'HPT est liée à un syndrome génétique, on cite à titre d'exemple :

- Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1)
- Néoplasie endocrinienne multiple de type 2A (NEM2A)
- Syndrome d'hyperparathyroïdie familiale (Hyperparathyroidism Jaw Tumor syndrome)
- Hyperparathyroïdie familiale isolée (100)

2.3 L'hyperparathyroïdie et la grossesse :

L'hyperparathyroïdie primaire (HPTP) est le troisième trouble endocrinien le plus courant avec une prévalence de 0,1-0,4 % dans la population générale.

L'incidence exacte de cette pathologie pendant la grossesse n'est pas connue (environ 200 cas rapportés), en raison de l'absence de symptômes et de la présentation aspécifique. Un adénome parathyroïdien solitaire est la cause la plus fréquente dans la population générale et représente 80-85 % des cas, les 15-20 % restants peuvent être attribués à une hyperplasie diffuse et à des adénomes multiples (15 %) ou à des carcinomes parathyroïdiens (1 %).

Le diagnostic de la HPTP est caractérisé par un taux élevé de calcium sérique ajusté en fonction de l'albumine ou un taux élevé de calcium ionisé avec un taux élevé ou normale de la parathormone.

Il est important de reconnaître la HPTP pendant la grossesse en raison des implications cliniques. Les complications maternelles sont autour de 67 %, et les complications fœtales autour de 80 %, avec un taux de mortalité estimé à 30 %.

Mais les symptômes de la HPTP pendant la grossesse peuvent être méconnus, trompeurs ou masqués par des changements physiologiques associés à la grossesse. (101) (102) (103)

L'hyperparathyroïdie primaire pendant la grossesse représente un risque important de complications maternelles et fœtales qui ne peut être prédit par la durée des symptômes ou les taux de calcium sérique. Un traitement chirurgical doit être envisagé à un stade précoce, et une approche mini-invasive par échographie est la mieux adaptée pour atténuer les risques pour la mère et le fœtus. Tout aussi important, l'imagerie au Tc-99m sestamibi peut être utilisée en toute sécurité pour localiser les parathyroïdes après des explorations cervicales négatives. (103)

Les risques de prééclampsie, de fausse couche précoce, de mortinatalité, restriction de croissance intra-utérine, hypocalcémie et hypoparathyroïdie fœtales d'hypoparathyroïdie fœtale associés à une HPP pendant la grossesse, justifient une résection chirurgicale au cours du deuxième trimestre.(104) (105)

La localisation préopératoire de l'anomalie de la glande parathyroïde anormale responsable de la TPSP est essentielle pour permettre une chirurgie ciblée [4]. Consiste classiquement en une échographie du cou à haute résolution et un examen à la scintigraphie au 99mTc-sestamibi/123I pour identifier la glande parathyroïde (PT) hyperfonctionnelle. (106)

Cependant, l'administration de produits radiopharmaceutiques, en particulier l'iode 123, n'est pas toujours possible, l'iode 123, n'est pas recommandée pendant la grossesse en raison de l'irradiation de la thyroïde du fœtus.

L'examen échographique peut donc être suffisant lorsqu'il permet d'identifier avec précision l'anomalie de la glande parathyroïde. (107)

L'imagerie médicale chez les patientes enceintes est une affaire délicate.

Bien que des produits radiopharmaceutiques aient été administrés

à des patientes enceintes pour réaliser des études de médecine nucléaire, il existe une littérature sur le transfert placentaire des produits radiopharmaceutiques et la dosimétrie chez les patientes enceintes (16) ainsi que sur la dose absorbée par l'embryon ou le fœtus lors de l'imagerie médicale par les radiopharmaceutiques. (17), Ces données manquent d'informations sur l'exposition du fœtus aux rayonnements et la dosimétrie liées à la 18F-FDG TEP. La TEP au 18F-FDG n'a pas été utilisée en routine clinique avant la fin des années 1990 et le début des années 2000. (108) (109)

2.4 Diagnostic positif :

2.4.1 Clinique et diagnostic différentiel :

Une combinaison de maux de tête, de fatigue, d'anorexie, de nausées, de paresthésies, de faiblesse musculaire, de douleurs dans les extrémités, de douleurs dans l'abdomen et d'autres symptômes non spécifiques semble être la présentation la plus courante de l'hyperparathyroïdie primaire.

Les symptômes variés de l'hyperparathyroïdie la placent dans le diagnostic différentiel de la plupart des plaintes principales. Des taux élevés de calcium et d'hormone parathyroïdienne mesurés par dosage immuno-radiométrique à double anticorps confirment généralement le diagnostic. Un diagramme de dispersion de l'hormone parathyroïdienne en fonction du calcium peut aider à interpréter les résultats.(110) **(Figure 33)**

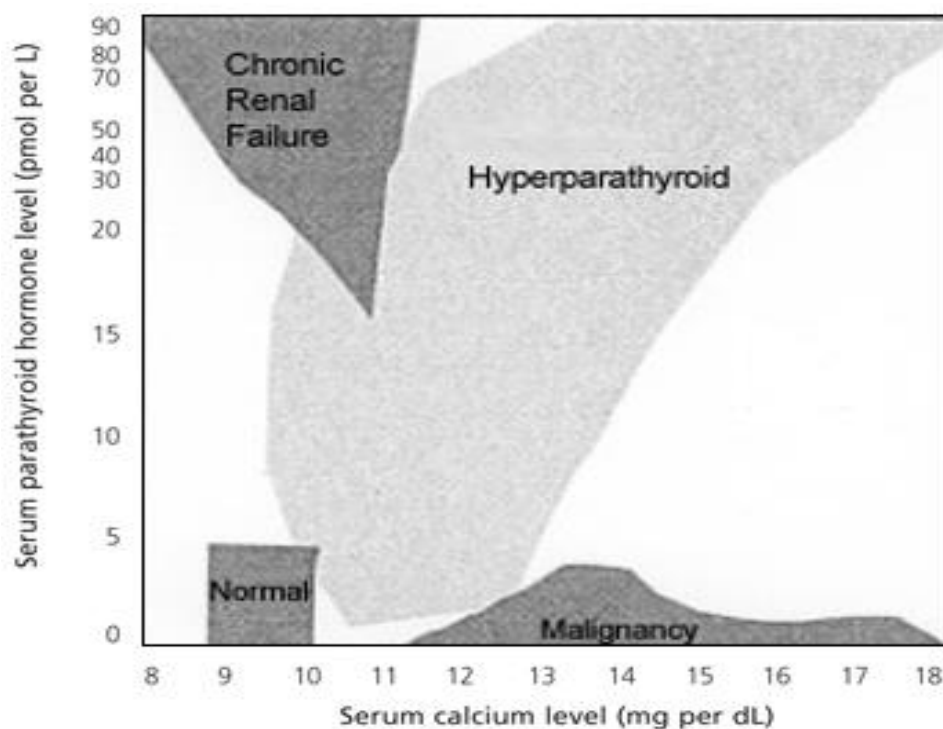


Figure 33 : **diagramme de dispersion des valeurs de calcium comparées aux valeurs de l'hormone parathyroïdienne (facteur de conversion pour l'hormone parathyroïdienne : $\text{pg par ml} \times 8,5 = \text{pmol par L}$). (110)**

2.4.1.1 Imagerie médicale :

2.4.1.1.1 Echographie

Les sondes linéaires à large bande et à haute fréquence (8-17 MHz) sont exploitées pour l'identification des lésions des glandes parathyroïdes.

Les sondes à la fréquence de 5-8 MHz peuvent être utiles chez les patients souffrant d'obésité ou de gros goitre thyroïdien (111) .

L'examen doit être effectué en position couchée, la tête du patient étant inclinée vers l'arrière (112). Il est recommandé de d'obtenir des images transversales et longitudinales de la région antérieure du cou, bilatéralement dans la région allant des artères des artères carotides communes jusqu'à la ligne médiane jusqu'à l'échancrure sternale. Si possible, la zone examinée doit être étendue à la partie supérieure du médiastin, en plaçant la sonde à un angle approprié et en demandant au patient d'avaler sa propre salive (112).

Pendant l'examen, une attention particulière doit être accordée à la surface postérieure des lobes thyroïdiens ainsi que la zone située sous les pôles thyroïdiens inférieurs (111)

Typiquement, il y a quatre glandes parathyroïdes : deux supérieures et deux inférieures. Les glandes ont généralement l'aspect de disques ovales aplatis ; elles mesurent $5 \times 3 \times 1$ mm et pèsent environ 40 mg (111) (113) (114)

Les glandes parathyroïdes inchangées sont iso-échogènes par rapport au tissu thyroïdien normal et ne sont généralement pas visibles sur l'image échographique.

Le tissu parathyroïdien pathologique devient visible en raison d'une hypertrophie et d'une modification de l'échogénicité de la glande, Reading et al. ont constaté dans leur étude que le poids des adénomes chez 165 patients traités chirurgicalement variait entre 40 et 16,300 mg, cependant, 2/3 des lésions décrites avaient un poids inférieur à 1000 mg. (115)

Le plus petit adénome visualisé par les auteurs dans l'image USG avait un poids de 75 mg et une taille de $7 \times 3 \times 3$ mm. Les investigateurs n'ont pas réussi à identifier les caractéristiques permettant de différencier entre le carcinome parathyroïdien et les lésions bénignes (114).

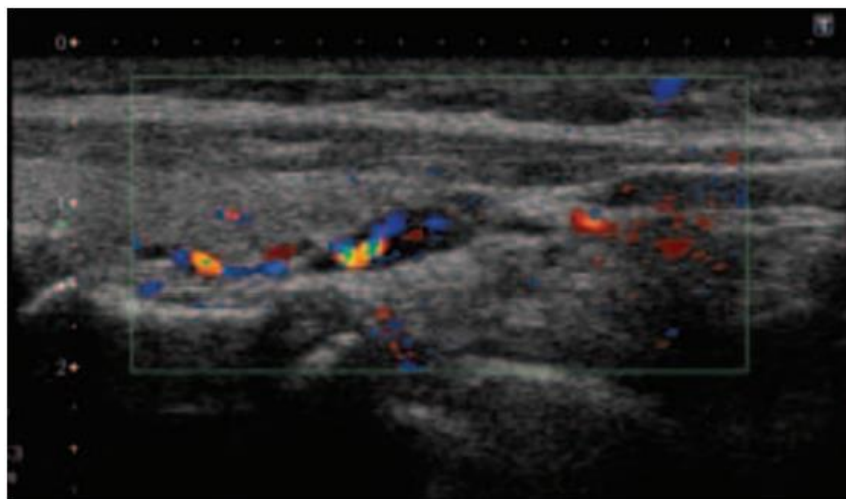


Figure 34 : Adénome parathyroïdien P3 droit en échographie doppler couleur, Coupe parasagittale, doppler couleur : la lésion est bien vascularisée (116)

2.4.1.1.2 Scintigraphie parathyroïdienne :

2.4.1.1.2.1 Scintigraphie parathyroïdienne au 99m Tc -sestamibi :

Le recours aux techniques d'imagerie au-delà de l'échographie en cas d'hyperparathyroïdie primaire n'est pas indiquée de manière générale.

La scintigraphie est utilisée dans les cas douteux, après une échographie, en cas de récurrence postopératoire, pour la recherche d'adénopathies ectopiques, adénomes et dans les néoplasies endocriniennes multiples (MEN), et depuis plusieurs années avant une chirurgie mini-invasive planifiée.

La scintigraphie est aujourd'hui réalisée de préférence avec le Tc-99m-sestamibi (MIBI) qui, tout en étant plus faible, il possède une plus grande sensibilité que le chlorure de thallium 201 utilisé auparavant. Entre 185 et 925 MBq (habituellement 740 MBq) sont injectés par voie intraveineuse, l'injection doit se faire dans une veine du pied. Il est ainsi possible d'éviter une influence sur l'interprétation de l'image due à des adhérences d'activité sur les parois des vaisseaux du cou en cas d'injection dans une veine du bras.

Le MIBI s'accumule dans les tissus de la thyroïde et des parathyroïdes, avec un stockage accru et prolongé dans les cellules de la thyroïde et des parathyroïdes.

L'activité dans la thyroïde normale et les corps épithéliaux normaux est présente. Les parathyroïdes hyperplasiques présentent généralement un "washout" plus rapide que les adénomes, de sorte qu'elles peuvent échapper à la détection scintigraphique.

Les adénomes les plus petits (<500 mg) ne peuvent pas non plus être détectés de manière fiable par scintigraphie. Outre en ce qui concerne l'absorption du traceur, il semble qu'elle se modifie selon : le volume de l'adénome, le statut fonctionnel (corrélation positive entre l'absorption du MIBI et le taux de calcium sérique), mais aussi du type histologique de la cellule et le type de cellules (teneur élevée en de cellules oxyphiles).(117)

La scintigraphie au ^{99m}Tc -sestamibi est basée sur la captation préférentielle du sestamibi dans les cellules de l'adénome parathyroïdien riches en mitochondries. Une captation physiologique est également observée dans la glande thyroïde, les glandes salivaires, le thymus (chez les jeunes individus), le foie, les glandes mammaires (pendant la lactation), la moelle osseuse et le tissu adipeux brun.

La scintigraphie au ^{99m}Tc -sestamibi est très sensible (90 %) et très précise (97,2 %) dans le cas d'un TSPP (118), une plus grande expérience permet d'obtenir des résultats plus fiables (119).

Un adénome parathyroïdien plus grand (>1,8 cm) et des niveaux de calcium ionisé préopératoires plus élevés (>1,49 mmol/L) sont identifiés de manière plus fiable par la scintigraphie au sestamibi (118).

Les protocoles à faible dose de ^{99m}Tc -sestamibi sont aussi efficaces que les protocoles à haute dose, mais sans les inconvénients des doses plus élevées [80]. Il existe plusieurs options pour la scintigraphie au ^{99m}Tc -sestamibi :

2.4.1.1.2.2 Scintigraphie de lavage utilisant un seul isotope :

Le 99mTc-sestamibi est éliminé plus rapidement du tissu thyroïdien que des glandes parathyroïdes hypertrophiées, et la rétention du traceur permet d'identifier la présence d'un tissu parathyroïdien hyperfonctionnel.

Les scanners antéro-postérieurs sont réalisés 10 à 15 minutes après l'administration du traceur et après son élimination (90 à 120 minutes).

Un lavage tardif dans une zone bien définie suggère la localisation de l'adénome parathyroïdien.

2.4.1.1.2.3 Scintigraphie par soustraction :

Deux isotopes sont utilisés pour faire la distinction entre la captation dans la glande thyroïde (99mTc-pertechnétate et ^{123}I) et dans la thyroïde et les parathyroïdes (99mTc-sestamibi).

La soustraction des images peut être visuelle ou numérique.

Un adénome parathyroïdien peut apparaître comme une zone d'augmentation de la prise ou comme un nouveau changement de configuration sur la scintigraphie au 99mTc-sestamibi.

La scintigraphie par soustraction est supérieure à la scintigraphie biphasique pour l'identification d'une maladie à une ou plusieurs glandes (120).

L'ajout d'une étude par tomographie d'émission monophotonique (TEMP), seule ou en combinaison avec une tomodensitométrie à faible dose, peut améliorer la localisation de la lésion parathyroïdienne (121).

L'association s'est avérée supérieure à l'une ou l'autre des méthodes suivantes

Technique seule (122) .

La reconstruction tomographique tridimensionnelle permet de mieux séparer l'activité de la glande thyroïde de celle d'une lésion parathyroïdienne (122).

La tomographie reflète plus précisément la localisation anatomique de l'adénome. Ces techniques sont particulièrement utiles pour planifier une nouvelle intervention chirurgicale (123).

2.4.1.1.3 TEP-SCAN

Bien que la scintigraphie au sestamibi Tc-99m ou l'échographie du cou soient souvent utilisées pour détecter les glandes hyperfonctionnelles dans l'hyperparathyroïdie primaire, leurs précisions étaient sous-optimales dans l'hyperparathyroïdie secondaire ou tertiaire. Les images de sestamibi Tc99m ont une faible sensibilité chez les patients avec une maladie multiglandulaire ou une hyperplasie, qui sont fréquentes dans le cas hyperparathyroïdie secondaire ou tertiaire. (124) (125) (126)

L'échographie du cou dépend fortement des compétences de l'opérateur, et présente une sensibilité très variable (allant de 30 à 80 %) chez les personnes atteintes d'hyperparathyroïdie secondaire ou tertiaire. (127)

Par conséquent, c'est l'outil d'imagerie le plus fiable pour la localisation préopératoire des glandes hyperfonctionnelles chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie secondaire ou tertiaire.

Récemment, des études utilisant la tomographie par émission de positons (TEP) avec de la choline radioactive telle que la choline C-11 ou la Fluoro-choline F-18 ont montré des résultats prometteurs pour détecter les adénomes parathyroïdiens chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire. Cependant, ces études ont été réalisées chez des patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire ou mixtes.

L'hyperparathyroïdie primaire. (128) (129) (130)

Cependant, ces études ont été réalisées chez des patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire ou mixtes. Contrairement aux patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire, ceux atteints d'hyperparathyroïdie secondaire présentent plus de maladies multiglandulaire et de glandes surnuméraires ou ectopiques (131), qui ont été associées à une détérioration de la performance diagnostique du test de médecine nucléaire.

Par exemple, les sensibilités de la scintigraphie au Tc-99m sestamibi pour l'hyperparathyroïdie primaire et secondaire sont de 88% et 44% respectivement. (132) (133)

Ainsi, une étude plus approfondie de la performance diagnostique de la

TEP à la choline chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie secondaire est nécessaire.

Cette étude prospective vise à étudier les performances de la TEP à la fuorocholeline ^{18}F pour la localisation préopératoire des glandes parathyroïdes hyperplasiques dans l'hyperparathyroïdie secondaire/tertiaire due à un dysfonctionnement rénal chronique.

Nous avons également comparé les performances avec celles de la scintigraphie au Tc-99m sestamibi et de l'échographie du cou.

2.4.1.2 Biologique :

Le tableau biologique classique d'une hyperparathyroïdie primaire comprend :

- Une hypercalcémie
- Une élévation de la concentration de PTH
- Une hypophosphatémie avec TmP/DFG bas,
- Une hypercalciurie
- Une élévation de la concentration de la 1,25OH₂D
- Détection des marqueurs biologiques du remodelage osseux.

La base du diagnostic biologique est le taux du calcium sérique (hypercalcémie) et celui de la parathormone (élévation par rapport au taux normaux).

Ce tableau connaît dans certaines situations des variations qui représentent des obstacles pour établir un diagnostic approprié :

Une hypercalcémie avec un taux normal de la PTH :

Chez un patient avec un taux de PTH normal haut (dépasse légèrement la médiane des valeurs de référence) associé à une hypercalcémie, là on est face à une PTH inappropriée et inadéquate à la calcémie, ce qui pose la probabilité d'une anomalie au niveau des glandes parathyroïdiennes.

Cette variation s'explique par l'interprétation des résultats avec des valeurs de références supérieures à celles utilisées couramment. (134) (135)

Une calcémie normale et une PTH élevée :

Il s'agit dans la plupart des cas d'hyperparathyroïdie secondaire, devant cette situation, la priorité se donne à la recherche de la cause telle qu'un déficit vitaminique lié à une perte calcique ou une insuffisance rénale. Le phénomène s'explique par un maintien d'une calcémie normale malgré une hypocalcémie persistante.

Les causes probablement responsables d'une hyperparathyroïdie secondaire sont énumérées. (Figure 35)

Ces informations sont extrêmement utiles pour les rhumatologues puisqu'ils traitent, par exemple l'ostéoporose par les bisphosphonates qui peuvent causer une hausse du taux de la PTH d'où l'intérêt de la doser avant de prescrire ces médicaments.

Dans le cas d'absence d'une cause direct d'une hyperparathyroïdie secondaire (Figure 35), on peut déduire qu'il s'agit d'une hyperparathyroïdie primaire avec une calcémie normale ou normo-calcémique.

Des tests seront demandés pour une profonde exploration, comme par exemple le test de la charge calcique. (136)

Les patients atteints d'une hyperparathyroïdie dites normo-calcémique, souffrent d'une perte de la matière osseuse qui peut être considérable, ces informations ont été rapporté dernièrement. (137)

Une calcémie normale haute et une PTH normale haute.

Dans ce cas, d'autres anomalies biologiques peuvent être révélées, avec des tests plus spécifiques une hyperparathyroïdie, comme le test de la charge en calcium ou lors d'une hypophosphatémie et, devant des fractures spontanées malgré la prise du traitement de l'ostéoporose. (138)

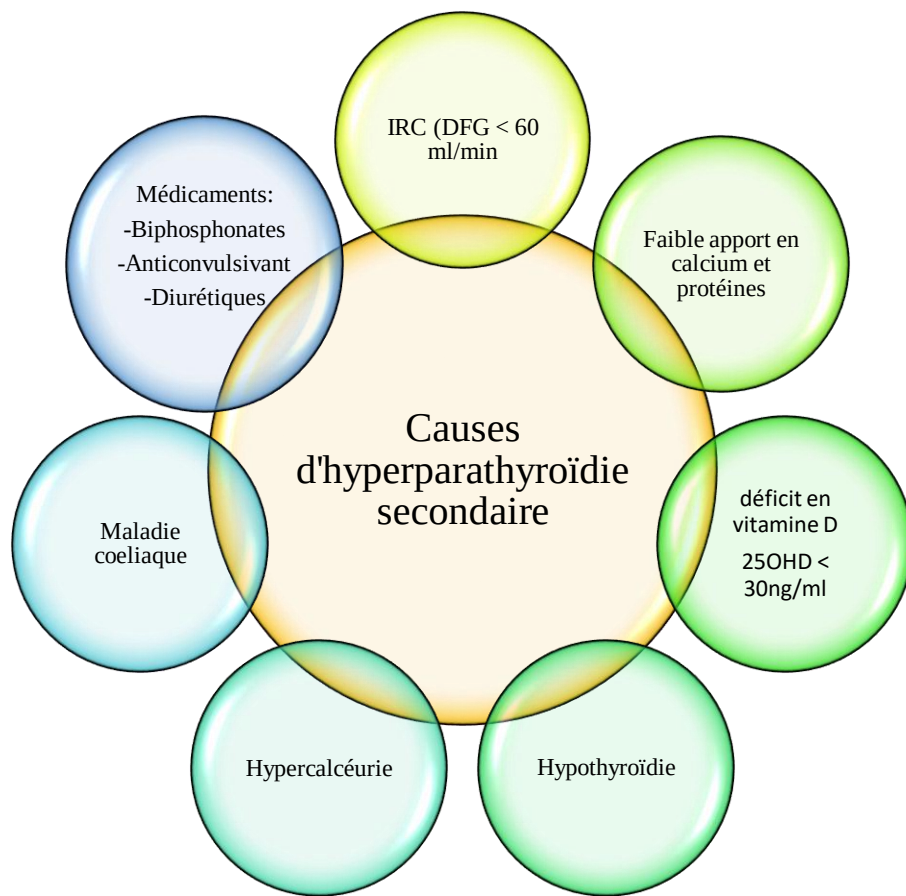


Figure 35 : Causes les plus probables de l'hyperparathyroïdie secondaire (139)

2.4.1.3 Anatomo-pathologie : (140)

2.4.1.3.1.1 Adénome :

Les adénomes sont des formations tumorales bénignes qui causent pratiquement 90% des hyperparathyroïdies primaires avec leurs manifestations cliniques.

La taille de l'adénome est variable, allant d'un microadénome de petite taille à un adénome volumineux.

2.4.1.3.1.1.1 Aspect macroscopique :

Aspect homogène ou kystique, couleur jaune ou brune avec des nid hémorragiques, l'atrophie est en relation avec d'autres parathyroïdes. **(Figure 32)**

2.4.1.3.1.1.2 Aspect microscopique :

Forme trabéculaire de grande taille, équipé de capillaires sinusoïdes, Parfois il se présente sous un aspect cribriforme.

Les cellules se présentent sous différentes formes, plusieurs types de cellules sont observées : les cellules principales étant les plus importantes par leur nombre, les oxyphiles contrairement aux premières sont les moins présents. Cette répartition nous permet ainsi de différencier entre les adénomes à cellules principales et les adénomes à cellules oxyphiles, ce dernier type est le plus rares

2.4.1.3.1.2 Hyperplasie :

C'est un changement de volume des glandes parathyroïdes vers la hausse, deux types sont distingués :

Les glandes parathyroïdes prennent du volume pour dépasser le gramme presque. Formées essentiellement de cellules claires beaucoup plus que les cellules principales, associées ou non à un adénome ou carrément diffuses.

2.4.1.3.1.2.1 Aspect macroscopique :

Blonde ou brune, pas de nodule (**Figure 33**).

2.4.1.3.1.2.2 Aspect microscopique :

Une forme tubulo-acineuse avec des cellules à aspect uniforme, de grande taille et claires cylindrique ou en forme de cube, leur noyau est chromophile ponctiforme (figure 35).

2.4.1.3.1.3 Carcinomes : (141)

2.4.1.3.1.3.1 Aspect macroscopique :

Un carcinome parathyroïdien est allusif en cas d'une tumeur de grande volume (2-3 cm) multilobulée (142) , dure de couleur grise, contour en inflammation avec une adhésion à la glande thyroïde.

2.4.1.3.1.3.2 Aspect microscopique :

L'histologie des cancers de la parathyroïde est presque identique à celle des adénomes, forme trabéculaire et présence de cloisons de nature fibreuse denses ce qui donne un aspect dur à la structure histologique. (143) (144) (145)

2.4.1.3.1.4 Kystes parathyroïdiens :

Probablement ce sont des adénomes parathyroïdiens en nécrose, ils sont rarement responsables d'hyperparathyroïdie primaire.(146)

3PEC des hyperparathyroïdies

Le traitement peut être médicamenteux (notamment par la supplémentation des carences vitaminiques D en cas d'une hyperparathyroïdie de type 2 (HPT2) ou chirurgicale (notamment en cas d'hyperparathyroïdie de type 1 (HPT1) ou hyperparathyroïdie de type 3 (HPT3).

Pour certaines personnes asymptomatiques ou celles qui refusent la chirurgie, Un traitement de longue durée peut être proposé. Le traitement dépend de la cause, du type et de la gravité de l'HPT (avec ou sans symptômes, effets squelettiques et/ou rénaux), des préférences et des capacités d'adhésion du patient.(147).

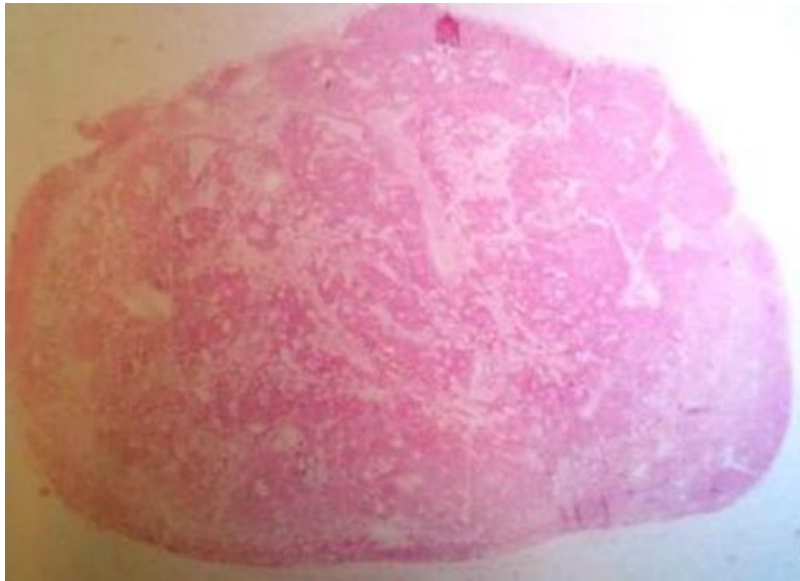


Figure 36 : vue macroscopique d'un adénome parathyroïdien avec hémorragie (140)



Figure 37 : vue macroscopique d'une hyperplasie de la glande parathyroïde en couleur fauve (140)

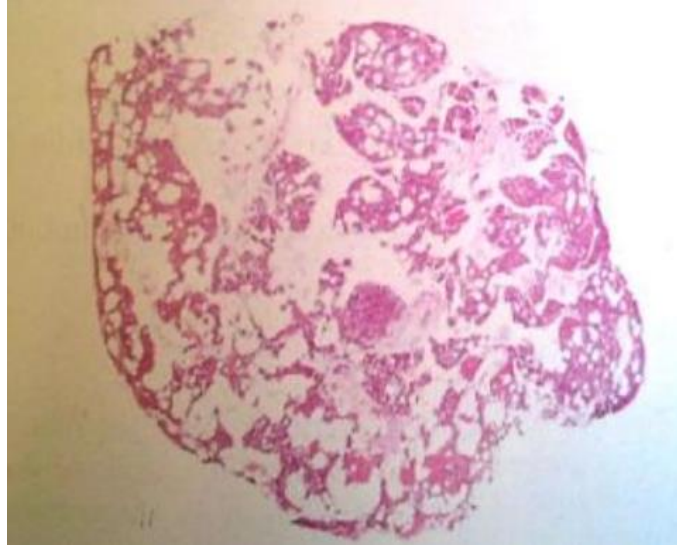


Figure 38 : glande parathyroïde normale en vue microscopique (140)

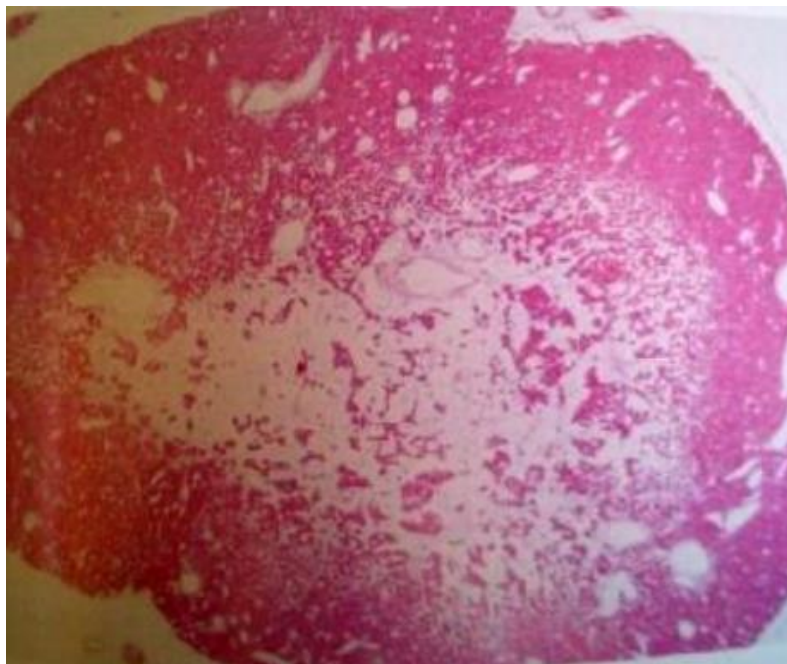


Figure 39 : vue microscopique d'une hyperplasie parathyroïdienne (140)

3. PEC des hyperparathyroïdies

3.1 Prise en charge de l'hypercalcémie :

3.1.1 L'hypercalcémie :

On établit le diagnostic d'une hypercalcémie biologiquement par le dosage de la calcémie totale, cette valeur est obtenue par le calcul d'une formule spéciale qui regroupe le taux de calcium ionisé et le calcium lié à l'albumine.

La valeur limite de la calcémie reste variable entre laboratoires.

On définit une hypercalcémie par une valeur supérieur à 2,63 mmol/l (105 mg/l). (148)

La formule pour calculer la calcémie est la suivante :

$\text{Ca}^{2+} \text{ corrigé} = \text{Ca}^{2+} \text{ mesuré} / \{(\text{protidémie}/160) + 0,55\}$ ou $\text{Ca}^{2+} \text{ corrigé} = \text{Ca}^{2+} \text{ mesuré} + 0,02 \times (40 - \text{albuminémie})$. (149)

3.1.2 Traitement de l'hypercalcémie :

3.1.2.1 Selon la calcémie :

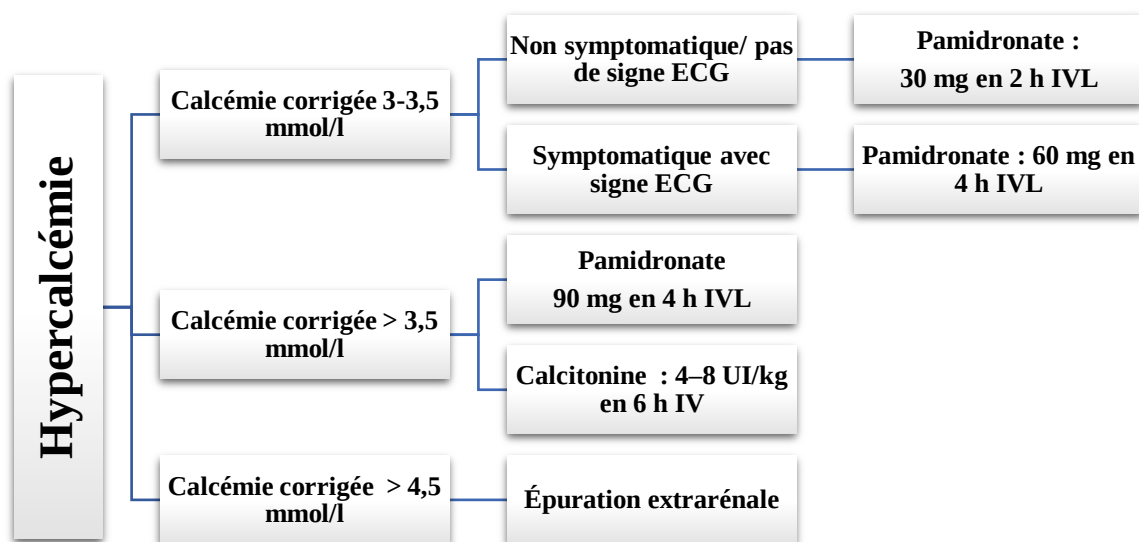


Figure 40 : Traitement de l'hypercalcémie selon le taux de calcémie corrigé (149)

3.1.2.2 Autres traitements hypocalcémiants : (150)

- Diurétiques de l'anse : Furosémide
- Corticoïdes : prednisone 20-40 mg/j pour les hypercalcémies liées aux hémopathies.
- Denosumab : hypercalcémies liées aux néoplasie osseuses
- Cinacalcet : hypercalcémie et insuffisance rénale chez les patients en hémodialyse.

3.1.3 Etiologies : (Figure 40) :

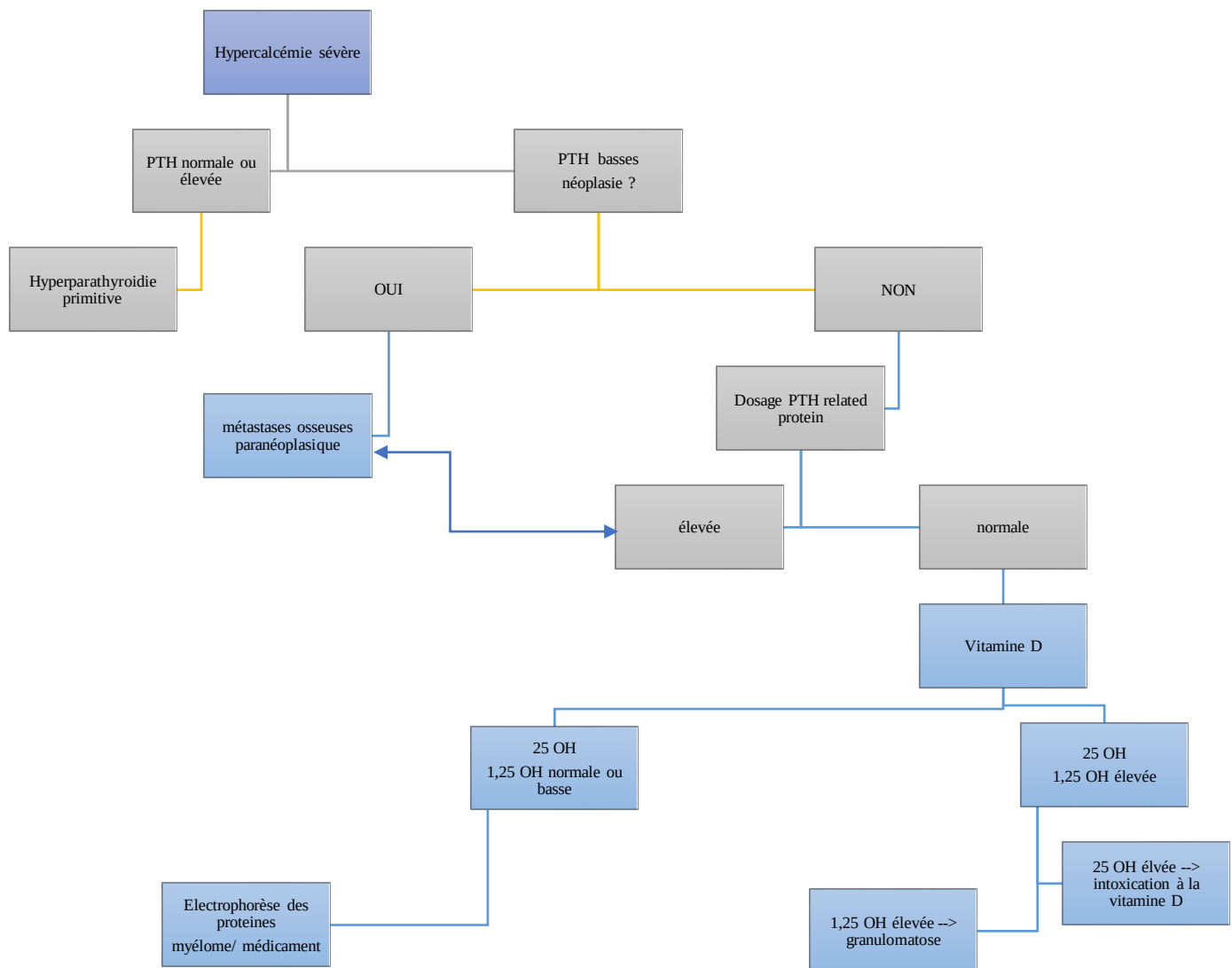


Figure 41 : Schéma étiologique d'une hypercalcémie confirmée (150)

3.2 Chirurgicale (hyperparathyroïdectomie)

La chirurgie s'impose devant un tableau clinique d'hyperparathyroïdie avec des symptômes de sévérité variable.

Dans le cas des hyperparathyroïdies primitives sans symptômes, l'indication est un sujet à débattre.

La parathyroïdectomie chirurgicale a pour conséquence une modification de la densité osseuse vers la hausse ce qui atténue quelques symptômes et donc une amélioration de la qualité de vie, les experts recommandent la chirurgie dans certaines conditions comme :

- Une calcémie supérieure au taux normal par au moins 1 mg/dL (0,25 mmol/L)
- Calciurie (taux du calcium dans les urines) supérieur à 400 mg/jour (> 10 mmol/jour)
- Une clairance de la créatinine < 60 mL/min, ce qui annonce une insuffisance rénale modérée
- Pic de densité osseuse à 2,5 écart-types, le score T est égal à +0 pour des os normaux, à -2, le risque est modéré d'une mauvaise santé des os, et à -3 le risque est élevé d'une ostéoporose.
- Âge inférieur à 50 ans
- Risque d'une mauvaise observance.

L'intervention consiste à extraire les glandes défectueuse (adénomateuses) (Figure 40), un dosage de la parathormone est pratiqué avant et après l'opération. Le taux doit passer à 50% de baisse pendant les 10 min qui suivent l'ablation des glandes parathyroïdiennes, ce résultat indique la réussite de l'opération.

Une ou plusieurs glandes seront extraites. Une réintroduction des parties glandulaire est possible dans d'autres emplacement comme le muscle sternocléidomastoïdien et en sous-cutané au niveau de l'avant-bras pour palier à l'hypoparathyroïdie.

Cette même glande ne peut être à l'origine d'un foyer secondaire que rarement, comme les précédentes elles seront traitées par une opération chirurgicale complémentaire.

Les glandes parathyroïdiennes peuvent être conservées par cryoconservation pour des éventuelles greffes en cas d'hypoparathyroïdie.(151)

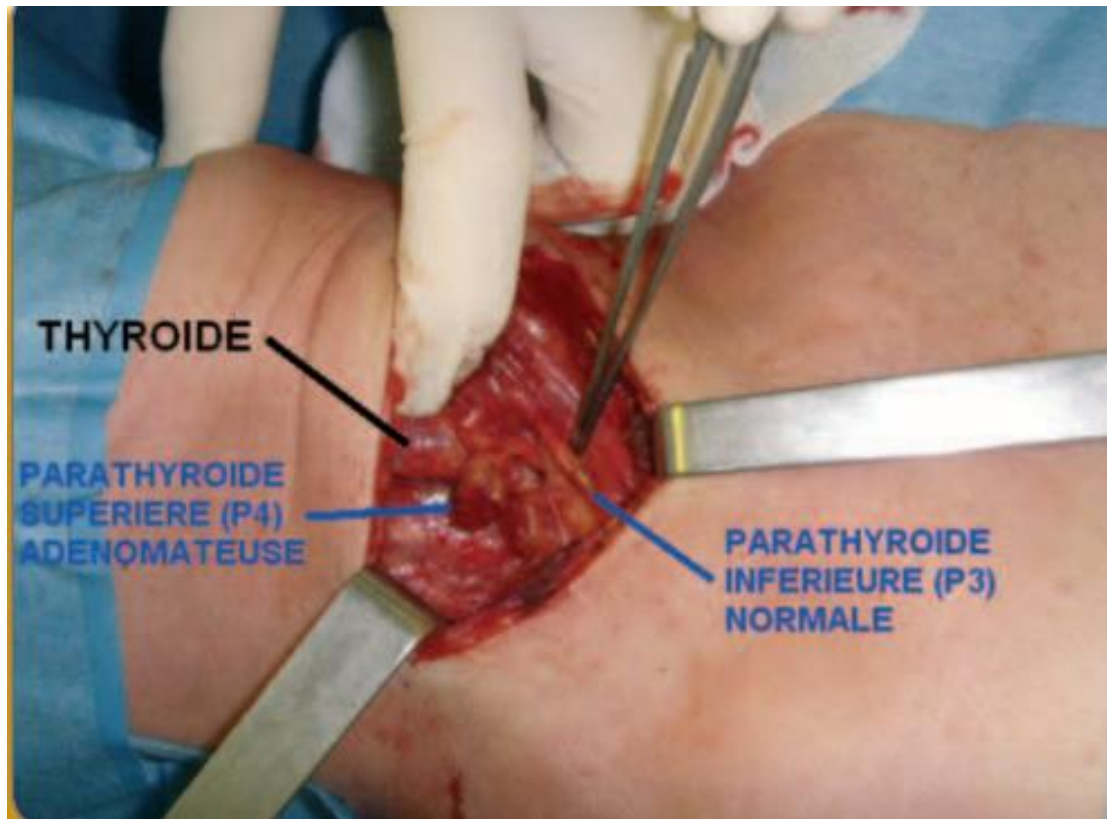


Figure 42 : Visualisation des glandes parathyroïdiennes normales et adénomateuses (139)

CHAPITRE III
L'intérêt de la F-Choline
(PET-SCAN) et
99m TC/ MIBI (scintigraphie)
Dans L'exploration des
Hyperparathyroïdies

I. L'INTERET DE LA F-CHOLINE (PET-SCAN) ET 99M TC/ MIBI (SCINTIGRAPHIE) DANS L'EXPLORATION DES HYPERPARATHYROÏDIES ET LES RADIOPHARMACEUTIQUES UTILISES :

1. 99m TC : Technétium :

1.1 Structure chimique :

D'une manière précise le 99mTc- [MIBI] 6+ à une structure où le 99mTc est le pertechnétate de sodium Na[TcO₄], lié à six ligands 2- methoxy-isobutyl isonitrile (MIBI), ce qui lui confère son nom SESTAMIBI. (Figure 43)

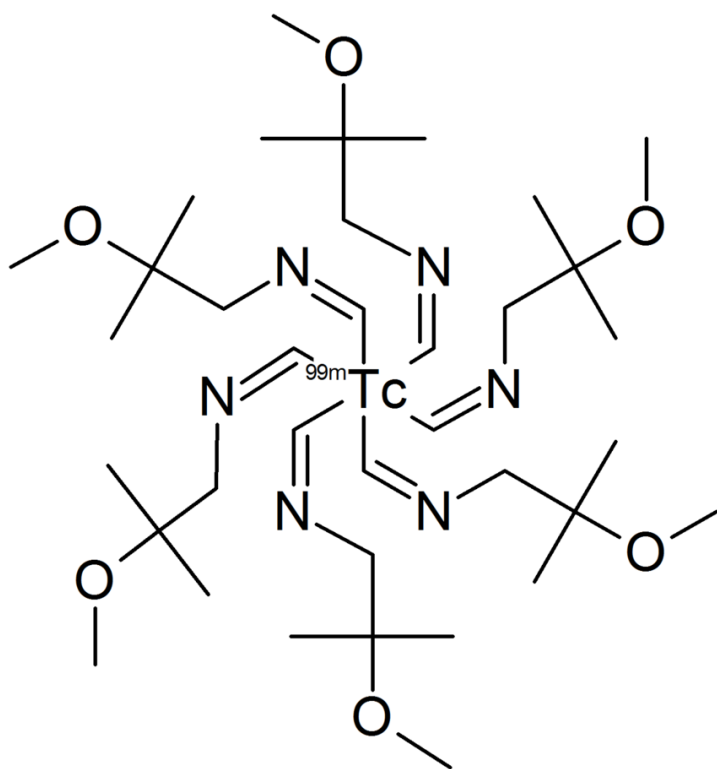


Figure 43 : structure chimique du technétium sestamibi m99 Tc (152)

1.2 Propriétés biologiques :

La lipophilie du MIBI qui est un cation lui confère un mode de transport passif à travers les membranes biologiques, une accumulation de ce dernier est observé au niveau des cellules oxyphile (présentent au niveau de plusieurs structure comme la thyroïde), ces cellules sont riches en mitochondries, c'est cette richesse justement qui permet au MIBI une fixation importante au niveau de ces cellules, cette fixation est variable en fonction du nombre de mitochondries. (153)

1.3 Propriétés physiques :

Le technétium est un composé qui génère des rayons gamma, ce dernier donne le ^{99}Tc après sa décroissance avec une période physique de 6,03 heures, cette fois-ci le rayon gamma émis possède un spectre spectrométrique de 140 Kev. Cette quantité d'énergie s'adapte parfaitement aux caméras gamma, ce qui rend possible l'administration de doses excessives, ce qui a pour conséquences une meilleure qualité des image scintigraphiques. (154)

1.4 Préparation du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI : (155)

La préparation du sestamibi ne diffère pas de celle des médicaments injectables, l'asepsie est une règle d'or qu'il faut obligatoirement respectée sans oublier l'application des normes de bonnes pratiques, le tout est organisé sur des fiches détaillées de procédure. (155)

L'opération du marquage consiste en une conception d'un ligand intermédiaire, qui se stabilise après un échange ionique pendant son incubation tout en chauffant le mélange, cette opération est possible que si le kit contient au préalable une entité cuivrique qui aide à la création des hexacoordinations du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI. (39)

- Un protocole de préparation est une procédure qui se déroule dans un environnement d'asepsie, le tout se prépare par ébullition à 100°C de la manière suivante :

- Des gants imperméables sont portés tout au long du processus de préparation, le récipient contenant le lyophilisat est placé dans un conteneur de protection contre la radioactivité, fabriqué en plomb (Figure 19 ccc) sur le quel est mentionnée la date, l'activité de l'échantillon et son volume.
- Ensuite on introduit l'éluât de pertechnétate (TcO_4^-), 1 à 5 ml, par moyen d'une seringue spéciale blindée en plomb, l'activité maximale est de 11 Gq, dans un flacon à l'intérieur du conteneur blindé.
- Pour rétablir la pression atmosphérique dans le contenant, une prise d'air équivalente au volume d'éluât est effectuée sans retirer l'aiguille.
- Effectuer une agitation pour aider à la dissolution du mélange.
- L'étape suivante consiste à placer le récipient dans un bain-marie blindé d'une manière verticale, afin d'échapper à un contact avec l'eau bouillante et la paroi en aluminium, le mélange est chauffé à la température d'ébullition d'eau pendant 10 à 12 min.
- Après la durée de la réaction dans le bain-marie, le flacon est retiré et placé à nouveau dans un conteneur en plomb pour se refroidir à la température du laboratoire.
- Le contrôle des particules en suspension à l'œil nu est indispensable avant de procéder à l'injection.
- Un contrôle de qualité est effectué afin de s'assurer que le produit est conforme, ce contrôle comprend une évaluation de l'aspect, la couleur, le pH et la pureté radiochimique.
- Finalement après le passage par tous les tests nécessaires à la validation de la préparation, le médicament est prélevé à l'aide d'une seringue spéciale blindée (Figure 45), la préparation doit être utilisée dans les 12h qui suivent la reconstitution.



Figure 44 : conteneur de protection (40)



Figure 45 : seringue blindée en plomb (40)

2. Le ^{99m}Tc / MIBI en Médecine Nucléaire :

2.1 Résumé des caractéristiques du produit : (82)

2.1.1 Pharmacologie du ^{99m}Tc / MIBI :

2.1.2 Effets indésirables :

- ☐ Céphalées, syncope et convulsions
- ☐ Nausées, vomissements et douleurs abdominales
- ☐ Douleurs thoraciques de type angine de poitrine
- ☐ Trouble de la perception olfactive, fièvre et fatigue, étourdissements.
- ☐ Dyspnée, hypotension, bradycardie, asthénie
- ☐ Prurit, urticaire, œdème), réactions locales au site d'injection

2.1.3 Indications du ^{99m}Tc / MIBI :

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Le présent médicament est destiné à des fins diagnostique seulement.

Après la reconstitution, le médicament préparé a plusieurs indications :

- ☐ L'évaluation de la perfusion myocardique par scintigraphie
- ☐ L'évaluation de la fonction ventriculaire globale
- ☐ Mise en évidence du cancer du sein par scintigraphie mammaire
- ☐ Localisation du tissu parathyroïdien ectopique, hyperactif et en général chez les patients qui bénéficieront d'une chirurgie parathyroïdienne.

2.1.4 Contre-indications

Hypersensibilité ou antécédent d'allergie à l'un des constituant.

2.1.5 Interactions médicamenteuses :

Jusqu'à présent aucune interaction n'a été répertoriée.

2.1.6 Forme pharmaceutique :

Trousse destinée pour préparer un médicament radiopharmaceutique.

Se présente sous forme de poudre d'une couleur blanche ou granulés.

La reconstitution se fait par une solution adaptée par voie injectable contenant du pertechnétate de sodium (^{99m}Tc).

3. Le F-Choline: Fluor-choline: F-CH:

3.1 Synthèse du ^{18}F :

Deux formes de ^{18}F sont produites par les cyclotrons médicaux actuellement, ces deux formes ont une réactivité tout à fait différente, ça dépend essentiellement de la nature de la cible et la particule mise en place à l'intérieur du cyclotron. (156) (157)

Les formes produites sont soit électrophiles soit nucléophiles. (63)

L'obtention du ^{18}F nucléophile est faite à partir d'une réaction à partir d'eau enrichie en ^{18}O , un isotope stable, avec la production de particules protoniques.

Tandis que pour produire du ^{18}F électrophile très réactif, la réaction est faite à partir du Néon 20 comme cible, et le deuton comme particule incidente.

3.2 Le marquage avec le F-Choline (FCH)

Le marquage de la choline était au début fait par le carbone 11, ensuite le carbone a été remplacé par le fluoro ^{18}F , se changement avait pour intérêt la période du ^{18}F en comparaison à celle du carbone (110 min contre 20 min), AMM est sortie en France en 2010.

La TEP à la FCH est utilisée en oncologie surtout pour sa pertinence vue l'abondance de la choline au sein des tissus et organes. (158)

4. Résumé des caractéristiques du produit : (83)

4.1 Pharmacologie du F-Choline :

4.1.1 Effets indésirables :

Les rayonnements ionisants induisent des modifications génétique et héréditaire avec possibilité de développer des cancers sur le long terme.

4.1.2 Indications du F-Choline :

Ce médicament est exclusivement utilisé pour but diagnostique.

Utilisable en tomographie par émission de positons (TEP-Scan) pour l'imagerie en oncologie médicale par la détection des foyers hyper-réactifs à la choline dans les différents tissus.

Cancer de la prostate :

- Classifier et identifier les cancers de prostate avec les formes à risque élevé
- Contrôler les récives localisées ou métastatique en cas d'élévation de la concentration de l'antigène soluble de la prostate (PSA).

Carcinome hépatocellulaire :

- Mise en évidence de la situation et la localisation en stade avancé de différenciation.
- TEP de confirmation devant une TEP au fluodésoxyglucose (FDG) non concluante avec une éventualité d'un traitement par chirurgie.

4.1.3 Contre-indications :

- Hypersensibilité aux composants constituant le médicament
- Grossesse

4.1.4 Forme pharmaceutique :

Le fluor-choline (¹⁸F-CHOLINE) se présente sous forme d'une solution limpide, claire, administrée par voie injectable.(83)

5. La place de la Tomographie par émission de positon (PET-SCAN) à la 18F-CHOLINE dans l'exploration de l'hyperparathyroïdie :

La TEP/TDM au 18F-FCH pourrait jouer un rôle important chez les patients pour lesquels la détection pré-chirurgicale de la glande parathyroïde hyperfonctionnelle est difficile. Dans une analyse par glande, la sensibilité et la VPP de la TEP/CT au 18F-FCH étaient respectivement de 76 et 85 %.

Chez un tiers des patients, la TEP/CT à la 18F-FCH a permis d'identifier correctement huit lésions que ni la scintigraphie au 99mTc-sestaMIBI ni l'échographie du cou n'avaient pu détecter (Figure 43).

La TEP/TDM au 18F-FCH a permis d'identifier la glande hyperfonctionnelle chez deux tiers des patients atteints d'HPT sporadique et dont le bilan standard était négatif ou non concluant. Chez les patients atteints d'une maladie familiale ou à glandes multiples, la sensibilité était de 79 % et de 100 % par lésion et par patient respectivement.

Cependant, chez ces patients, certaines glandes anormales peuvent ne pas être détectées et la valeur prédictive négative VPN est plus faible que chez les patients atteints d'une maladie sporadique à glande unique (VPN de 57 % et 90 % respectivement).

Cependant, chez ces patients, certaines glandes anormales peuvent être manquées, et la VPN est inférieure à celle des patients atteints d'une maladie sporadique à glande unique (VPN de 57 % et 90 % respectivement).

Cela suggère la nécessité d'une exploration complète des quatre glandes parathyroïdes en cas de suspicion clinique de maladie multiglandulaire (c'est-à-dire HPT familiale, HPT secondaire) et lorsque deux foyers anormaux ou plus sont détectés.

Lorsque deux foyers anormaux ou plus sont détectés à l'imagerie. (159)

À notre connaissance, il s'agit du premier rapport sur la localisation d'un adénome parathyroïdien par TEP/TDM à la F18-choline.

Nous avons trouvé un rapport sur un adénome parathyroïdien positive à la C11-choline (160).

Les avantages potentiels d'un traceur PET au lieu d'un MIBI pour la localisation d'un adénome parathyroïdien sont les suivants :

Une meilleure résolution spatiale permettant de détecter des lésions plus petites et un protocole d'étude plus court en raison de la biocinétique rapide de la choline(161) (162).

La ^{18}F -choline est préférable à la C^{11} -choline en raison de sa bien meilleure disponibilité dans le monde entier et de ses caractéristiques d'imagerie favorables.

En conclusion, la TEP/TDM à la ^{18}F -choline semble être un nouvel outil prometteur pour l'imagerie de l'adénome parathyroïdien.

Une validation prospective axée sur son utilité en tant que traceur de deuxième intention chez le tiers des patients négatifs pour le MIBI a été réalisée.

6. Comparaison de la pharmacocinétique des Radiopharmaceutiques :

La pharmacocinétique rapide et la longue rétention du ^{18}F -CH (Figure 49) dans les tissus permettent une estimation prudente des doses de rayonnement à partir d'un modèle supposant une distribution instantanée.

À partir d'un modèle qui suppose une distribution instantanée du traceur dans tout le corps, suivie de la décroissance radioactive du ^{18}F dans les tissus.

Conformément aux données antérieures sur la ^{11}C choline (163) (164) (165), la clairance sanguine du ^{18}F -F-CH s'est avérée très rapide chez l'homme, avec une faible concentration de ^{18}F dans les tissus, et avec peu de changement dans le schéma de biodistribution observé 10 minutes après l'administration.

Bien qu'une comparaison directe de la pharmacocinétique du ^{18}F -FCH et de la choline radiomarquée n'ait pas été effectuée chez des sujets humains, la comparaison de la présente étude avec les données de la ^{11}C choline n'a pas été réalisée.

Chez l'homme, la comparaison des présentes données avec celles de Roivainen et al.

Alors que la concentration de radioactivité ^{18}F dans le sang artériel atteint un niveau constant 3 min après l'administration de ^{18}F -CH (166), la concentration de la radioactivité ^{11}C continue à diminuer de manière significative après la phase initiale de clairance rapide. Le schéma de clairance tardive avec la ^{11}C -choline a été attribuée par Roivainen et al.

Il est possible que le ^{18}F -FCH ne subisse pas un métabolisme similaire par la voie oxydative et que le ^{18}F -CH soit éliminé par le système urinaire et ne présente donc pas le schéma de clairance tardive observé avec la ^{11}C -choline. (162)

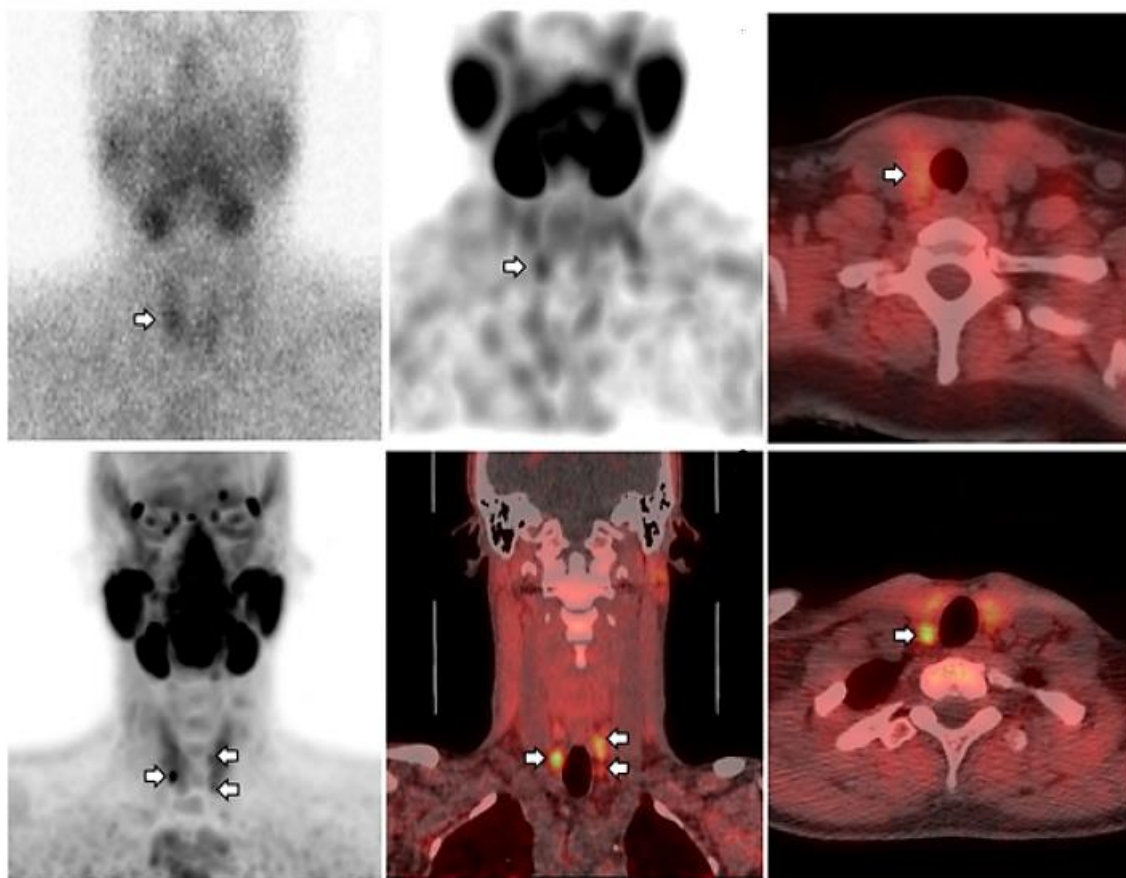


Figure 46 : Hyperparathyroïdie primaire récidivantes après résection chirurgicale
(glande supérieure droite) (159)

7. Radiopharmaceutiques utilisées dans l'exploration des hyperparathyroïdies :

7.1 Comparaison entre les MRP utilisés dans l'exploration des HP :

7.1.1 Thallium : (Figure 47)

$^{201}_{81}\text{Ti}$

Thallium-201 :



- **Type d'émission :** X et γ
- **Période physique :** 3 jours
- **Organes cibles :** colon, surface osseuse, gonades
- **Caractères physiques :** un métal gris, malléable et très tendre.
 - **Point de fusion** est de 304°C
 - **Point d'ébullition** est 1473°C.

→ Aux quantités administrées en médecine nucléaire, le thallium ne présente pas de toxicité chimique

Utilisation : Ayant des caractéristiques analogues au potassium, le thallium-201 est employé comme traceur radioactif en médecine nucléaire diagnostique, principalement en scintigraphie myocardique (activité administrée de l'ordre de 100 MBq).

Figure 47 : Fiche technique du Thallium 201 (167) (168)

7.1.1.1 La Choline marquée au Carbone 11 :

Le traceur Choline marquée au Carbone 11 est de moins en moins utilisé en raison de sa période très courte, de 20 min ce qui rend son utilisation en routine difficile, la solution possible pour palier à ce problème c'est d'avoir un cyclotron près de la gamma caméra (Figure 49 et 50), ce qui n'est pas pratique. (169)

7.1.1.2 Fluoro 18 ; ^{18}F : (Figure 48)

^{18}F

$^{18}\text{F} :$



- **Type d'émission :** γ ; β^+
- **Période physique :** 110 min
- **Organes cibles :** Estomac, Gonades, Poumons
- **Caractères physiques :**
 - **Point de fusion** est de $-220\text{ }^{\circ}\text{C}$
 - **Point d'ébullition** est $-188\text{ }^{\circ}\text{C}$

❖ **Filiation du ^{18}F :**

$$^{18}_8\text{O} + {}^1_1\text{p} \rightarrow {}^{18}_9\text{F} + {}^1_0\text{n}$$

Figure 48 : Fiche technique du Fluor 18 (170)

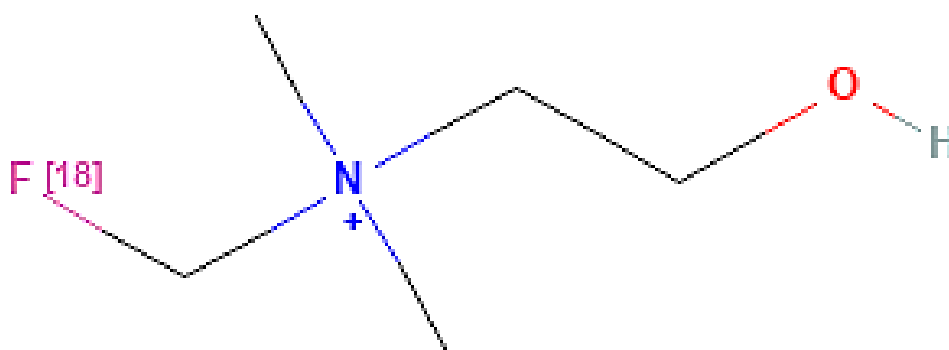


Figure 49 : Structure chimique de la ^{18}F -Choline (171)

7.2 Les nouveaux Radiopharmaceutiques :

Les dernières décennies ont connu l'apparition de nouveaux radiopharmaceutiques parmi eux un est marqué au technetium-99m, il est considéré comme étant le plus détecté par la γ camera, cette découverte a fait que de nouveaux protocoles sont apparus pour s'adapter au nouveau traceur.

Nous avons proposé de nouveaux protocoles justifiés qu'avons utilisés, comportant une double acquisition simultanée suivie d'une soustraction d'images. (172)

La fixation du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi (Figure 50) a été décrite dans les années 80 par Coakley et al (technetium-99mmethoxyisobutylisonitrile) pour les adénomes et tumeurs parathyroïdiennes (173) .

Il s'agit d'un cation de nature lipophile, développé pour prendre la place du thallium-201 en scintigraphie myocardique.

Ce dernier étant également utilisé pour la scintigraphie des parathyroïdes, il était logique d'évaluer le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi dans cette indication.

Comparée au thallium-201, la molécule marquée au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ présente les avantages d'une meilleure détection par une caméra gamma (Figure 39 et Figure 40) et d'une dosimétrie plus favorable pour le patient.

La scintigraphie a été développée grâce à la disponibilité de ces traceurs en adéquation avec la réalisation de la technique.

Le thallium a été utilisé jusqu'aux années 90' pour être remplacé par le sestamibi avec le technétium 99m, ce duo donne par rapport au thallium une meilleure image en termes de qualité.

Le traceur lié au technétium a été développé pour remplacer son prédécesseur dans l'exploration de la perfusion du myocarde pour passer ensuite à d'autres applications comme l'exploration des hyperparathyroïdies mais reste non spécifique vu sa fixation sur d'autres tissus comme la thyroïde et le myocarde et en général les tissus et les cellules avec des mitochondries.
(116)

$^{99}_{43}\text{Tc}^m$

Technétium-99m :



- **Type d'émission :** X et γ
- **Période physique :** 6 h
- **Organes cibles :** thyroïde, foie et tractus gastro-intestinal
- **Caractères physiques :** un métal gris argenté brillant.
 - Point de fusion est évalué à 2 140 °C.
 - Densité de l'élément pur est de 11,5.
- **Utilisation :** essentiellement en médecine nucléaire pour diagnostic par

Figure 50 : fiche technique du technétium 99m (174)



Figure 51 : caméra Gamma (175)

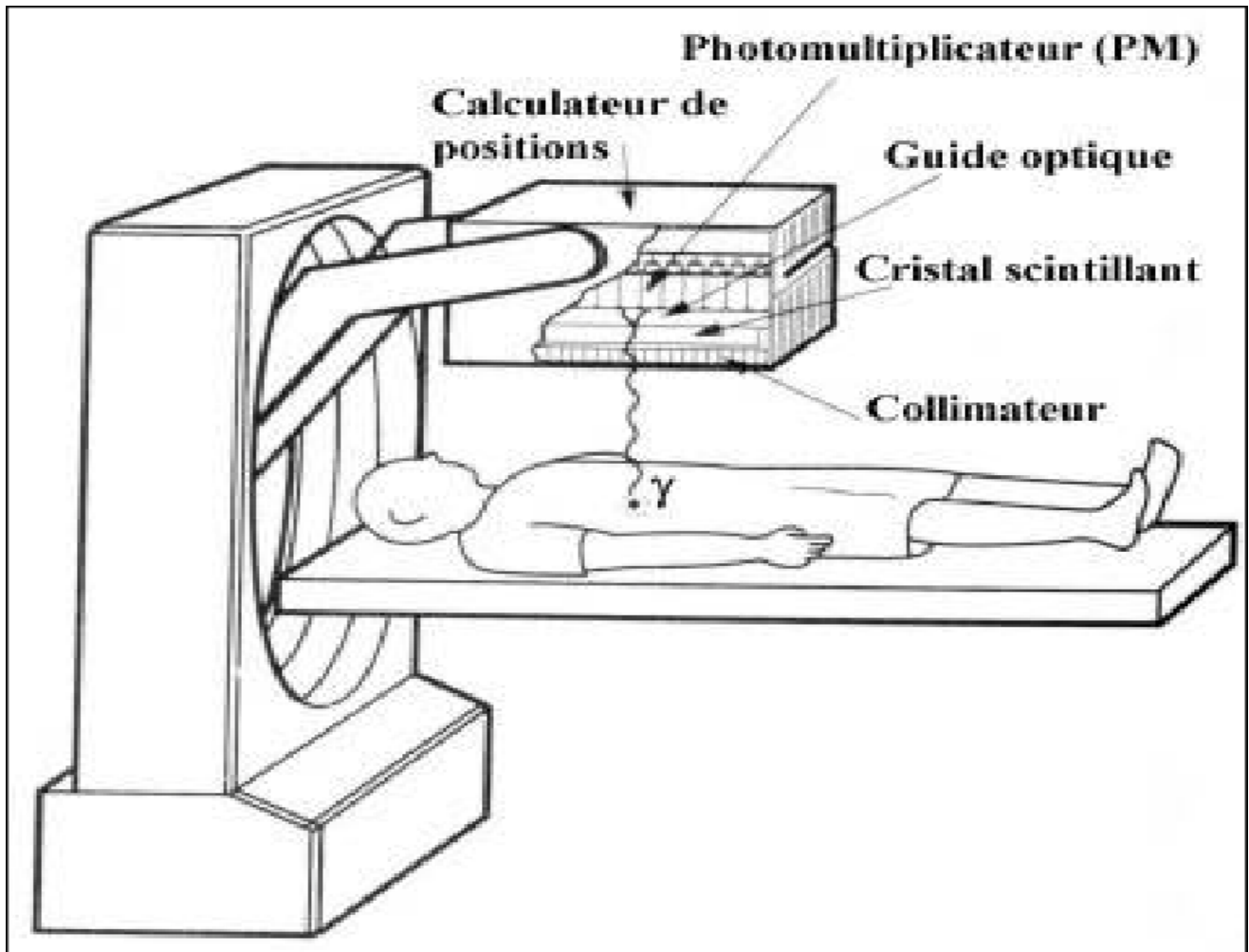


Figure 52 : principe de fonctionnement et appareillage d'une caméra gamma (176)



CHAPITRE IV : *Cas Cliniques*

Cas clinique N° 1 :

Mme S.A, âgée de 27 ans, hémodialysée chronique suivie pour hyperparathyroïdie tertiaire PTH>2000 pg /ml, opérée pour une fracture du pied. L'histoire de la maladie remonte à 3 mois par l'apparition d'une asthénie, dyspnée et palpitations pour lesquels la patiente a consulté des médecins généralistes à plusieurs reprises. A la consultation aux urgences médico-chirurgicales de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de RABAT (HMIMV), la patiente est stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, présente une pâleur cutanéo-muqueuse et conjonctives décolorées.

La NFS a objectivé une anémie hypochrome microcytaire avec hémoglobine à 6,4 avec insuffisance rénale biologique sans autres signes associés.

Technique :

- Camera Discovery STE8 – GE
- Traceur : 18F-choline, activité à l'injection : 180Mbq, patient à jeun depuis 8h
- Acquisition précoce centrée sur le bassin dès l'injection du radiotraceur. Acquisition corps entier 60 min après l'injection. Prémédication : injection de 20 mg de furosémide 30 min après l'injection du radiotraceur. DLP : mGy.cm.

Résultat :

- Deux foyers hypermétaboliques pathologiques se projetant à la limite inférieure de la glande thyroïde en regard des deux pôles inférieurs des lobes thyroïdiens : l'un à droite (SUV=5.2), mesurant 8 mm et l'autre à gauche (SUV=4.3) mesurant 8 mm, a priori d'origine parathyroïdienne.

Etage thoracique :

- Visualisation d'un foyer hypermétabolique médiastinal antéro-supérieur, au niveau rétro claviculaire droit juste derrière l'articulation sterno-claviculaire droite, de SUV max=4.7 et mesurant 8 mm, probablement un foyer parathyroïdien ectopique.

- Absence d'autre foyer hypermétabolique pathologique au niveau médiastinal, hilair pulmonaire et axillaires.

- Pas de foyer hypermétabolique visible au niveau du parenchyme pulmonaire. (Figure 51).

Etage abdomino-pelvien :

- Fixations hépatique SUV=8.7, splénique et pancréatique homogènes.

- Pas de foyer hypermétabolique pathologique au niveau des aires ganglionnaires abdominales et pelviennes. (Figure 52)

Squelette et tissus mous :

- Hypermétabolisme pathologique modéré des extrémités distales des deux clavicules, de SUV max=3.0 à droite et 3.6 à gauche, sur déminéralisation osseuse diffuse sous-jacente, très probablement lié aux conséquences ostéoarticulaires de l'hyperparathyroïdie, à confronter aux données radiologiques. (Figure 53)

Conclusion :

- Visualisation de 2 foyers hypermétaboliques très actifs au niveau des deux pôles thyroïdiens inférieurs, a priori d'origine parathyroïdienne, associés à un troisième foyer franchement hypermétabolique, de 8 mm, médiastinal supérieur, se projetant derrière l'articulation sterno-claviculaire droite en faveur d'un adénome parathyroïdien ectopique.

- A noter un hypermétabolisme pathologique modéré des extrémités distales des deux clavicules sur déminéralisation osseuse sous-jacente.

Pec thérapeutique : la patiente a bénéficié d'une parathyroïdectomie subtotale (3/4) avec résection du nodule parathyroïdien ectopique, la PTH à chuter juste après la fin de l'intervention (elle a passé de 2300 à 300 UI). La patiente a eu une hypocalcémie post opératoire pour laquelle une prise en charge a été initiée :

Vitamine B9 (acide folique) : 5mg x2/J

- Calcium/vitamine D3 1g: 3cp x3/J
- Gluconate de Calcium: 300 cc
- Alfacalcidol vitamine D3: 1cp x3/j

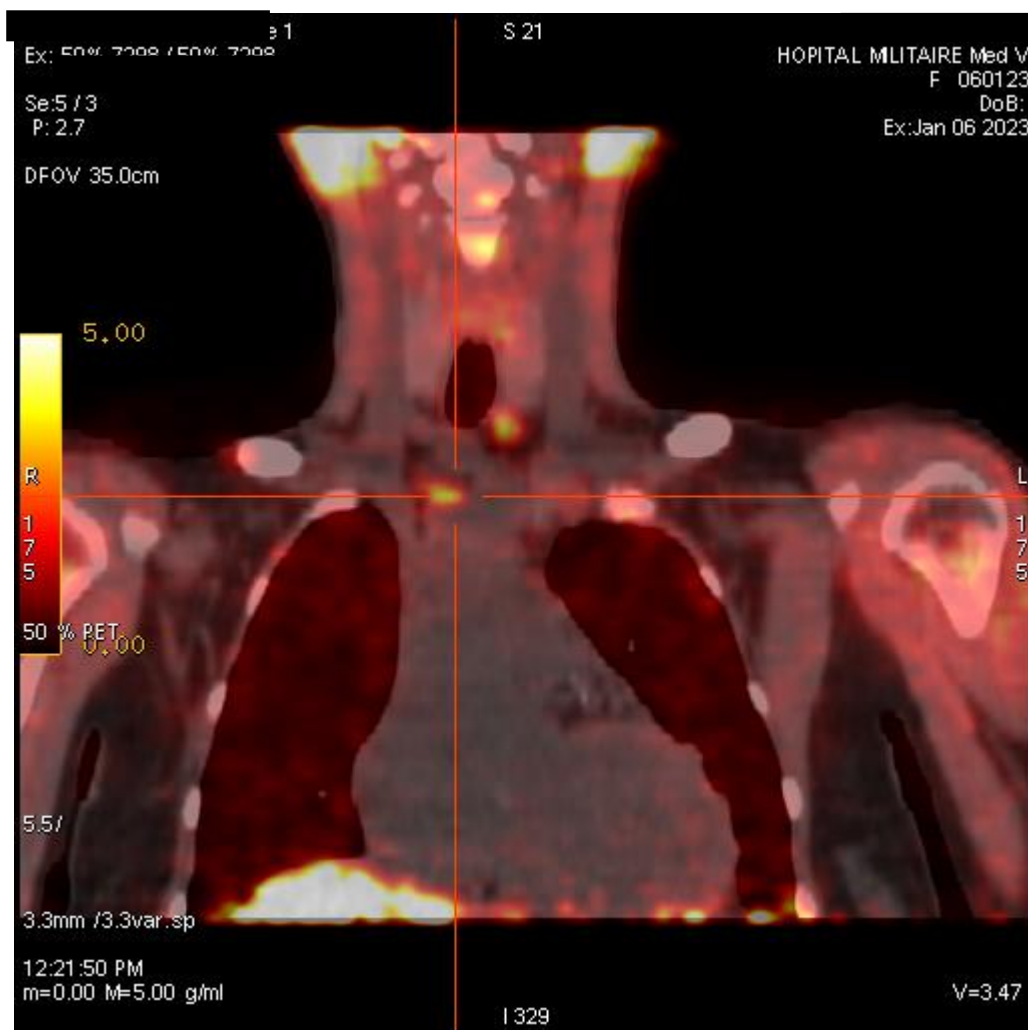


Figure 53 : Tomographie par émission de positons au 18F-CHOLINE faite dans le cadre du diagnostic d'une hyperparathyroïdie tertiaire de l'étage thoracique

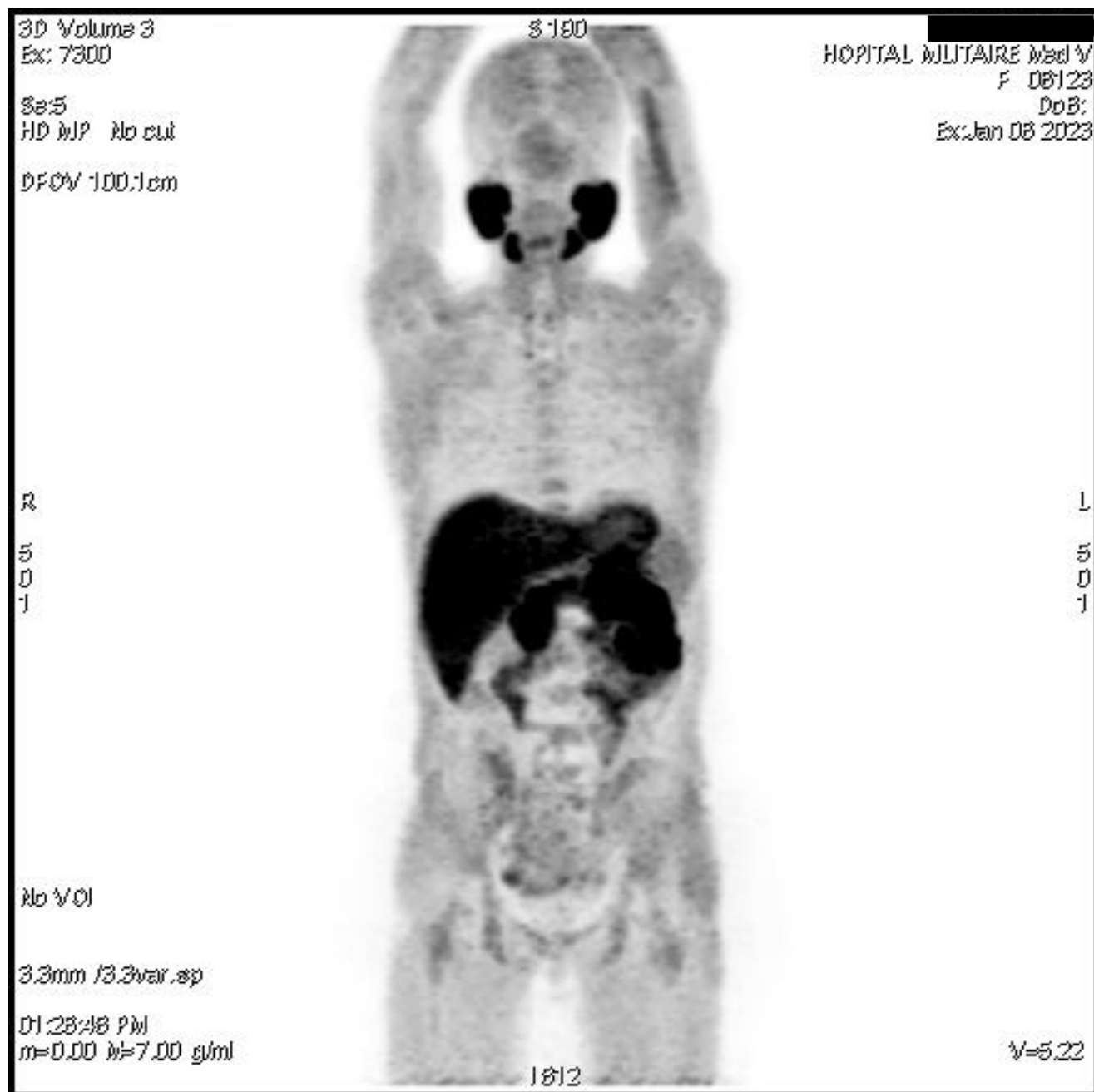


Figure 54 : Une tomographie par émission de positons au 18F-CHOLINE montrent des foyers hypermétaboliques à l'étage abdomino-pelvien

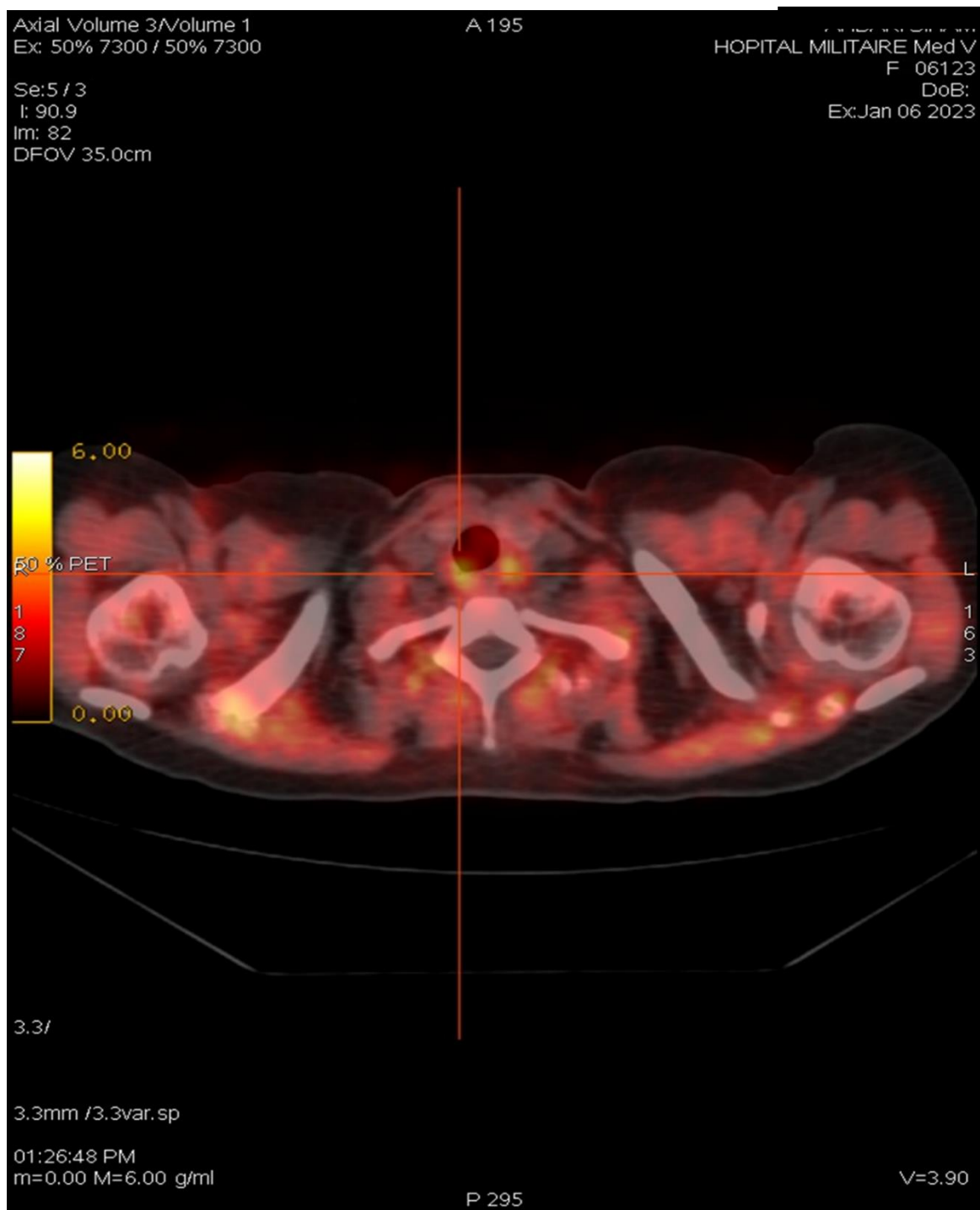


Figure 55 : Une tomographie par émission de positons au ^{18}F -CHOLINE montrent des foyers hypermétaboliques au niveau du squelette et tissus mous.

Cas clinique N° 2 :

K.H âgée de 26 ans, atteinte d'une hyperparathyroïdie primitive, un dosage de la parathormone a été effectué, avec une PTH à 289 pg/ml.

L'Echographie cervicale a montré un petit nodule postéro-supérieur du lobe thyroïdien gauche de 8x4.5x3.5 mm faisant évoquer un adénome parathyroïdien d'où l'indication d'une scintigraphie parathyroïdienne au service de médecine nucléaire du HMIMV, en double phase (technique de Wash out).

Technique :

Etude en double phase (technique de Wash out) comportant :

- Une image statique thyroïdienne de 3 min, acquise 20 min après injection de 1 mCi de ^{99m}Tc.
- Des images statiques centrée sur le cou et le médiastin, acquise 15 min, 1h30 et 2h30 après l'injection IV de 20 mCi de MIBI- ^{99m}Tc
- La durée de chacune des images est de 10 min

Résultat :

Scintigraphie thyroïdienne au ^{99m}Tc libre :

- Glande thyroïde en situation anatomique normale, de fixation homogène et de contours réguliers. Absences de nodule scintigraphiquement repérable. (Figure 54)

Scintigraphie au MIBI-^{99m}Tc :

- Les images précoces de 15 min et celles tardives de 1h30 et 2h30, centrée sur le cou, montrent un foyer nodulaire de fixation pathologique du MIBI-^{99m}Tc se projetant en regard du pôle inférieur du lobe thyroïdien droit plus précisément en rétro-sternal droit. Ce foyer présente un Wash out relativement retardé par rapport au reste du parenchyme thyroïdien fonctionnel.

- L'image de soustraction MIBI-99mTc/ 99mTc au niveau de la loge thyroïdienne ne montre pas de foyer de fixation pathologique du MIBI-99mTc au niveau de loge thyroïdienne.
- Absence d'anomalie de fixation pathologique en faveur d'un tissu parathyroïdien ectopique au niveau médiastinal. (Figure 55 et Figure 56).

Pec thérapeutique :

Conclusion :

- Aspect scintigraphique en faveur d'un tissu parathyroïdien pathologique, de situation ectopique en rétro-sternal droit, se projetant en regard du pôle inférieur du lobe thyroïdien droit.
- Le nodule adossé à la paroi postéro-supérieur du lobe thyroïdien gauche, décrit sur l'échographie cervicale, serait sans traduction scintigraphique particulière : nodules infracentimétriques à la limite de la détectabilité.

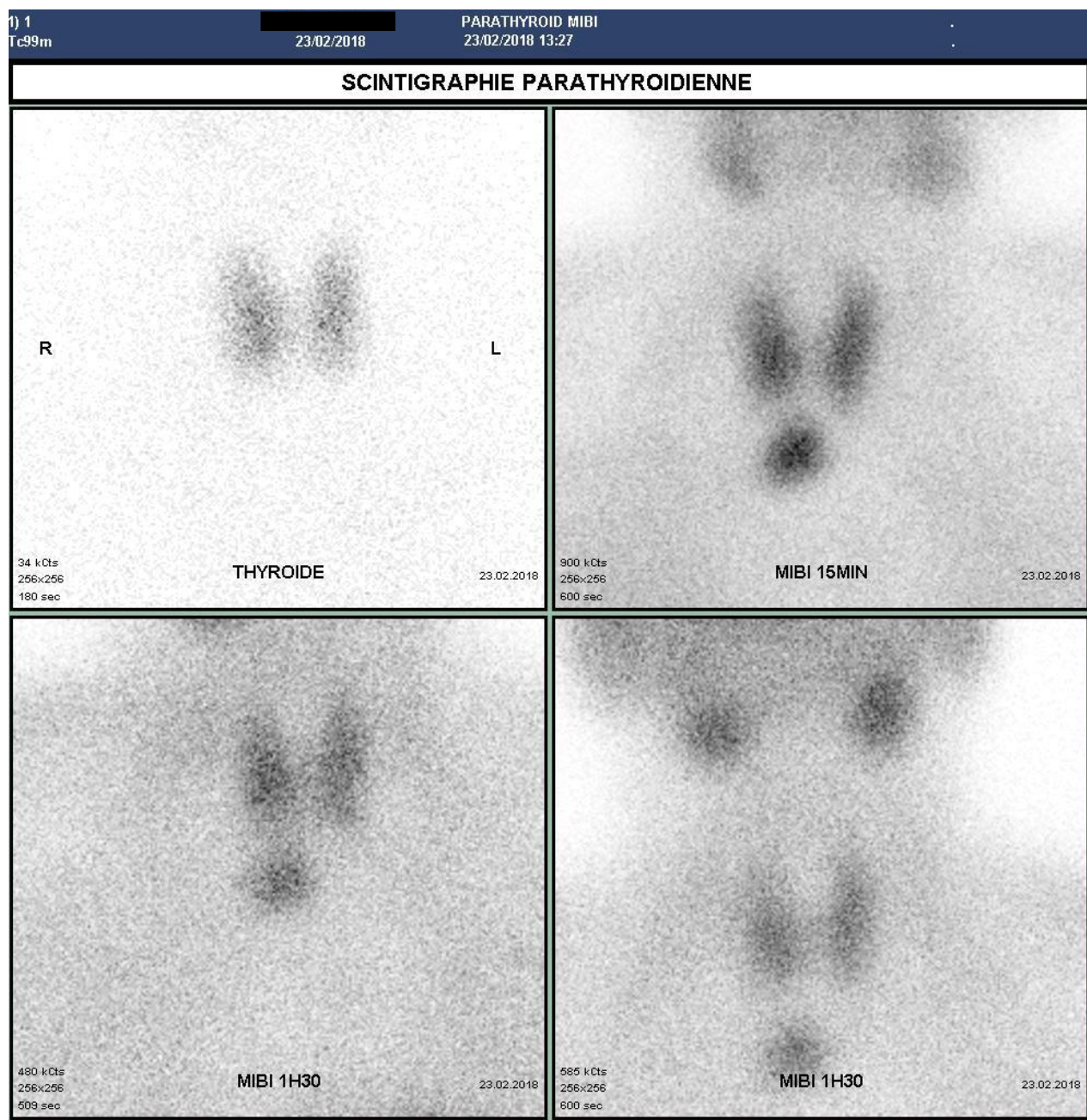


Figure 56 : scintigraphie parathyroïdienne par 99mTc

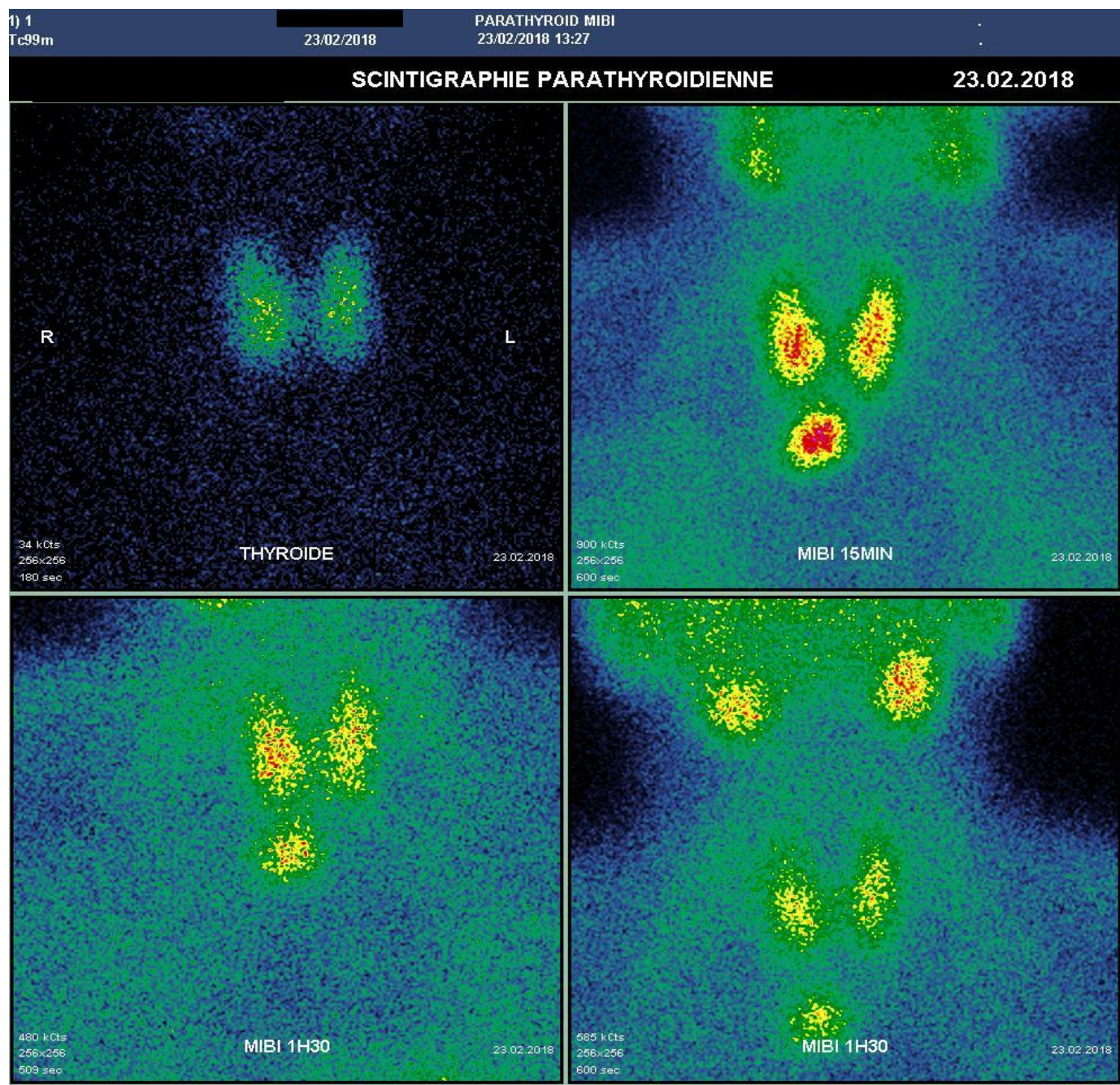


Figure 57 : scintigraphie parathyroïdienne en double traceur par le 99mTc en faveur d'un tissu parathyroïdien en situation ectopique

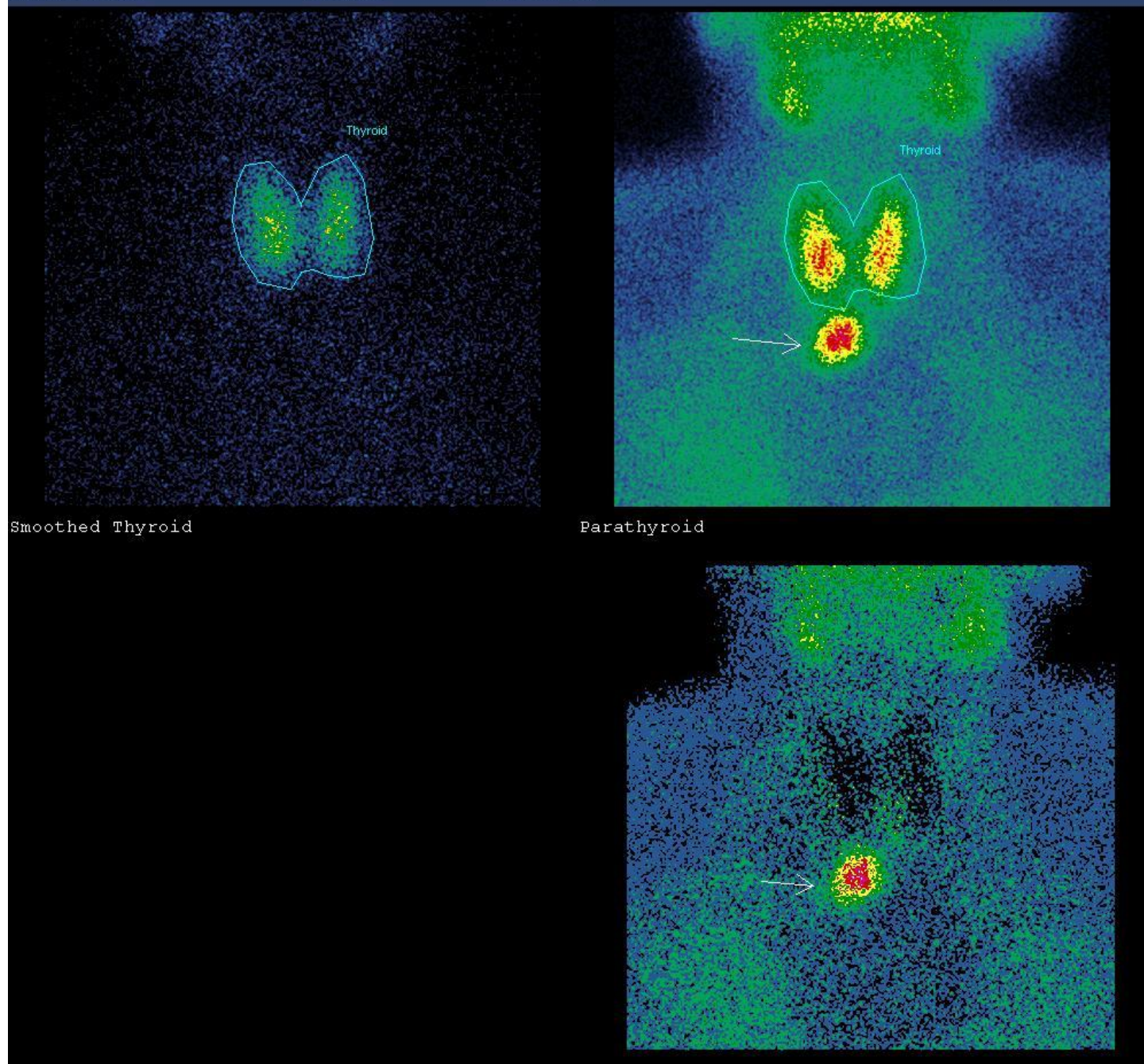


Figure 58 : visualisation de la glande thyroïde et la glande parathyroïde par méthode de soustraction

Cas cliniques N° 3 :

E.S âgé de 59 ans, suivi pour hyperthyroïdie primaire (PTH=128 pg/ml)

Technique :

Acquisition de scintigraphie thyroïdienne à 1 mCi de pertechnétate ^{99m}Tc libre.

Etude en double phase (technique de Wash Out) comportant des images statiques centrées sur le cou et le médiastin, acquises 15 min, 1h et 1h30 après l'injection IV de 20 mCi de MIBI- ^{99m}Tc . La durée de chacune des images est de 10 min.

Résultat :

Scintigraphie thyroïdienne au ^{99m}Tc libre :

- Glande thyroïde en situation anatomique normale, de taille concevable, de contours réguliers et de fixation convenable.
- Absence de nodule scintigraphiquement repérable.

Scintigraphie au MIBI- ^{99m}Tc :

- Les images précoces de 15 min et celles tardives de 1h et 1h30 centrées sur le cou montrent un foyer fixant intensément le MIBI- ^{99m}Tc se projetant en regard du pôle inférieur du lobe thyroïdien gauche, dont le Wash Out est manifestement retardé par rapport au reste du parenchyme thyroïdien fonctionnel.
- L'image de soustraction MIBI- ^{99m}Tc au niveau de la loge thyroïdienne permet de retenir ce petit foyer de rétention pathologique du MIBI- ^{99m}Tc en regard du pôle inférieur du lobe thyroïdien gauche.
- Pas de foyer de concentration pathologique du MIBI- ^{99m}Tc au niveau du reste du cou et du médiastin pouvant faire évoquer du tissu parathyroïdien de localisation ectopique. (Figure 57 et Figure 58).

Pec thérapeutique :

Conclusion :

- Foyer de fixation pathologique du MIBI-99mTc se projetant en regard du pôle inférieur du lobe thyroïdien gauche, correspondant vraisemblablement à un adénome parathyroïdien pathologique à ce niveau.
- Absence d'anomalie scintigraphique en faveur de tissu parathyroïdien pathologique ectopique au niveau cervical bas et/ou médiastinal.

SCINTIGRAPHIE PARATHYROIDIENNE

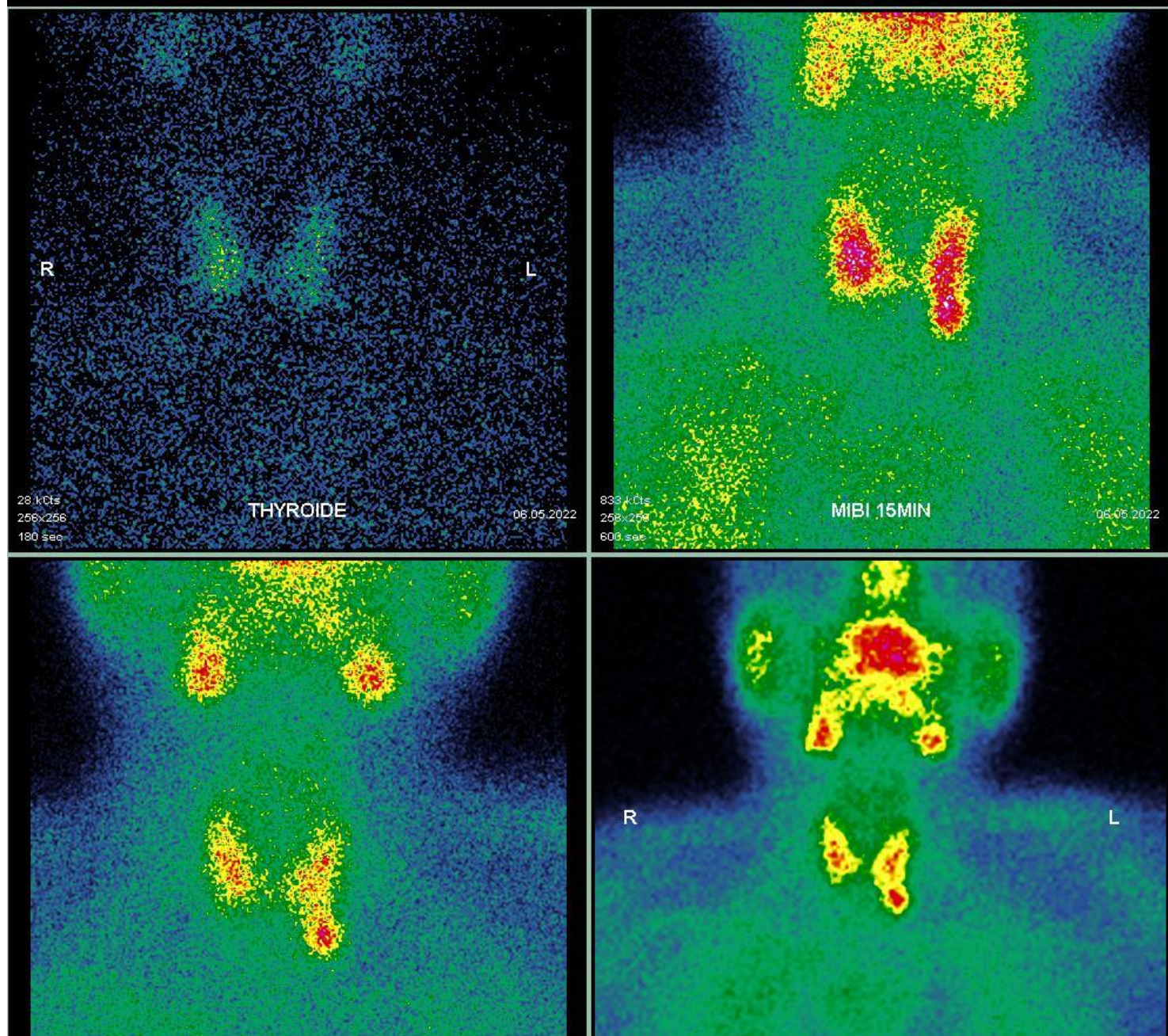


Figure 59 : scintigraphie parathyroïdienne par soustraction montrant une fixation pathologique au niveau du pôle inférieur du lobe thyroïdien gauche

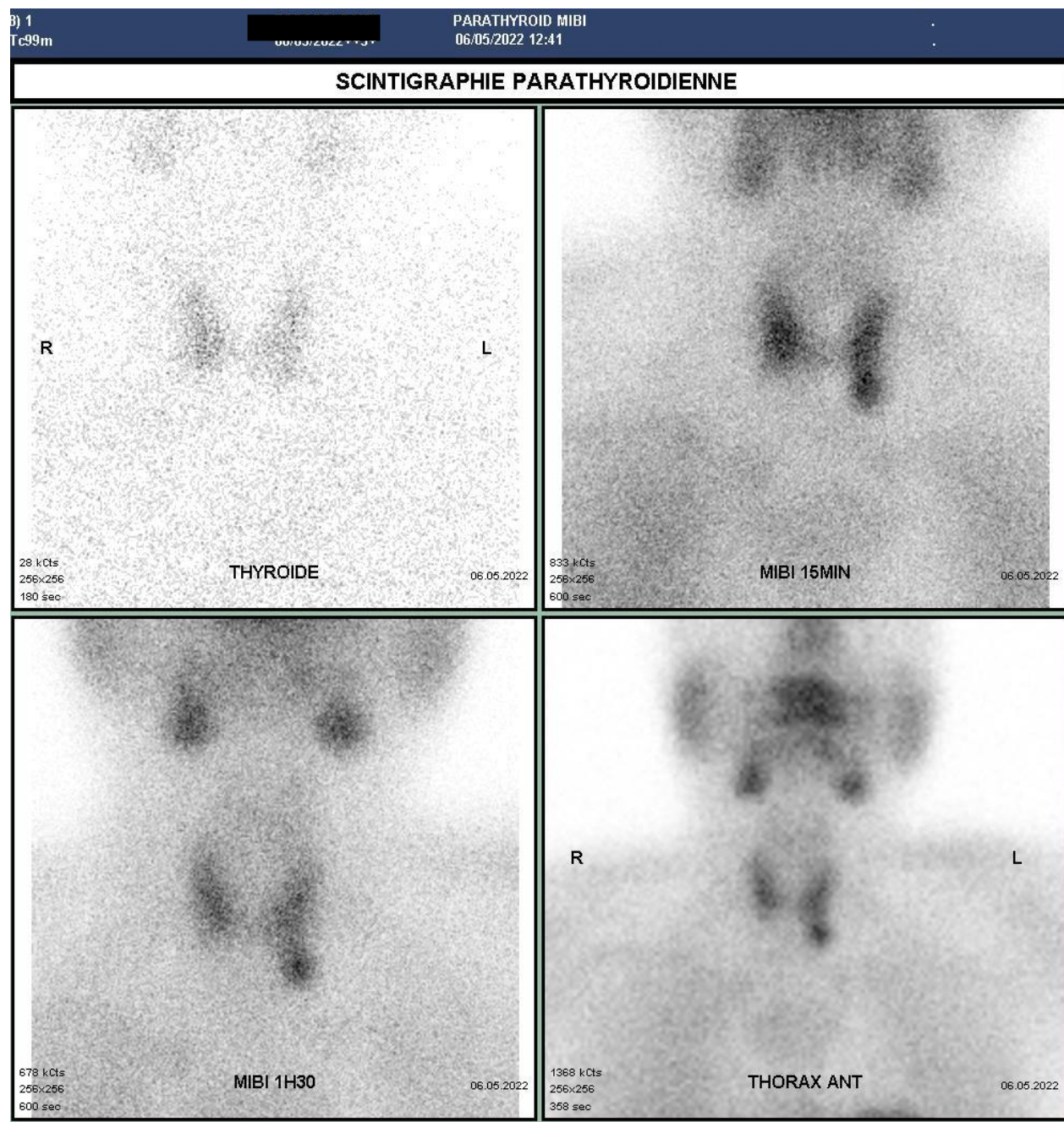


Figure 60 : scintigraphie parathyroïdienne au 99mTc MIBI



RESUME

Titre : Médicaments radiopharmaceutiques dans l'exploration des hyperparathyroïdies

Auteur : Mr Hamza GOURA

Rapporteur : Pr Yassir BOUSLIMAN

Mots clés : Médicaments Radiopharmaceutiques ; Hyperparathyroïdies ; TEP-Scan ; Scintigraphie ;

L'hyperparathyroïdie est une affection endocrinologique qui touche les glandes parathyroïdes, ces glandes sont impliquées essentiellement dans le métabolisme phosphocalcique. Le diagnostic de cette pathologie est clinique, biologique et radiologique, faisant appel aux techniques d'imagerie moléculaire comme la scintigraphie et la tomographie par émission de positons (TEP-SCAN).

Le moteur essentiel de ces techniques radiologiques est le médicament radiopharmaceutique, pour ce qui est d'hyperparathyroïdie, le Sestamibi (^{99m}Tc -Mibi) et la fluorocholine (^{18}F -CH) étant les plus utilisés, ces deux molécules par des propriétés beaucoup plus intéressantes ont pu remplacer leurs prédécesseurs, comme par exemple le Thallium 201 (^{201}Tl).

Ces médicaments sont destinés à être utilisés au sein des services de médecine nucléaire, ils contiennent des radio-isotopes qui émettent des rayons ionisants, couplés à d'autres molécules vectrices pour atteindre les tissus cible, les marquer puis les localiser.

Plusieurs procédés sont utilisés pour produire les médicaments radiopharmaceutiques par exemple dans les cyclotrons médicaux et dans les réacteurs.

Vu leur caractère radioactif, la radioprotection est une règle afin d'éviter l'irradiations inutile.

Les médicaments radiopharmaceutiques sont placés sous la responsabilité du radiopharmacien, la personne jugée compétente à effectuer toutes les opérations sur ces médicaments, depuis le lancement de la commande jusqu'à la gestion des déchets radioactifs, en passant par la gestion du stock et la production.

SUMMARY

Title: Radiopharmaceutical drugs in the exploration of hyperparathyroidism

Author: Mr. Hamza GOURA

Reporter: Pr Yassir BOUSLIMAN

Key words: radiopharmaceutical drugs; Hyperparathyroidism; positron emission tomography (PET-SCAN); scintigraphy.

Hyperparathyroidism is an endocrinological condition that affects the parathyroid glands, are mainly involved in the phosphocalcic metabolism. The diagnosis of this pathology is clinical, biological and radiological, using molecular imaging techniques such as scintigraphy and positron emission tomography (PET-SCAN).

The essential engine of these radiological techniques is the radiopharmaceutical drug, as far as hyperparathyroidism is concerned, Sestamibi (99mTc-Mibi) and fuorocholine (^{18}F -CH) being the most used, these two molecules by much more interesting properties have been able to replace their predecessors, such as Thallium 201 (^{201}Tl).

These drugs are intended for use within nuclear medicine departments, they contain radioisotopes that emit ionizing rays, coupled with other vector molecules to reach the target tissues, mark them and then locate them.

Several processes are used to produce radiopharmaceutical drugs, for example in medical cyclotrons and in reactors.

Given their radioactive nature, radiation protection is a rule in order to avoid unnecessary irradiation.

Radiopharmaceutical medicines are placed under the responsibility of the radiopharmaceutical specialist, the person deemed competent to carry out all operations on these medicines, from the launch of the order to the management of radioactive waste, including stock management and production.

ملخص

العنوان: الأدوية المشعة في الكشف عن فرط نشاط الغدة الجار درقية

المؤلف: السيد حمزة كورة

المقرر: الأستاذ ياسر بوسليمان

الكلمات الأساسية: الأدوية المشعة؛ فرط نشاط الغدة الجار درقية؛ التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني؛ التصوير الومضي.

فرط نشاط الغدة الجار درقية هو حالة تهم الغدد الصماء تؤثر على الغدد الجار درقية ، تشارك بشكل أساسي في التمثيل الغذائي للفسفور والكالسيوم. تشخيص هذا المرض سريري وبيولوجي وإشعاعي، باستخدام تقنيات التصوير الجزيئي مثل التصوير الومضاني والتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني.

أساس هذه التقنيات الإشعاعية هو الدواء الصيدلاني الإشعاعي، في ما يتعلق بفرط نشاط الغدة الجار درقية، التكنيشوم بالسيستامبي (99mTc-Mibi) و فليور-كولين $^{18}\text{F-CH}$ هما الأكثر استخداماً، وقد تمكن هذان الجزيئان من خلال خصائص أكثر إثارة للاهتمام من استبدال أسلافهما، مثل الثاليوم 201.

هذه الأدوية مخصصة للاستخدام داخل أقسام الطب النووي، فهي تحتوي على نظائر مشعة تنبعث منها أشعة مؤينة، إلى جانب جزيئات ناقلات أخرى للوصول إلى الأنسجة المستهدفة، ووضع علامة عليها ثم تحديد موقعها.

تستخدم العديد من العمليات لإنتاج الأدوية الصيدلانية الإشعاعية، على سبيل المثال في السيكلوترونات الطبية والمفاعلات.

نظراً لطبيعتها المشعة، فإن الحماية من الإشعاع هي قاعدة لتجنب التعرض للإشعاع الغير ضروري.

توضع الأدوية الصيدلانية الإشعاعية تحت مسؤولية صيدلاني أخصائي في الأدوية الإشعاعية، وهو الشخص الذي يعتبر مؤهلاً لتنفيذ جميع العمليات على هذه الأدوية، من إطلاق طلب العروض إلى إدارة النفايات المشعة، بما في ذلك إدارة المخزون والإنتاج.



- [1] Mazon JJ. La découverte de la radioactivité. Cancer/Radiothérapie. 1 janv 1999;3(1):5.
- [2] L'imagerie nucléaire - Regards sur l'histoire de l'imagerie médicale - Dossiers - Ressources en ligne - Chercher, trouver - Bibliothèque - Lieux ressources - Au programme - Cité des sciences et de l'industrie [Internet]. [cité 19 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cite-sciences.fr/fr/au-programme/lieux-ressources/bibliotheque/chercher-trouver/ressources-en-ligne/dossiers/regards-sur-lhistoire-de-limagerie-medicale/limagerie-nucleaire>
- [3] Brugarolas P, Comstock J, Dick DW, Ellmer T, Engle JW, Lapi SE, et al. Fifty Years of Radiopharmaceuticals. :6.
- [4] Histoire de la Médecine Nucléaire, la radioactivité pour le médical [Internet]. Association de Polytech Lyon des Eleves Ingénieurs en Biomédical. 2018 [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: <https://apleb.fr/histoire-de-la-sante-et-ses-principales-techniques/histoire-de-la-medecine-nucleaire/>
- [5] II. L'histoire de la Médecine nucléaire - La santé et le nucléaire [Internet]. [cité 19 oct 2022]. Disponible sur: <https://sites.google.com/site/lasanteetlenucleaire/home/ii-l-histoire-de-la-medecine-nucleaire/ii-l-histoire-de-la-medecine-nucleaire>
- [6] Aupée O, Rizzo-Padoin N, Le Garlantezec P, Bohand X, Foehrenbach H, Laroche P. Aspects pratiques de radioprotection en radiopharmacie. Arch Mal Prof Environ. sept 2009;70(4):385-94.
- [7] Castagnet X, Mantzarides M, Laroche P, Foehrenbach H. Radioprotection du personnel dans un service de médecine nucléaire. Arch Mal Prof Environ. 1 déc 2007;68(5):555-65.
- [8] Desuzinges D. les radiopharmaceutiques et la radiopharmacie : aspects réglementaires et techniques. :56.
- [9] Radiopharmacie [Internet]. Arronax Nantes. [cité 12 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.arronax-nantes.fr/chimie-et-radiopharmacie/thematique/radiopharmacie/>

- [10]** Énergie et réaction nucléaire : cours 1re S - Physique-chimie [Internet]. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.schoolmouv.fr/cours/energie-et-reaction-nucleaire/fiche-de-cours>
- [11]** Définition : Atome | SchoolMouv [Internet]. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.schoolmouv.fr/definitions/atome/definition>
- [12]** II. Loi de décroissance radioactive. Désintégration - Claude Giménès [Internet]. [cité 12 oct 2022]. Disponible sur: <https://claud-gimenes.fr/physique/physiques-atomique-moleculaire-et-nucleaire/physique-nucleaire/-ii-loi-de-decroissance-radioactive-desintegration>
- [13]** I. Atome et radioactivité. Premiers éléments et principes de base - Claude Giménès [Internet]. [cité 12 oct 2022]. Disponible sur: https://claud-gimenes.fr/physique/physiques-atomique-moleculaire-et-nucleaire/physique-nucleaire/-i-atome-et-radioactivite-premiers-elements-et-principes-de-base#chapter_3
- [14]** loi n° 17-04 (fr).pdf [Internet]. [cité 17 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.sante.gov.ma/Reglementation/TARIFICATION/loi%20n%C2%B0%2017-04%20\(fr\).pdf](https://www.sante.gov.ma/Reglementation/TARIFICATION/loi%20n%C2%B0%2017-04%20(fr).pdf)
- [15]** GUILLEMAIN_Diaporama_Radiopharmaceutique_Acad_Pharm2.pdf [Internet]. [cité 21 oct 2022]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/GUILLEMAIN_Diaporama_Radiopharmaceutique_Acad_Pharm2.pdf
- [16]** Résumé des Caractéristiques du Produit generateur TC [Internet]. [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0330845.htm>
- [17]** Accueil [Internet]. laradioactivité.com. [cité 18 déc 2022]. Disponible sur: <https://laradioactivitefr.gatsbyjs.io/>
- [18]** Elhormaoui M. Les radiopharmaceutiques :de la production à l'injection aux patients :exemple du 18 FDG. 2014.

- [19]** Masson E. Les médicaments radiopharmaceutiques [Internet]. EM-Consulte. [cité 18 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/206769/les-medicaments-radiopharmaceutiques>
- [20]** Wastiel C, Kosinski N. Quality control of radiopharmaceutical products by liquid chromatography HPLC (in French). *Analisis*. mars 1998;26(2):18-21.
- [21]** CNESTEN [Internet]. [cité 18 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.cnesten.org.ma/pre.php>
- [22]** Leslibraires.fr. BIOPHYSIQUE (3EME EDITION) - Thierry Petitclerc, André Aurengo - Lavoisier [Internet]. [cité 25 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.leslibraires.fr/livre/148843-biophysique-3eme-edition--thierry-petitclerc-andre-aurengo-lavoisier>
- [23]** Accueil - laradioactivité.com [Internet]. [cité 25 déc 2022]. Disponible sur: <https://laradioactivite.com/>
- [24]** Guillou A. Synthèse et coordination de triazacyclononanes et de dérivés bifonctionnels : vers des applications en imageries médicales. 2018.
- [25]** Bounqab Z. LES BPF APPLIQUEES AUX RADIOPHARMACEUTIQUES : EXEMPLE DE CHECK-LIST AUDIT INTERNE BPF. 2022 [cité 30 oct 2022]; Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/19938>
- [26]** 9782294739828-radioprotection-milieu-medical.pdf [Internet]. [cité 2 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.unitheque.com/UploadFile/DocumentPDF/R/A/9782294739828-radioprotection-milieu-medical.pdf>
- [27]** Biophysique - André Aurengo, Thierry Petitclerc, Francois Gremy - Medecine Sciences Publications - Grand format - Le Hall du Livre NANCY [Internet]. [cité 2 janv 2023]. Disponible sur: <https://halldulivre.com/livre/9782257125941-biophysique-andre-aurengo-thierry-petitclerc-francois-gremy/>

- [28] Interaction des rayonnements ionisants avec la matière | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 28 déc 2022]. Disponible sur:
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/B9782294739828000025?token=A791C8B713DB68E867BF58B5567DD8B0CB46D3565AE1B02B8CC1024E61338006AECEEDDDDA13C548E99CB33B81767103&originRegion=eu-west-1&originCreation=20221228121707>
- [29] circuit_du_medicament_radiopharmaceutique.pdf [Internet]. [cité 21 oct 2022]. Disponible sur:
https://www.smno.fr/IMG/pdf/circuit_du_medicament_radiopharmaceutique.pdf
- [30] Dahir n° 1-85-98 (11 rebia I 1407) portant promulgation de la loi n° 17-83 portant création du Centre national de l'énergie, des sciences et des techniques nucléaires (Bulletin Officiel 4 mars 1987). :6.
- [31] CNESTEN présentation [Internet]. [cité 19 juill 2022]. Disponible sur:
<https://www.cnesten.org.ma/cnesten.php>
- [32] 142.12_fr.pdf [Internet]. [cité 19 juill 2022]. Disponible sur:
http://www.sgg.gov.ma/portals/0/AvantProjet/90/142.12_fr.pdf
- [33] Accueil - Agence Marocaine de Sûreté et de Sécurité Nucléaires et Radiologiques [Internet]. AMSSNuR. [cité 19 oct 2022]. Disponible sur: <https://amssnur.org.ma/>
- [34] QUI SOMMES-NOUS [Internet]. [cité 19 oct 2022]. Disponible sur:
<https://cnrp.ma/qui-sommes-nous/>
- [35] Agence internationale de l'énergie atomique | L'atome pour la paix et le développement [Internet]. [cité 19 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.iaea.org/fr>
- [36] [No title found]. Res J Life Sci Bioinforma Pharm Chem Sci. 4(3).
- [37] Masson E. Assurance qualité du circuit des médicaments radiopharmaceutiques du service de médecine nucléaire de l'hôpital Ibn Sina de Rabat [Internet]. EM-Consulte. [cité 26 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/763187/assurance-qualite-du-circuit-des-medicaments-radio>

- [38] Chemlal L. ETUDE DE LA FIXATION AUX PROTEINES PLASMATIQUES DU 99MTC-DTPA: PRODUIT RADIOPHARMACEUTIQUE UTILISE EN SCINTIGRAPHIE RENALE. 2019 [cité 26 déc 2022]; Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/17747>
- [39] Préparation Et Contrôle De Qualité Des Médicaments Radiopharmaceutiques De 99 Tc. [Internet]. [cité 28 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.theses-algerie.com/2645847322560824/memoire-de-master/universite-abderrahmane-mira--bejaia/pr%C3%A9paration-et-contr%C3%B4le-de-qualit%C3%A9-des-m%C3%A9dicaments-radiopharmaceutiques-de-99-tc->
- [40] Ibrahim MSI. Présenté et soutenu publiquement le : 14/07/2022 Par :
- [41] Ibrahim MSI. Présenté et soutenu publiquement le : 14/07/2022 Par :
- [42] Mustapha DB. Préparation Et Contrôle De Qualité Des Médicaments Radiopharmaceutiques de Tc 99m.
- [43] Martin T. Création et utilisation de la `` radiopharmacie des erreurs ’ ’ au service de la qualité.
- [44] ASN. Chapitre 03 - La réglementation nucléaire - Recherche Google [Internet]. 2016 [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=Chapitre+03+-+La+r%C3%A9glementation+nuc%C3%A9aire&sxsrf=ALiCzsYk1kbYxzEzha6tD2_2rmePjI2i4w%3A1667243040517&ei=IBxgY_qBH6-J9u8P7OicsAU&ved=0ahUKEwj6kbyplIv7AhWvhP0HHWw0B1YQ4dUDCA8&uact=5&oeq=Chapitre+03+-+La+r%C3%A9glementation+nuc%C3%A9aire&gs_lcp=Cgxnd3Mtd2l6LXNlcnAQAzIFCC EQoAE6CAgAEKIEELADOgoIABAEKIEELADOggIIRAWEB4QHToFCAAQog Q6BwgAEB4QogQ6BAghEBU6BwghEKABEA pKBAhBGAFKBAhGGABQvQV YtSdgxChoAXAAeACAAXmIAe8LkgEEMC4xNJgBAKABAcgBBMABAQ&scLie nt=gws-wiz-serp

- [45] Règlement de transport des matières radioactives | AIEA [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.iaea.org/fr/publications/13492/reglement-de-transport-des-matieres-radioactives>
- [46] Sillières A. Nucléaire : “Sur l’A7, il est fréquent de croiser des convois de matières radioactives” [Internet]. Le Lanceur. 2017 [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.l lanceur.fr/nucleaire-sur-la7-il-est-frequent-de-croiser-des-convois-de-matieres-radioactives/>
- [47] Faraj PA, Berbich PA, Lazrak PB, Chkili PT, Alaoui PMT, Belmahi PA. UNIVERSITE MOHAMMED V FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT. :195.
- [48] Diplôme d’études spécialisées complémentaires en radiopharmacie et radiobiologie [Internet]. INSTN. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://instn.cea.fr/formation/diplome-detudes-specialisees-complementaires-en-radiopharmacie-et-radiobiologie/>
- [49] Radiopharmacien - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Le-metier-du-pharmacien/Fiches-metiers/Etablissements-de-sante/Radiopharmacien>
- [50] The Global Family Planning Visibility and Analytics Network (GFPVAN) [Internet]. [cité 20 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.rhsupplies.org/gfpvan/about.html>
- [51] Bedouch P, Baudrant M, Detavernier M, Rey C, Brudieu É, Foroni L, et al. La sécurisation du circuit du médicament dans les établissements de santé : données actuelles et expérience du centre hospitalier universitaire de Grenoble. Ann Pharm Fr. 31 janv 2009;67.

- [52] Le_circuit_du_medicament_a_l_hopital_-_Rapport_IGAS_mai_2011_-_publie_novembre_2011.pdf [Internet]. [cité 2 janv 2023]. Disponible sur: https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Le_circuit_du_medicament_a_l_hopital_-_Rapport_IGAS_mai_2011_-_publie_novembre_2011.pdf
- [53] Timc-Imag L, Allenet PB. Proposition d'un modèle de circuit du médicament dans les hôpitaux publics de Madagascar. 2017;387.
- [54] Points clés du circuit du médicament radiopharmaceutique au regard des spécificités liées à la radiothérapie interne et à la recherche biomédicale | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 21 nov 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0928125817300189?token=A2B157AE583FA4030B342849D572C78E2BBE1AE9DF30123B4FF78883161091409A4316953377A18B5D192733D7120A23&originRegion=eu-west-1&originCreation=20221121125012>
- [55] Comment for EANM website & vEANM Newsletter: :2.
- [56] Todde S, Windhorst AD, Behe M, Bormans G, Decristoforo C, Faivre-Chauvet A, et al. EANM guideline for the preparation of an Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD). Eur J Nucl Med Mol Imaging. 1 nov 2014;41(11):2175-85.
- [57] Verbruggen A, Coenen HH, Deverre JR, Guilloteau D, Langstrom B, Salvadori PA, et al. Guideline to regulations for radiopharmaceuticals in early phase clinical trials in the EU. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 1 nov 2008;35(11):2144-51.
- [58] Masson E. Exploration lymphoscintigraphique dans la maladie lymphatique des membres [Internet]. EM-Consulte. [cité 10 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/274585/exploration-lymphoscintigraphique-dans-la-maladie->
- [59] Guedj E. Imagerie scintigraphique de la démence : technique d'acquisition. Médecine Nucl. 1 juin 2007;31(6):302-3.

- [60]** Hapdey S, Gardin I, Salles A, Rousselière F, Edet-Sanson A, Véra P. Imagerie hybride : principe, dosimétrie et contrôle de qualité. *Médecine Nucl.* 1 mai 2009;33(5):285-9.
- [61]** Scintigraphie - Sujets spéciaux [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 28 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/sujets-sp%C3%A9ciaux/principes-d-imagerie-radiologique/scintigraphie>
- [62]** scintigraphic_metastatic_whole_body_high_fr.jpg (614×1000) [Internet]. [cité 28 févr 2023]. Disponible sur: https://www.msmanuals.com/-/media/manual/professional/images/s/c/i/scintigraphic_metastatic_whole_body_high_fr.jpg?thn=0&sc_lang=fr
- [63]** P0492012.pdf [Internet]. [cité 3 janv 2023]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/1852/P0492012.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [64]** Orvin K, Goldberg E, Bernstine H, Groshar D, Sagie A, Kornowski R, et al. The role of FDG-PET/CT imaging in early detection of extra-cardiac complications of infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect.* 1 janv 2015;21(1):69-76.
- [65]** ten Hove D, Slart RHJA, Sinha B, Glaudemans AWJM, Budde RPJ. 18F-FDG PET/CT in Infective Endocarditis: Indications and Approaches for Standardization. *Curr Cardiol Rep.* 7 août 2021;23(9):130.
- [66]** te_1605_web.pdf [Internet]. [cité 1 mars 2023]. Disponible sur: https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/te_1605_web.pdf
- [67]** Kostakoglu L, Cheson BD. Current role of FDG PET/CT in lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* mai 2014;41(5):1004-27.

- [68]** Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Kaji Y, Fukasawa I, Inaba N, et al. Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: comparison with enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. oct 2008;35(10):1912-20.
- [69]** Thrall MM, DeLoia JA, Gallion H, Avril N. Clinical use of combined positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. avr 2007;105(1):17-22.
- [70]** Takekuma M, Maeda M, Ozawa T, Yasumi K, Torizuka T. Positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxyglucose for the detection of recurrent ovarian cancer. *Int J Clin Oncol*. juin 2005;10(3):177-81.
- [71]** Groheux D, Espié M, Giacchetti S, Hindié E. Performance of FDG PET/CT in the clinical management of breast cancer. *Radiology*. févr 2013;266(2):388-405.
- [72]** American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. nov 2009;19(11):1167-214.
- [73]** Shields T. La TEP-TDM à la fluorocholine dans le bilan d'hyperparathyroïdie primaire: expérience amiénoise.
- [74]** CNESTEN liste des produits [Internet]. [cité 15 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.cnesten.org.ma/srp.php>
- [75]** Législation marocaine | Radioprotection Maroc [Internet]. [cité 3 janv 2023]. Disponible sur: <http://m2c-radioprotection.com/legislation-marocaine/>
- [76]** L'AID, Atomique É. Règlement de transport des matières radioactives. Règlem Transp Matières Radioact [Internet]. 2019 [cité 30 janv 2023]; Disponible sur: <https://www.iaea.org/fr/publications/13492/reglement-de-transport-des-matieres-radioactives>

- [77]** CR Series - Conteneur de déchets radioactifs by Comecer | MedicalExpo [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur:
<https://www.medicalexpo.fr/prod/comecer/product-104316-708695.html>
- [78]** MA_Law_Waste.pdf [Internet]. [cité 15 juill 2022]. Disponible sur:
http://www.vertic.org/media/National%20Legislation/Morocco/MA_Law_Waste.pdf
- [79]** 1-99-126.pdf [Internet]. [cité 15 juill 2022]. Disponible sur:
<https://www.sante.gov.ma/Reglementation/GESTIONETELIMINATIONDESDECHETS/1-99-126.pdf>
- [80]** 2-09-139.pdf [Internet]. [cité 15 juill 2022]. Disponible sur:
<https://www.sante.gov.ma/Reglementation/GESTIONETELIMINATIONDESDECHETS/2-09-139.pdf>
- [81]** Les médicaments radiopharmaceutiques | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 11 oct 2022]. Disponible sur:
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1769734405700561?token=F05803CA1FD95B282951CF8D79A1B36CEB8A4E444914A4D0EAEF2538222307874487C73E09B84BADD439963C006761EA&originRegion=eu-west-1&originCreation=20221011092017>
- [82]** Résumé des Caractéristiques du Produit 99m Tc-MIBI [Internet]. [cité 18 nov 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0264739.htm>
- [83]** Résumé des Caractéristiques du Produit 18 F [Internet]. [cité 18 nov 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0276436.htm>
- [84]** Kumar R, Kalaiselvan V, Kumar R, Verma R, Singh GN. Pharmacovigilance in radiopharmaceuticals. Indian J Nucl Med IJNM Off J Soc Nucl Med India. 2016;31(2):89-92.
- [85]** Bonnichon Ph. Histoire de la chirurgie des glandes parathyroïdes. J Chir (Paris). 1 mars 2006;143(2):88-92.

- [86]** Chapitre 10 - Zone de recherche des parathyroïdes | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 13 juill 2022]. Disponible sur:
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/B9782294772207000107?token=33463FCBAE832F88FE38B9F8DDA557025DBFDE92396318A605F96998A5666A4666F7E8856B17D854E71975DC5DF305BA&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220713194058>
- [87]** les-glandes-parathyroide.pdf [Internet]. [cité 15 juill 2022]. Disponible sur:
<http://anatomie-fmpm.uca.ma/wp-content/uploads/2022/02/les-glandes-parathyroide.pdf>
- [88]** Thyroid And Parathyroid Glands Anatomy Stock Vector - Illustration of neck, organ: 221158452 [Internet]. [cité 25 déc 2022]. Disponible sur:
<https://www.dreamstime.com/thyroid-parathyroid-glands-anatomy-vector-illustration-image221158452>
- [89]** Larousse É. glande parathyroïde - LAROUSSE [Internet]. [cité 29 oct 2022]. Disponible sur:
https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/glande_parathyro%C3%AFde/15173
- [90]** Normal Histology [Internet]. [cité 29 oct 2022]. Disponible sur:
<https://webpath.med.utah.edu/HISTHTML/NORMAL/NORM039.html>
- [91]** PubChem. Parathyroid hormone (8-34) [Internet]. [cité 29 oct 2022]. Disponible sur:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16131007>
- [92]** Goltzman D. Physiology of Parathyroid Hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1 déc 2018;47(4):743-58.
- [93]** Song L. Chapter One - Calcium and Bone Metabolism Indices. In: Makowski GS, éditeur. *Advances in Clinical Chemistry* [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 18 juill 2022]. p. 1-46. Disponible sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065242317300471>

- [94] Cohen-Solal M. La régulation du phosphore, une histoire de plus en plus complexe. :2.
- [95] Os et hyperparathyroïdie primaire | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 14 juill 2022]. Disponible sur:
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1169833021000168?token=C69778E6F64D6BF42935D48617E701941AE3B73F2D63C325F9E4F8159766CF4C02D7B35A2A28F7304DB6172FA7CA0B37&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220714104733>
- [96] Hyperparathyroïdie - Troubles endocriniens et métaboliques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 16 juill 2022]. Disponible sur:
<https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/troubles-parathyro%C3%AFdiens/hyperparathyro%C3%AFdie>
- [97] Taniegra ED. Hyperparathyroidism. Am Fam Physician. 15 janv 2004;69(2):333-9.
- [98] Brown EM. Familial hypocalciuric hypercalcemia and other disorders with resistance to extracellular calcium. Endocrinol Metab Clin North Am. sept 2000;29(3):503-22.
- [99] Brown EM. FAMILIAL HYPOCALCIURIC HYPERCALCEMIA AND OTHER DISORDERS WITH RESISTANCE TO EXTRACELLULAR CALCIUM. Endocrinol Metab Clin North Am. 1 sept 2000;29(3):503-22.
- [100] these100-21.pdf [Internet]. [cité 5 nov 2022]. Disponible sur:
<http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2021/these100-21.pdf>
- [101] Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg. mars 2005;132(3):359-72.
- [102] Felger EA, Kandil E. Primary hyperparathyroidism. Otolaryngol Clin North Am. avr 2010;43(2):417-32, x.

- [103]** Schnatz PF, Curry SL. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: evidence-based management. *Obstet Gynecol Surv.* juin 2002;57(6):365-76.
- [104]** Dochez V, Ducarme G. Primary hyperparathyroidism during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 1 févr 2015;291(2):259-63.
- [105]** Alharbi BA, Alqahtani MA, Hmoud M, Alhejaili EA, Badros R. Preeclampsia: A Possible Complication of Primary Hyperparathyroidism. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2 juin 2016;2016:e7501263.
- [106]** Wei JP, Burke GJ, Mansberger Jr. AR. Prospective evaluation of the efficacy of technetium 99m sestamibi and iodine 123 radionuclide imaging of abnormal parathyroid glands. *Surgery.* 1992;112(6):1111-7.
- [107]** Hyperparathyroidism in pregnancy and 99mTc-MIBI scintigraphy | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 18 nov 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1879729619300997?token=F2EF755CAF0F7018786387DC958D84F52F868A6AB3B004A9DA7F7A8A5E2566E9A2B6195B96985F0A2B4016C8187903B9&originRegion=eu-west-1&originCreation=20221118113916>
- [108]** Russell JR, Stabin MG, Sparks RB. Placental transfer of radiopharmaceuticals and dosimetry in pregnancy. *Health Phys.* nov 1997;73(5):747-55.
- [109]** Russell JR, Stabin MG, Sparks RB, Watson E. Radiation absorbed dose to the embryo/fetus from radiopharmaceuticals. *Health Phys.* nov 1997;73(5):756-69.
- [110]** Allerheiligen DA, Schoeber J, Houston RE, Mohl VK, Wildman KM. Hyperparathyroidism. *Am Fam Physician.* 15 avr 1998;57(8):1795-802, 1807-8.
- [111]** Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, Levine D, éditeurs. *Diagnostic ultrasound* [Internet]. Fourth edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Mosby; 2011 [cité 17 déc 2022]. 1 p. (ClinicalKey). Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C2009157325X>

- [112]** American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Radiology, Society for Pediatric Radiology, Society of Radiologists in Ultrasound. AIUM practice guideline for the performance of a thyroid and parathyroid ultrasound examination. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* juill 2013;32(7):1319-29.
- [113]** Nuclear Medicine: Fourth Edition — Johns Hopkins University [Internet]. [cité 17 déc 2022]. Disponible sur: <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/nuclear-medicine-fourth-edition-4>
- [114]** Reading CC, Charboneau JW, James EM, Karsell PR, Purnell DC, Grant CS, et al. High-resolution parathyroid sonography. *AJR Am J Roentgenol.* sept 1982;139(3):539-46.
- [115]** Nieciecki M, Cacko M, Królicki L. The role of ultrasound and nuclear medicine methods in the preoperative diagnostics of primary hyperparathyroidism. *J Ultrason.* déc 2015;15(63):398-409.
- [116]** Richard B. Hyperparathyroïdie primaire : échographie et scintigraphie. *J Radiol.* mars 2009;90(3):397-406.
- [117]** Delorme S, Hoffner S. Diagnostik des Hyperparathyreoidismus. *Radiol.* 1 avr 2003;43(4):275-83.
- [118]** Kunstman JW, Kirsch JD, Mahajan A, Udelsman R. Clinical review: Parathyroid localization and implications for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2013;98(3):902-12.
- [119]** Mc S, D P, M M, Dj T. Improved localization of sestamibi imaging at high-volume centers. *The Laryngoscope* [Internet]. janv 2013 [cité 16 déc 2022];123(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23007465/>
- [120]** Philippon M, Guerin C, Taieb D, Vaillant J, Morange I, Brue T, et al. Bilateral neck exploration in patients with primary hyperparathyroidism and discordant imaging results: a single-centre study. *Eur J Endocrinol.* mai 2014;170(5):719-25.

- [121] Hassler S, Ben-Sellem D, Hubele F, Constantinesco A, Goetz C. Dual-isotope ^{99m}Tc-MIBI/¹²³I parathyroid scintigraphy in primary hyperparathyroidism: comparison of subtraction SPECT/CT and pinhole planar scan. *Clin Nucl Med.* janv 2014;39(1):32-6.
- [122] Pata G, Casella C, Besuzio S, Mittempergher F, Salerni B. Clinical appraisal of ^{99m}technetium-sestamibi SPECT/CT compared to conventional SPECT in patients with primary hyperparathyroidism and concomitant nodular goiter. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* oct 2010;20(10):1121-7.
- [123] Hindié E, Ugur O, Fuster D, O'Doherty M, Grassetto G, Ureña P, et al. 2009 EANM parathyroid guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* juill 2009;36(7):1201-16.
- [124] Yang J, Hao R, Yuan L, Li C, Yan J, Zhen L. Value of dual-phase (^{99m}Tc-sestamibi scintigraphy with neck and thoracic SPECT/CT in secondary hyperparathyroidism. *AJR Am J Roentgenol.* janv 2014;202(1):180-4.
- [125] Taïeb D, Ureña-Torres P, Zanotti-Fregonara P, Rubello D, Ferretti A, Henter I, et al. Parathyroid Scintigraphy in Renal Hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med.* août 2013;38(8):630-5.
- [126] Jones BA, Lindeman B, Chen H. Are Tc-99m-Sestamibi Scans in Patients With Secondary Hyperparathyroidism and Renal Failure Needed? *J Surg Res.* nov 2019;243:380-3.
- [127] Torregrosa JV, Félez I, Fuster D. Usefulness of imaging techniques in secondary hyperparathyroidism. *Nefrol Engl Ed.* 1 mars 2010;30(2):158-67.
- [128] Beheshti M, Hehenwarter L, Paymani Z, Rendl G, Imamovic L, Rettenbacher R, et al. ¹⁸F-Fluorocholine PET/CT in the assessment of primary hyperparathyroidism compared with ^{99m}Tc-MIBI or ^{99m}Tc-tetrofosmin SPECT/CT: a prospective dual-centre study in 100 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* sept 2018;45(10):1762-71.

- [129]** Quak E, Blanchard D, Houdu B, Le Roux Y, Ciappuccini R, Lireux B, et al. F18-choline PET/CT guided surgery in primary hyperparathyroidism when ultrasound and MIBI SPECT/CT are negative or inconclusive: the APACH1 study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* avr 2018;45(4):658-66.
- [130]** Treglia G, Piccardo A, Imperiale A, Strobel K, Kaufmann PA, Prior JO, et al. Diagnostic performance of choline PET for detection of hyperfunctioning parathyroid glands in hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* mars 2019;46(3):751-65.
- [131]** Duan K, Gomez Hernandez K, Mete O. Clinicopathological correlates of hyperparathyroidism. *J Clin Pathol.* oct 2015;68(10):771-87.
- [132]** Kettle AG, O'Doherty MJ. Parathyroid imaging: how good is it and how should it be done? *Semin Nucl Med.* juill 2006;36(3):206-11.
- [133]** Palestro CJ, Tomas MB, Tronco GG. Radionuclide imaging of the parathyroid glands. *Semin Nucl Med.* oct 2005;35(4):266-76.
- [134]** Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, Gao P, Cantor T, Forette F, et al. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2001;86(7):3086-90.
- [135]** Souberbielle JC, Lawson-Body E, Hammadi B, Sarfati E, Kahan A, Cormier C. The use in clinical practice of parathyroid hormone normative values established in vitamin D-sufficient subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2003;88(8):3501-4.
- [136]** Maruani G, Hertig A, Paillard M, Houillier P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2003;88(10):4641-8.
- [137]** Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2007;92(8):3001-5.

- [138] Glendenning P, Gutteridge DH, Retallack RW, Stuckey BG, Kermode DG, Kent GN. High prevalence of normal total calcium and intact PTH in 60 patients with proven primary hyperparathyroidism: a challenge to current diagnostic criteria. *Aust N Z J Med.* avr 1998;28(2):173-8.
- [139] RR135 (1).pdf.
- [140] 85-11.pdf [Internet]. [cité 29 janv 2023]. Disponible sur: https://cdim.fmp-usmba.ac.ma/mediatheque/e_theses/85-11.pdf
- [141] kolsi N, Jellali S, Koubaa J. Le carcinome parathyroïdien: à propos d'un cas et revue de la littérature. *Pan Afr Med J.* 5 juin 2017;27:85.
- [142] Fyfe ST, Hoover LA, Zuckerbraun L, Goodman MD. Parathyroid carcinoma: clinical presentation and treatment. *Am J Otolaryngol.* 1990;11(4):268-73.
- [143] DeLellis RA. Parathyroid carcinoma: an overview. *Adv Anat Pathol.* mars 2005;12(2):53-61.
- [144] Post [Internet]. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/correspondances-mhdm/aspects-diagnostiques-prise-charge-therapeutique-actuelle-hyperparathyroidie-primaire-fin>
- [145] Kameyama K, Takami H. Proposal for the histological classification of parathyroid carcinoma. *Endocr Pathol.* 2005;16(1):49-52.
- [146] Masson E. Chirurgie des glandes parathyroïdes [Internet]. EM-Consulte. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/55621/chirurgie-des-glandes-parathyroides>
- [147] Yann C. Haute Autorité de santé. 2015;64.
- [148] chevalier.n@chu-nice.fr. Item 266 – UE 8 – Hypercalcémie [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2020 [cité 10 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.s fendocrino.org/item-266-ue-8-hypercalcemie/>

- [149]** Hypercalcémie | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 10 mars 2023]. Disponible sur:
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/B9782294747489000695?token=BD5519A4205657CE13758B634A16AA0EF0B94C3981618652F70B0C2212E4C91AE7CD34550FDFF85A7E0EC729554A7EF6&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230310154458>
- [150]** Lerolle N, Demiselle J, Asfar P, Mercat A. 40 - Hypercalcémie. In: Lerolle N, Demiselle J, Asfar P, Mercat A, éditeurs. Petit Manuel de Survie en Medecine Intensive-Reanimation : 80 Procedures en Poche [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2017 [cité 9 mars 2023]. p. 118-9. Disponible sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294753657000405>
- [151]** Hyperparathyroïdie - Troubles endocriniens et métaboliques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 26 janv 2023]. Disponible sur:
<https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/troubles-parathyro%C3%AFdiens/hyperparathyro%C3%AFdie>
- [152]** LHcheM. English: Structure of Technetium sestamibi [Internet]. 2013 [cité 16 déc 2022]. Disponible sur:
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Structure_of_Technetium_sestamibi.png
- [153]** guideline-core-summary-product-characteristics-package-leaflet-technetium-99mtc-sestamibi_en.pdf [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Disponible sur:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-summary-product-characteristics-package-leaflet-technetium-99mtc-sestamibi_en.pdf
- [154]** Artus PJC. Comité des experts et personnalités associés.
- [155]** Résumé des Caractéristiques du Produit RCP, SESTA-MIBI [Internet]. [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0235983.htm>

- [156]** Dossier du CNHIM Volume 26 N° 4-5, Novembre-Décembre 2005 Médicaments pharmaceutiques : utilisation pratique - - 2e édition - Marie-Caroline Husson [Internet]. [cité 30 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.decitre.fr/revues/dossier-du-cnhim-volume-26-n-4-5-novembre-decembre-2005-medicaments-pharmaceutiques-utilisation-pratique-5552002234013.html>
- [157]** COMPOSÉS RADIOPHARMACEUTIQUES MARQUÉS AU FLUOR-18 UTILISÉS EN ROUTINE CLINIQUE : NOUVELLES MÉTHODES DE PRODUCTION ET VALIDATION ANIMALE. - PDF Téléchargement Gratuit [Internet]. [cité 30 avr 2023]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/11766899-Composes-radiopharmaceutiques-marques-au-fluor-18-utilises-en-routine-clinique-nouvelles-methodes-de-production-et-validation-animale.html>
- [158]** Guide pour la rédaction de protocoles pour la tomographie par émission de positons (TEP) à la [18F]-Fluorocholine ([18F]-FCH). Médecine Nucl. juin 2012;36(6):353-9.
- [159]** Grimaldi S, Young J, Kamenicky P, Hartl D, Terroir M, Leboulleux S, et al. Challenging pre-surgical localization of hyperfunctioning parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: the added value of 18F-Fluorocholine PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. sept 2018;45(10):1772-80.
- [160]** Mapelli P, Busnardo E, Magnani P, Freschi M, Picchio M, Gianolli L, et al. Incidental finding of parathyroid adenoma with 11C-choline PET/CT. Clin Nucl Med. juin 2012;37(6):593-5.
- [161]** Uusijärvi H, Nilsson LE, Bjartell A, Mattsson S. Biokinetics of 18F-choline studied in four prostate cancer patients. Radiat Prot Dosimetry. 2010;139(1-3):240-4.
- [162]** DeGrado TR, Reiman RE, Price DT, Wang S, Coleman RE. Pharmacokinetics and radiation dosimetry of 18F-fluorocholine. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. janv 2002;43(1):92-6.
- [163]** HarÅ T, Kosaka N, Shinoura N, Kondo T. PET Imaging of Brain Tumor with [methyl-11C, JCholine.

- [164]** Shinoura N, Nishijima M, Hara T, Haisa T, Yamamoto H, Fujii K, et al. Brain tumors: detection with C-11 choline PET. *Radiology*. févr 1997;202(2):497-503.
- [165]** Hara T, Kosaka N, Kishi H. PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. juin 1998;39(6):990-5.
- [166]** DeGrado TR, Coleman RE, Wang S, Baldwin SW, Orr MD, Robertson CN, et al. Synthesis and evaluation of 18F-labeled choline as an oncologic tracer for positron emission tomography: initial findings in prostate cancer. *Cancer Res*. 1 janv 2001;61(1):110-7.
- [167]** Thallium-201 - Fiche - INRS [Internet]. [cité 17 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%204312>
- [168]** Médecine nucléaire hors TEP - Article de revue - INRS [Internet]. [cité 17 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=FR%205>
- [169]** Sánchez R, Rayo JI, Serrano J, Infante J, Luz Domínguez M a, García L, et al. Difficultés et aspects à prendre en compte dans la production, l'utilisation et la distribution des nouveaux radiopharmaceutiques TEP. *Médecine Nucl Imag Fonct Métabolique*. 2008;32(10):536-45.
- [170]** Fluor-18 - Fiche - INRS [Internet]. [cité 10 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%204311>
- [171]** PubChem. Fluorocholine F-18 [Internet]. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/449673>
- [172]** Hindié E, de Labriolle-Vaylet C, Mellièrre D, Jeanguillaume C, Urena P, Perlemuter L, et al. La scintigraphie parathyroïdienne et ses indications actuelles. *Rev Rhum*. janv 2002;69(1):30-9.
- [173]** Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, O'Doherty MJ, Collins RE. 99Tcm sestamibi--a new agent for parathyroid imaging. *Nucl Med Commun*. nov 1989;10(11):791-4.

- [174]** Technétium-99m - Fiche - INRS [Internet]. [cité 17 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%204301>
- [175]** Scintigraphie. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 17 déc 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Scintigraphie&oldid=198949494>
- [176]** Pitre-Champagnat S. Développement d'un imageur gamma haute résolution pour la cancérologie : du traitement chirurgical du cancer à l'étude sur petits animaux. 19 déc 2002;



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

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

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أجدل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأتأقصر 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.

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

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 067

سنة: 2023

الأدوية المشعة في الكشف عن فرط نشاط الغدة الجار درقية أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2023

من طرف

السيد حمزة كورة

صيدلاني داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط – سلا
من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل دبلوم

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: فرط نشاط الغدة الجار درقية؛ التصوير المقطعي
بالإصدار البوزيتروني؛ التصوير الومضي؛ التكنيشوم بالسيستامبي -^{99m}Tc
(¹⁸F-CH ؛Mibi)

أعضاء لجنة المناقشة:

رئيس اللجنة

مدير الأطروحة

عضو

عضو

السيد عبد الرحيم دودوح

أستاذ في الطب النووي

السيد ياسر بوسليمان

أستاذ في علم السموم

السيدة ياسمينه التدلوي

أستاذة في الصيدلة السريرية

السيد جواد الحارتي

أستاذ في الكيمياء العلاجية