

ANNEE : 2012

THESE N°:49

**LES MEDICAMENTS
RADIOPHARMACEUTIQUES A USAGE
DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE.**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mme. ZAITAR Meriem.

Née le 09/07/1986 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Radiopharmaceutiques, Radionucléides, Scintigraphie gamma,
Tomographie par émission de positons, Radiothérapie interne vectorisée, Radioprotection.

MEMBRES DE JURY

Mr. A.BENOMAR

Professeur de Neurologie

Mr. A.LAATIRIS

Professeur de pharmacie Galénique

Mr. A. DOUDOUH

Professeur de Médecine Nucléaire

Mr. N.CHERKAOUI

Professeur agrégé de pharmacie Galénique

Mr. B.ZOUBIR

Membre Associé radiopharmacien

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



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

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Docteur 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

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT
Conservateur : Ahmed ZAHIDI

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

6. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
7. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
8. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
9. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
10. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
11. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

13. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
14. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
15. Pr. BENSOUDA Mohamed Anatomie

16. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
17. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie

Novembre 1983

18. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* Pneumo-phtisiologie
19. Pr. BALAFREJ Amina Pédiatrie
20. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie
21. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia Rhumatologie
22. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine Cardiologie

Décembre 1984

23. Pr. BOUCETTA Mohamed* Neurochirurgie
24. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil Radiothérapie
25. Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne
26. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
27. Pr. NAJI M'Barek * Immuno-Hématologie
28. Pr. SETTAF Abdellatif Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

29. Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie
30. Pr. BENSALD Younes Pathologie Chirurgicale
31. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie
32. Pr. IHRAI Hssain * Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
33. Pr. IRAQI Ghali Pneumo-phtisiologie
34. Pr. KZADRI Mohamed Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

35. Pr. AJANA Ali Radiologie
36. Pr. AMMAR Fanid Pathologie Chirurgicale
37. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE Gastro-Entérologie
38. Pr. EL FASSY FIGHRI Mohamed Taoufiq Pneumo-phtisiologie
39. Pr. EL HAITEM Naïma Cardiologie
40. Pr. EL MANSOURI Abdellah* Chimie-Toxicologie Expertise
41. Pr. EL YAACOUBI Moradh Traumatologie Orthopédie
42. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah Gastro-Entérologie
43. Pr. LACHKAR Hassan Médecine Interne
44. Pr. OHAYON Victor* Médecine Interne
45. Pr. YAHYAOUI Mohamed Neurologie

Décembre 1988

46. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib Chirurgie Pédiatrique
47. Pr. DAFIRI Rachida Radiologie
48. Pr. FAIK Mohamed Urologie
49. Pr. HERMAS Mohamed Traumatologie Orthopédie
50. Pr. TOLOUNE Farida* Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

51. Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne
52. Pr. AOUNI Mohamed Médecine Interne

53. Pr. BENAMEUR Mohamed*	Radiologie
54. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
55. Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
56. Pr. CHKOFF Rachid	Urologie
57. Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
58. Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
59. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
60. Pr. SEDRATI Omar*	Dermatologie
61. Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

62. Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
63. Pr. ATMANI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
64. Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
65. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
66. Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
67. Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
68. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
69. Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
70. Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
71. Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
72. Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
73. Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
74. Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
75. Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
76. Pr. FAJRI Ahmed*	Psychiatrie
77. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
78. Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
79. Pr. NEJMI Maati	Anesthésie-Réanimation
80. Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
81. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH	Pharmacologie
82. Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

83. Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
84. Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
85. Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
86. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
87. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
88. Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
89. Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
90. Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
91. Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
92. Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
93. Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
94. Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
95. Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
96. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
97. Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale

98. Pr. ZOUHDI Mimoun

Microbiologie

Mars 1994

99. Pr. AGNAOU Lahcen
100. Pr. AL BAROUDI Saad
101. Pr. BENCHERIFA Fatiha
102. Pr. BENJAAFAR Noureddine
103. Pr. BENJELLOUN Samir
104. Pr. BEN RAIS Nozha
105. Pr. CAOUI Malika
106. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
107. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
108. Pr. EL AOUAD Rajae
109. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
110. Pr. EL HASSANI My Rachid
111. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
112. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
113. Pr. ERROUGANI Abdelkader
114. Pr. ESSAKALI Malika
115. Pr. ETTAYEBI Fouad
116. Pr. HADRI Larbi*
117. Pr. HASSAM Badredine
118. Pr. IFRINE Lahssan
119. Pr. JELTHI Ahmed
120. Pr. MAHFOUD Mustapha
121. Pr. MOUDENE Ahmed*
122. Pr. OULBACHA Said
123. Pr. RHRAB Brahim
124. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
125. Pr. SLAOUI Anas

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

Mars 1994

126. Pr. ABBAR Mohamed*
127. Pr. ABDELHAK M'barek
128. Pr. BELAIDI Halima
129. Pr. BRAHMI Rida Slimane
130. Pr. BENTAHILA Abdelali
131. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
132. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
133. Pr. CHAMI Ilham
134. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
135. Pr. EL ABBADI Najia
136. Pr. HANINE Ahmed*
137. Pr. JALIL Abdelouahed
138. Pr. LAKHDAR Amina
139. Pr. MOUANE Nezha

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

Mars 1995

140. Pr. ABOUQUAL Redouane

Réanimation Médicale

141. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
142. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
143. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
144. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*	Urologie
145. Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
146. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
147. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
148. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
149. Pr. EL MESNAOUI Abbas	Chirurgie Générale
150. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
151. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
152. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
153. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
154. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
155. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
156. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
157. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
158. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
159. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
160. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

161. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
162. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
163. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
164. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
165. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
166. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
167. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
168. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
169. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
170. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
171. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
172. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
173. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
174. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

175. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
176. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
177. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
178. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
179. Pr. BOULAICH Mohamed	O.R.L.
180. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
181. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
182. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
183. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
184. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
185. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation

186. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
187. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
188. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
189. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
190. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
191. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
192. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
193. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
194. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

195. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
196. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
197. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
198. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
199. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
200. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
201. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
202. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
203. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

204. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
205. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
206. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

207. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
208. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
209. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
210. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
211. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
212. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
213. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
214. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
215. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
216. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
217. Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
218. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
219. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
220. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
221. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
222. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
223. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
224. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
225. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne
226. <u>Novembre 2000</u>	
227. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie

229. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
230. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
231. Pr. BENCHEKROUN Nabih	Ophtalmologie
232. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	² Anesthésie-Réanimation
234. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
235. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
236. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
239. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
240. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
241. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
242. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
243. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
245. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
246. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
248. Pr. AOUD Aicha	Cardiologie
249. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
250. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
251. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
252. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
253. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
254. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
255. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
256. Pr. BENOACHANE Thami	Pédiatrie
257. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
258. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
259. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
261. Pr. BOUHOUC Rachida	Cardiologie
262. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
263. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
264. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
265. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
268. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
270. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
272. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
274. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
275. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie

276. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
277. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
278. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
279. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
280. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
281. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
282. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
283. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
284. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
285. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
286. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
287. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
288. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
289. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
290. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
292. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
294. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
295. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
296. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
297. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
298. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
299. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
300. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
301. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
302. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
303. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
304. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
305. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
306. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
307. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
308. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
309. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
310. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
311. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
312. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
313. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
314. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
315. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
316. Pr. IKEN Ali	Urologie
317. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
318. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
319. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
320. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
321. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
322. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique

323. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
324. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
325. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
326. Pr. OUIJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
327. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
328. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
329. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
330. Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
331. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
332. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
333. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale
334. Pr. ZRARA Ibtisam*	Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

335. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
336. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
337. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
338. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
339. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
340. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
341. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
342. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
343. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
344. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
345. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
346. Pr. EL HANCI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
347. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
348. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
349. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
350. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
351. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
352. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
353. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
354. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
355. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
356. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
357. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
358. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
359. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
360. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
361. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

362. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
363. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
364. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
365. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie

366. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
367. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
368. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
369. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
370. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
371. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
372. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
373. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
374. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
375. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
376. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
377. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
378. Pr. EL HAMZAoui Sakina	Microbiologie
379. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
380. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
381. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
382. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
383. Pr. KENDOUCI Mohamed*	Cardiologie
384. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
385. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
386. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
387. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
388. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
389. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
390. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Btissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie

444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie

490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie

Pr. BASSOU Driss *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. KADI Said *

Radiologie
Radiologie
Radiologie
Rhumatologie
Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. KANOUNI Lamyia
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. BOUSSIF Mohamed*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiothérapie
Radiologie
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie

13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*** Enseignants Militaires**



Remerciements 



À Monsieur le vice doyen Professeur Ali Benomar

Très touchée par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant d'assurer la présidence du jury de cette thèse.

Veillez trouver ici, l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

À mon Professeur et rapporteur Abdelkader LAATIRIS

Vous m'avez fait l'honneur de diriger mon travail. Votre dévouement, vos compétences et vos qualités humaines suscitent mon admiration.

Permettez-moi de vous exprimer ma sincère gratitude pour m'avoir encadré tout au long de l'élaboration de ce travail.

À mon Professeur Naoual CHARKAOUI

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Je vous remercie également pour la qualité de l'enseignement que vous dispensez.

J'ai beaucoup apprécié votre accueil pendant mon passage dans la pharmacie de l'hôpital militaire d'instruction (Rabat).

Veillez trouver le témoignage de ma gratitude et mon profond respect.

Au Docteur Brahim ZOUBIR

Je vous remercie énormément pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail, pour votre parfait encadrement durant ma visite au C.N.E.S.T.E.N et votre sympathie.

Veillez accepter Docteur, l'expression de ma gratitude et mon profond respect.

À mon Professeur Abderrahim DOUDOUH

Veillez trouver le témoignage de ma profonde reconnaissance d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Je vous remercie pour votre accueil dans le service de médecine nucléaire et la sympathie que vous avez manifestée à mon égard.

Je tiens à remercier énormément :

Mes très chers parents Ahmed Zaitar et Fatiha Bourguig : Je vous aime.

Mes grands frères Abdelhamid et Mohammed Amine.

Ma sœurlette Houda.

Mon mari Badr Boukili.

Mon adorable nièce Sophia Zaitar, le nouveau-né Yanis Zaitar ainsi que mon futur neveu Hakim.

Mes belles sœurs Gulia, Tatiana et Hind.

Mes deuxièmes chers parents Najia Khessassi et Med El Mostafa Boukili.

Ma grand-mère et toute la famille Bourguig.

Toutes mes cousines et tous mes cousins.

La famille Zaitar, Benjelilou, Chair et Moujane.

Mes cher(e)s ami(e)s : Sara, Latifa, Chérif, Nouredine, Hamid, Hakim, Jihad, Amine, Imane ...

Vous avez suivi le déroulement de cette thèse avec intérêt, conseils et encouragements.

Que dieu vous accorde santé, bonheur et longue vie.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
Partie 1 : RAPPEL SUR LA RADIOACTIVITE ET LES RAYONNEMENTS IONISANTS...	4
I. La radioactivité	4
I.1 Notions sur la radioactivité.....	4
I.1.1 Généralités.....	4
I.1.2 Les lois de la radioactivité.....	6
I.1.2.1 Activité radioactive.....	6
I.1.2.2 Décroissance radioactive.....	6
I.1.2.3 Filiation radioactive.....	7
I.2 Les principales transformations radioactives.....	10
I.2.1 Radioactivité alpha (α).....	10
I.2.2 Radioactivité (β^-) et (β^-, γ).....	10
I.2.3 Radioactivité (β^+) et (β^+, γ).....	11
I.2.4 Capture électronique CE et capture avec émission gamma.....	12
I.2.5 Fission nucléaire.....	13
II. Les rayonnements ionisants	14
II.1 Définition.....	14
II.2 Nature et origine des rayonnements ionisants.....	14
II.2.1 Rayonnements corpusculaires.....	14

II.2.2 Rayonnements électromagnétiques.....	14
II.3 Effets biologiques des rayonnements ionisants.....	16
II.3.1 Différentes expressions de la dose.....	16
II.3.2 Effets biologiques des rayonnements ionisants sur la matière vivante...	18
II.4 Utilisation des rayonnements ionisants en médecine nucléaire.....	20
Partie 2 : LES PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES ET LEURS MODALITES DE PRODUCTION INDUSTRIELLE.....	21
I. Définition des radiopharmaceutiques.....	22
II. Les principaux status des radiopharmaceutiques.....	23
II.1 Les radiopharmaceutiques en tant que spécialité pharmaceutique.....	24
II-2 Les alternatives à la spécialité radiopharmaceutique.....	24
III. Modalités de production industrielle des radiopharmaceutiques.....	26
III.1 Contexte réglementaire.....	26
III.2 Les bonnes pratiques de fabrication et les radiopharmaceutiques.....	27
III.3 Développement de radiopharmaceutiques et contraintes industrielles...	29
III.4 Production industrielle des radionucléides.....	29
III.4.1 Les radionucléides produits au sein de réacteurs nucléaires.....	30
III.4.2 Les radionucléides produits par le cyclotron.....	31
III.4.3 Générateurs de radionucléides.....	32
III-5 Production des molécules vectrices.....	33
III-6 La fabrication des radiopharmaceutiques.....	34
III.6.1 les matières premières.....	34

III.6.2	Modalités de fabrication.....	34
III.7	Contrôles de qualité et libération de lots des radiopharmaceutiques.....	35
III.7.1	Les contrôles de la qualité des radiopharmaceutiques.....	35
III.7.1.1	Contrôles galéniques.....	36
III.7.1.2	Contrôles physiques.....	36
III.7.1.3	Contrôles chimiques.....	37
III.7.1.4	Contrôles biologiques.....	41
III.7.2	Étiquetage, conditionnement et libération de lots.....	42
III.7.3	Le transport des radiopharmaceutiques.....	43
III.8	La pharmacovigilance et la matériovigilance.....	44
Partie 3	: LA PREPARATION DES MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES.....	45
I.1	Les radiopharmaceutiques sans vecteur.....	47
I.2	les radiopharmaceutiques obtenus par radiomarquage.....	47
I.2.1	Principe de radiomarquage.....	47
I.2.2	Radiomarquage d'une trousse par un précurseur radioactif.....	48
I.2.2.1	Par fixation.....	51
I.2.2.2	Par complexation.....	51
I.2.3	Radiomarquage cellulaire in vitro.....	53
I.3	Contrôle qualité des préparations radiopharmaceutiques.....	56
I.4	La libération des préparations radiopharmaceutiques.....	56
Partie 4	: DOMAINES D'UTILISATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES.....	58
I.	Critères de choix d'un médicament radiopharmaceutique.....	59
I.1	Critères de choix liés aux radionucléides.....	59

I.2 Critères de choix liés à la molécule vectrice et au radiopharmaceutique....	60
II. Pharmacologie des médicaments radiopharmaceutique.....	62
II.1 Formes galéniques des radiopharmaceutiques.....	62
II.2 L'Aspect biopharmaceutique: mécanismes de localisation des radiopharmaceutiques dans l'organisme.....	62
II.3 Les effets indésirables des radiopharmaceutiques.....	64
II.4 Les interactions médicamenteuses des radiopharmaceutiques.....	65
II.5 Les contre indications des radiopharmaceutiques.....	65
III Les indications des radiopharmaceutiques.....	66
III.1 Les radiopharmaceutiques à visée diagnostique.....	66
III.1.1 Les principaux radiopharmaceutiques scintigraphiques.....	66
III.1.1.1 Principe de fonctionnement des caméras à scintillation.....	66
III.1.1.2 La scintigraphie au technétium 99 (^{99m} Tc).....	68
III.1.1.3 La scintigraphie à l'iode 123.....	73
III.1.1.4 La scintigraphie au thallium 201.....	77
III.1.1.5 La scintigraphie à l'indium 111.....	80
III.1.1.6 Exemples de radiopharmaceutiques scintigraphiques.....	86
III.1.2 Les radiopharmaceutiques explorés par le TEP.....	87
III.1.2.1 Principe de fonctionnement de la TEP.....	87
III.1.2.2 Principaux émetteurs de positons utilisés en médecine nucléaire.....	89
III.1.2.3 Les principaux traceurs marqués au carbone 11.....	90
III.1.2.3.1 La TEP à La méthionine-(¹¹ C).....	90
III.1.2.3.2 La TEP à la choline-(¹¹ C).....	90

III.1.2.3.3	La TEP à ¹¹ C-acétate.....	91
III.1.2.3.4	Limite d'utilisation des traceurs marqués au carbone-11.....	92
III.1.2.4	Les principaux traceurs fluorés.....	93
III.1.2.4.1	2- [¹⁸ F]-Fluoro-2-Désoxy-D-glucose ([¹⁸ F]-FDG).....	94
III.1.2.4.2	Les autres radiopharmaceutiques fluorés.....	100
a.1	Analogues fluorés des nucléosides.....	100
a.2	Les analogues fluorés des acides aminés.....	101
a.3	Traceur de la synthèse lipidique.....	105
a.4	Traceurs fluorés de l'hypoxie.....	107
a.5	Les analogues des stéroïdes sexuels.....	111
III.1.2.5	les traceurs marqués au gallium-68.....	114
III.1.3	Les traceurs TEP et TEMP de la démence.....	117
III.1.3.1	Système dopaminergique.....	117
III.1.3.2	Système sérotoninergique.....	118
III.1.3.3	Neuro-inflammation.....	118
III.1.3.4	Plaques amyloïdes et dégénérescence neurofibrillaire.....	118
III.1.3.5	Système cholinergique.....	119
III.1.4	La TEP a-t-elle (ou va-t-elle) remplacer la scintigraphie γ ?.....	121
III.2	Les radiopharmaceutiques à visés thérapeutique.....	122
III.2.1	Les principaux radio-isotopes utilisés en radiothérapie métabolique.....	124
III.2.2	Les radiopharmaceutiques utilisés pour la radiothérapie interne vectorisée.....	125
III.2.2.1	Traitement des cancers différenciés de la thyroïde.....	125
III.2.2.2	Traitement des tumeurs neuroendocrines.....	127

a.	Méta-iodobenzylguanidine- ¹³¹ I (¹³¹ I-mIBG).....	127
b.	Les peptides radiomarqués.....	129
b.1)	L'octréotide marqué à l'indium-111.....	130
b.2)	L'octréotide marqué à l'Yttrium-90.....	131
b.3)	L'octréotate marqué au lutétium-177.....	132
III.2.2.3	Traitement antalgique des métastases osseuses.....	134
a.	Phosphore 32.....	134
b.	Strontium-89-Cl ₂ (Métastron [®]).....	135
c.	Samarium-153-Lexodronam (Quadramet [®]).....	135
d.	Rhénium-186-Étidronate (Re-Bone [®]).....	135
e.	Tolérance-toxicité.....	137
III.2.2.4	Traitement des lymphomes malins non hodgkinien à cellules B et des tumeurs solides par la radio-immunothérapie bêta.....	138
a.	Principe de la radio-immunothérapie.....	138
b.	Traitement des lymphomes non hodgkinien à cellules B.....	139
b.1)	l'ibritumomab tiuxétan marqué à ¹⁹⁰ Y (Zevalin [®]).....	140
b.2)	Autres radionucléides et anticorps d'intérêt en RIT.....	145
b.2.1)	le Tositumomab- ¹³¹ I.....	145
b.2.2)	Anticorps radiomarqués en expérimentation dans le traitement des LNH.....	147
c.	Traitement des tumeurs solides.....	148
c.1)	Principe de la technique AES.....	148
III.2.2.5	Les avancées récentes : traitement par RIT alpha.....	154
a.	Radioéléments émetteurs de particules alpha.....	154
a.1)	Bismuth-212 et le Plomb-212.....	155
a.2)	Bismuth-213.....	155

a.3) Astate-211.....	155
a.4) Actinium-225.....	155
a.5) Terbium-149.....	156
b. Comparaison de la RIT alpha et la RIT bêta.....	157
Partie 5 : LA RADIOPROTECTION ET LA GESTION DES DECHETS RADIOACTIFS....	158
I. La radioprotection.....	159
I.1 Les principes de la radioprotection.....	159
I.2 Les structures de contrôle et de décision.....	161
I.3 La radioprotection professionnelle.....	162
I.3.1 La nature des risques encourus par les travailleurs.....	162
I.3.2 Classification des travailleurs.....	163
I.3.3 Les mesures prises pour la radioprotection des travailleurs.....	165
I.3.3.1 Cadre réglementaire national.....	156
I.2.3.2 Différents acteurs de la radioprotection professionnelle.....	166
I.2.3.3 Organisation de la radioprotection professionnelle.....	168
I.2.3.3.1 Contrôle des expositions par dosimétrie.....	168
a. La mesure de l'exposition externe.....	169
b. La mesure de l'exposition interne.....	170
I.2.3.3.2 L'aménagement des locaux.....	170
I.2.3.3.3 Le contrôle de l'ambiance des lieux de travail.....	173
I.2.3.3.4 La surveillance médicales des travailleurs exposés aux RI.....	174
I.2.3.3.5 Formation et information des travailleurs.....	174
I.3 La radioprotection des patients et de leur entourage.....	175
I.4 La radioprotection de l'environnement.....	176

II.	La gestion des déchets radioactifs.....	176
II.1	La réglementation nationale.....	178
II.2	Procédés applicables à la gestion des déchets et des effluents radioactifs.	179
II.2.1	Les déchets solides.....	179
II.2.2	Les déchets liquides.....	182
II.2.3	Les déchets gazeux.....	183
Partie 6 :	LA RADIOPHARMACIE ET LA GESTION DS RADIOPHARMACEUTIQUES...	184
I.	Missions de la radiopharmacie.....	185
II.	La gestion de la radiopharmacie.....	186
III.	La gestion des médicaments radiopharmaceutiques.....	187
III.1	La gestion en matière d'achat et d'approvisionnement.....	187
III.2	La gestion de stock des radiopharmaceutiques.....	188
III.3	Modalité de dispensation des radiopharmaceutiques.....	189
III.4	La traçabilité des radiopharmaceutiques.....	190
CONCLUSION.....		191

Abréviations

PUI : Pharmacie à Usage Interne.

LNCM : Laboratoire National de Contrôle de Médicaments.

CNRP : Centre National de Radioprotection.

CNESTEN : Centre National de l'Énergie, des Sciences et des Techniques Nucléaires.

^{99m}Tc : Technétium-99m

²⁰¹Tl : Thallium-201

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

FDG : Fluoro-2-Désoxy-D-Glucose.

HMDP : Hydroxyméthylène diphosphonate.

DOPA : dihydroxyphenylalanine.

MIBG: Méta-Iodo-Benzyl-Guanidine.

DTPA : Diéthylène triamine pentaacétate.

GLUT : Glucose Transporter

IBZM : Iodobenzamide

TED : Tumeurs Endocrines

TEP : Tomographie par émission de Positons

TEMP : Tomographie d'émission monophotonique

HPLC : High Performance liquid chromatography

TDM : Tomodensitométrie

RIT : Radio-immunothérapie

AES : Affinity Enhancement system

RIV : Radiothérapie Interne Vectorisée

D.A.T.R : Personnes Directement Affectées à des Rayonnements ionisants

PSA : Antigène prostatique spécifique

Les radiopharmaceutiques sont des médicaments contenant un ou plusieurs isotopes radioactifs dénommés radionucléides, utilisés en médecine nucléaire à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.

Depuis la découverte de la radioactivité naturelle à la fin du 19^{ème} siècle, puis de la radioactivité artificielle, l'utilisation et l'élargissement des radionucléides n'ont cessé de se développer dans différents secteurs; en industrie, en géosciences, en industrie agroalimentaire. Toutefois c'est le secteur médical qui est le plus actif.

Ainsi, les applications se sont multipliées et diversifiées spécialement avec le développement des nouvelles caméras et l'apport majeur de la radiochimie qui ont conduit à la mise en place de techniques de diagnostics et de thérapies de plus en plus performantes.

Concernant le cadre juridique, les radiopharmaceutiques font l'objet d'une réglementation particulièrement importante et contraignante quant à leur production, leur manipulation, et à la protection contre les éventuels effets néfastes des radiations ionisantes.

Notre choix des radiopharmaceutiques, comme thème de la présente thèse de fin d'études, est motivé principalement par le potentiel de développement du domaine au Maroc et dans le monde.

Pour la réalisation de ce travail, il a fallu recueillir les informations nécessaires auprès de sources certifiées, préexistantes et les rapprocher d'observations sur le terrain (stage dans la PUI du CHU Lariboisière –Paris, visite au C.N.E.S.T.E.N et à la PUI de

l'hôpital Militaire Mohammed V, Rabat). Il reflète l'état des lieux et réunit d'une manière exhaustive, les données récentes concernant les radiopharmaceutiques.

Ce travail tend également à cerner l'univers des médicaments radiopharmaceutiques et se veut une référence à destination des professionnels du domaine et des étudiants qui s'y intéressent.

Notre démarche s'articulera autour des axes suivants :

- ♣ **La première partie** : présentera un descriptif succinct de la radioactivité et des rayonnements ionisants ainsi que des éventuels effets néfastes qu'ils produisent.
- ♣ **La deuxième partie** : portera sur une définition détaillée des médicaments radiopharmaceutiques, le cadre juridique relatif à leur production industrielle et à leur transport ainsi que les contrôles de qualité exigés.
- ♣ **La troisième partie** : abordera les différents modes de préparations des radiopharmaceutiques en milieu hospitalier selon leurs types, qu'ils soient prêts à l'emploi ou nécessitant un couplage à un vecteur, présentant un tropisme particulier à un organe, une fonction...
- ♣ **La quatrième partie** : sera consacrée aux divers médicaments radiopharmaceutiques, leurs indications à titre de diagnostic ou de thérapie, leurs modes d'utilisation ainsi que les différentes techniques permettant leurs exploitations.
- ♣ **La cinquième partie** : traitera des principes généraux de la radioprotection, les organisations mises en place pour protéger les travailleurs, les patients et l'environnement. En outre, la gestion des déchets radioactifs sera analysée, en tenant compte du cadre juridique applicable dans les deux domaines.
- ♣ Enfin **La sixième partie** : sera dédiée à la radiopharmacie et à ce qu'elle permet d'accomplir, ses interactions avec le service de médecine nucléaire ainsi que le circuit adopté afin d'assurer une gestion appropriée des médicaments radiopharmaceutiques en milieu hospitalier.

**RAPPEL SUR LA RADIOACTIVITE ET LES
RAYONNEMENTS IONISANTS**

I. La radioactivité

La découverte de la radioactivité naturelle des sels d'uranium par **Becquerel** en 1896, puis de la radioactivité artificielle par **Irène** et **Frédéric Joliot-Curie** en 1934, ont ouvert un champ considérable d'applications médicales et industrielles [2, 3, 82].

En médecine, la radioactivité est utilisée aussi bien à des fins diagnostiques, in vivo et in vitro, qu'en réponse à des besoins thérapeutiques.

I.1 Notions sur la radioactivité :

I.1.1 Généralités [1,2, 3]

Tous les corps de la nature sont constitués d'atomes ou d'assemblage d'atomes.

Un atome : est la plus petite quantité d'un élément pouvant entrer en combinaison pour former une molécule ou une structure cristalline. L'atome se compose:

- ◆ D'un **noyau** central, formé d'un assemblage de **protons** et de **neutrons**.
- ◆ d'un nuage périphérique composé d'un **cortège d'électrons**.

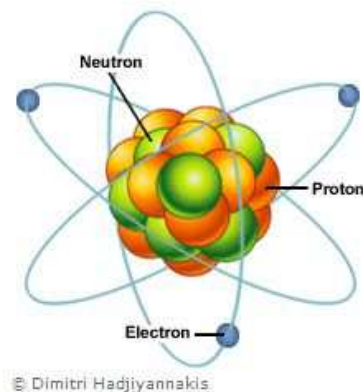


Figure1 : Schéma illustratif d'un atome

Le nucléide (ou le noyau d'atome), est caractérisé par le nombre total de ses nucléons A , appelé **nombre de masse** et par le nombre de ses protons Z , appelé **numéro atomique**. La plupart des noyaux d'atomes sont naturellement stables.

L'arrangement des nucléons au sein du noyau résulte d'un équilibre entre des **forces répulsives électrostatiques** qui tendent à écarter les protons, et **des forces attractives** à très court rayon qui tendent à rapprocher les nucléons.

La radioactivité résulte d'un déséquilibre entre ces forces, dû à un excès :

- ◆ Soit de neutrons.
- ◆ Soit de protons.
- ◆ Ou des deux.

2 nucléides sont **isotopes** s'ils ont le même numéro atomique Z mais des nombres de masses A différents.

Un isotope, lorsqu'il est radioactif on parle de **radionucléide** ou **radioisotope**.

Les propriétés chimiques des isotopes radioactifs sont les mêmes que celles des isotopes stables.

Un élément peut donc avoir des isotopes radioactifs et des isotopes non radioactifs [3].

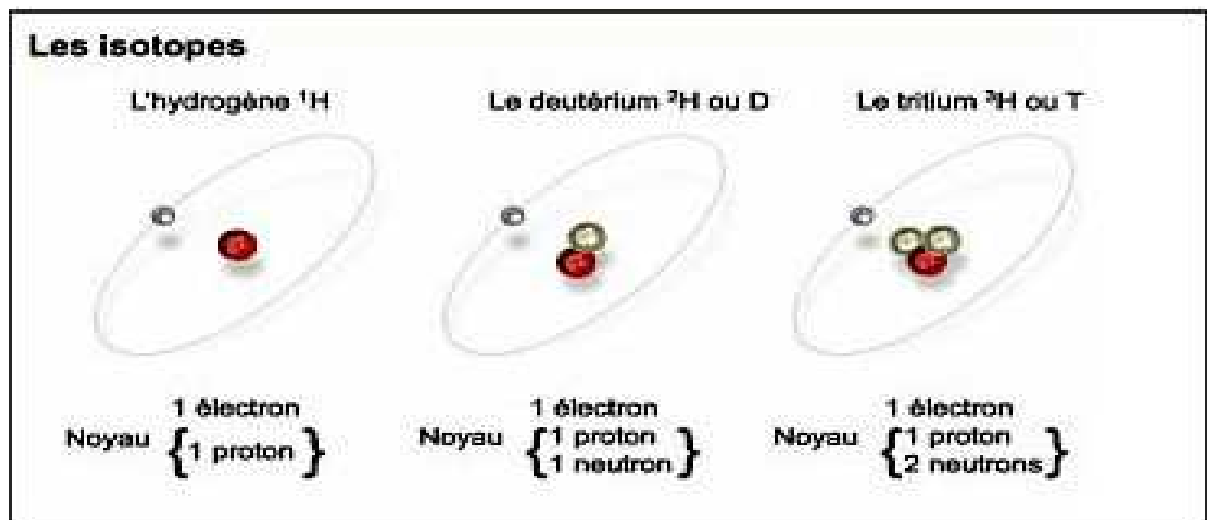


Figure 2: Les différents isotopes de l'hydrogène (3)

L'atome d'hydrogène a deux isotopes : le **deutérium** et le **tritium**.

La charge électrique des trois noyaux ainsi que les propriétés chimiques sont identiques. Le deutérium est stable, quant au tritium, il est instable et radioactif.

I.1.2 Les lois de la radioactivité [1,2, 3].

a) Activité radioactive :

Est le nombre de désintégrations qui se produisent par unité de temps dans une quantité donnée du radionucléide qui la constitue, exprimée en :

$$A(t) = \lambda \cdot N(t)$$

Où λ est la constante de radioactivité, caractéristique de l'élément considéré.

L'unité est le Becquerel (Bq) : égale à une désintégration par seconde.

b) Décroissance radioactive :

La désintégration radioactive d'un noyau donné est un phénomène aléatoire.

En revanche, le calcul de la probabilité permet de savoir avec précision le nombre de noyaux qui vont se transformer par unité de temps :

$$dN = -\lambda \cdot N \cdot dt$$

Si on connaît l'activité du radionucléide et le nombre d'atomes présents N_0 , on peut alors déduire le nombre d'atomes restants N_t en fonction du temps écoulé :

$$\Rightarrow N_t = N_0 \cdot e^{-\lambda t}$$

C'est la décroissance radioactive, qui est donc fonction exponentielle du temps.

Cependant pour chaque radionucléide on définit une **période radioactive T** au bout de laquelle la moitié des atomes radioactifs disparaît par transformation spontanée.

$$N_t/N_0 = e^{-\lambda t} = 1/2 \quad \text{et} \quad \log 2 = -\lambda T$$

$$\Rightarrow T = \log 2 / \lambda$$

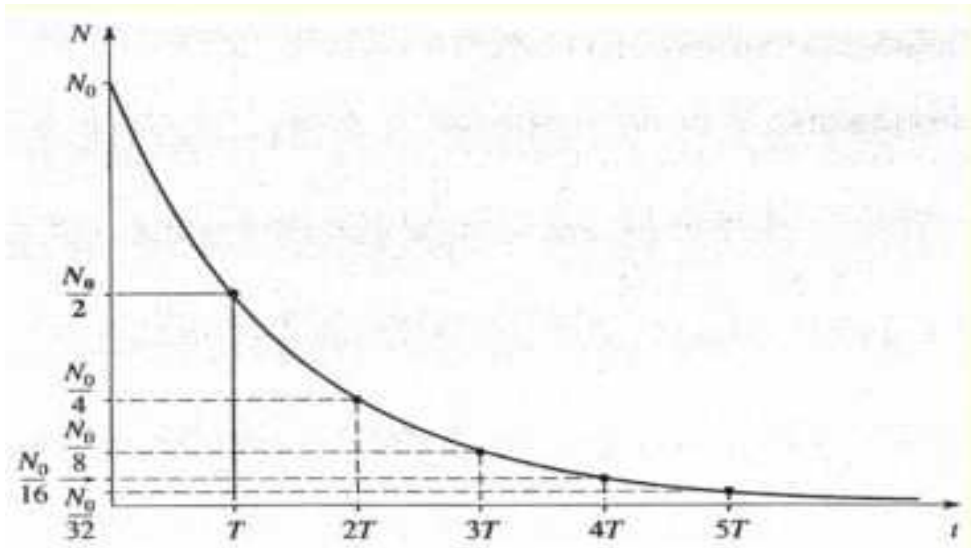


Figure 3 : Décroissance radioactive_(2)

c) Filiation radioactive :

Est la transformation d'un radioélément "père" d'activité \$A_1(t)\$ et de constante radioactive \$\lambda_1\$, qui conduit à un nucléide "fils" lui-même radioactif, d'activité \$A_2(t)\$ et de constante \$\lambda_2\$, pour donner un troisième noyau et ainsi de suite jusqu'à un noyau stable.

$$dN_1 = -\lambda_1 \cdot N_1 \cdot dt \quad dN_2 = \lambda_1 \cdot N_1 \cdot dt - \lambda_2 \cdot N_2 \cdot dt$$

On déduit l'activité:

c-1) Cas général :

$$\begin{cases} A_1(t) = A_{1(0)} \cdot e^{-\lambda_1 t} \\ A_2(t) = A_1(t) \cdot \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} (1 - e^{-(\lambda_2 - \lambda_1)t}) \end{cases}$$

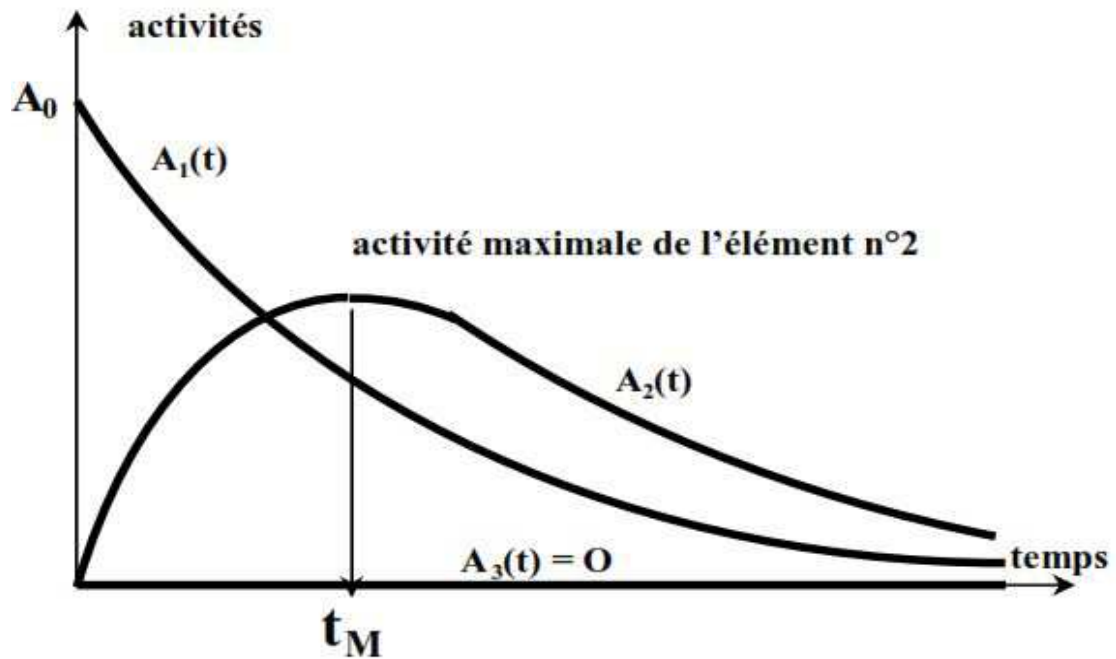


Figure4 : Filiations radioactive : cas général (2)

$A_1(t)$ décroît d'une manière exponentielle.

$A_2(t)$ augmente par transformation du radionucléide "père", puis décroît parallèlement à l'activité $A_1(t)$.

Le maximum $A_2(t)$ est obtenu au bout d'un temps t_M .

Exemple:

La transformation du molybdène 99 ($T=67\text{h}$; $\lambda_1=10^{-2}\text{ h}^{-1}$) en technitium 99m ($T= 6\text{h}$; $\lambda_2= 12 \cdot 10^{-2}\text{ h}^{-1}$) selon le schéma :



c-2) Équilibre séculaire :

La période T_1 du nucléide père est très supérieure à celle du nucléide fils T_2 . On a alors $\lambda_2 \gg \lambda_1$.

$$A_1(t) = A_{1(0)} \quad \longrightarrow \quad A_2(t) = A_{1(0)} (1 - e^{-\lambda_2 t})$$

$A_1(t)$ reste donc approximativement constante (en raison de sa longue période).

$A_2(t)$ augmente jusqu'à atteindre celle du nucléide père, puis demeure stable. Ce phénomène est appelé "équilibre séculaire".

Exemple :

Filiation de radium ($T_1 = 1620$ ans), radon ($T_2 = 4,2$ jours), polonium :

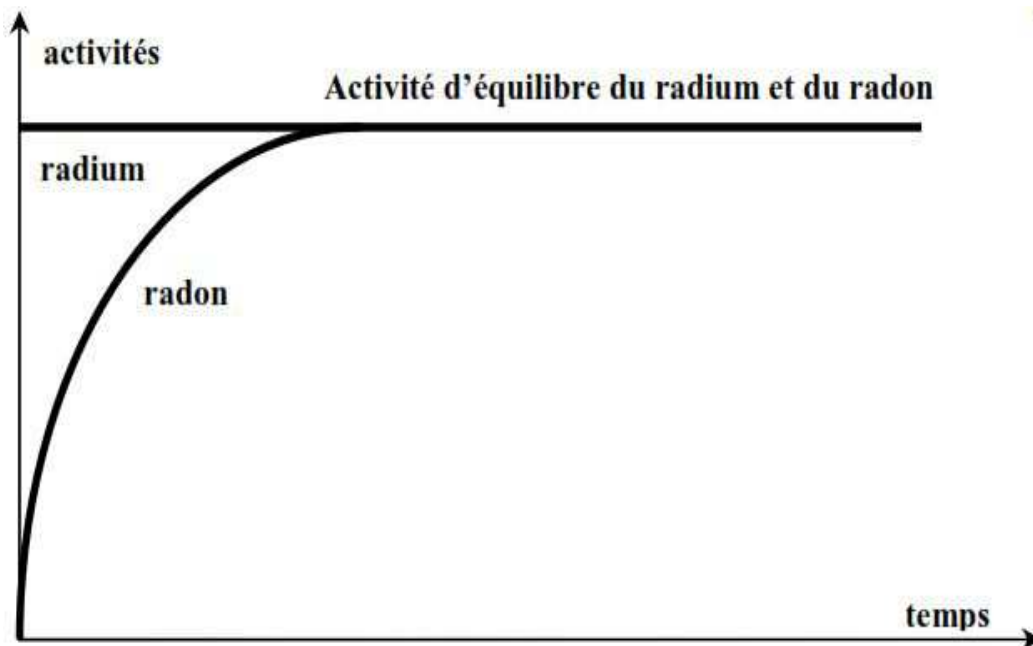


Figure 5 : Filiation radioactive : équilibre séculaire (2)

I.2 Les principales transformations radioactives [1, 2, 8,9, 11] :

On distingue cinq principaux types de transformations radioactives :

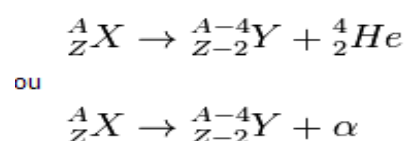
- ◆ Emission alpha (α).
- ◆ Emission bêta moins (β^-).
- ◆ Emission bêta plus (β^+).
- ◆ Capture électronique CE et capture avec émission gamma (γ).
- ◆ Fission nucléaire.

I.2.1 La radioactivité alpha (α):

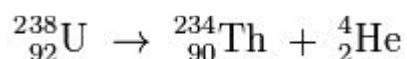
la particule α est un noyau d'Hélium constitué de 2 protons et 2 neutrons, il s'agit donc d'une particule porteuse de 2 charges positives.

La transformation α concerne les éléments qui ont une très grande masse. Qui se transforment en éléments chimiques stables et dont le noyau est plus léger.

L'émission répond à l'équation :



Exemple: désintégration de l'uranium 238 en thorium 234

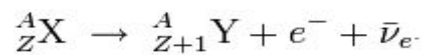


I.2.2 La radioactivité (β^-) :

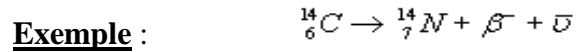
La radioactivité β^- est l'émission d'un **électron** e et d'un **antineutrino** $\bar{\nu}$ accompagnant la transformation d'un neutron en proton.

Cette transformation concerne les éléments qui sont instables par un excès de neutrons et l'émission β^- les rapproche de la zone de stabilité.

L'émission β^- répond à l'équation :



Dans certains cas, le nucléide Y est stable on dit que X est un émetteurs β^- pur.

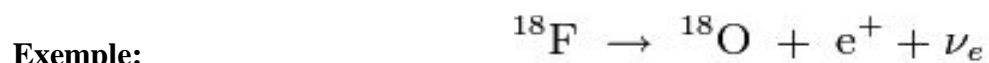
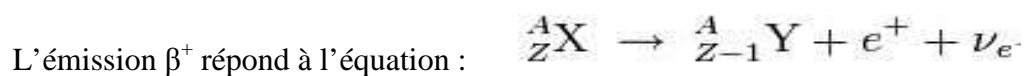


Dans d'autres cas, la transformation bêta moins aboutit à un nucléide Y dans un état excité ou métastable qui revient à l'état fondamental avec émission de **photons γ** ou d'une **conversion interne**.

I.2.3 La radioactivité (β^+) :

La radioactivité β^+ ne concerne que les éléments légers présentant un excès de protons.

Elle se manifeste par la transformation d'un proton en neutron et se traduit par l'émission d'un **positon** (antiélectron) et d'un **neutrino électronique** ν_e .



Les émetteurs β^+ ont la particularité de devenir positon après avoir épuisé son énergie cinétique en collision multiple.

Le positon se combine avec un électron dans une réaction d'annihilation, donnant naissance à deux photons 2γ de même énergie (511 KeV correspondant à la masse du positon).

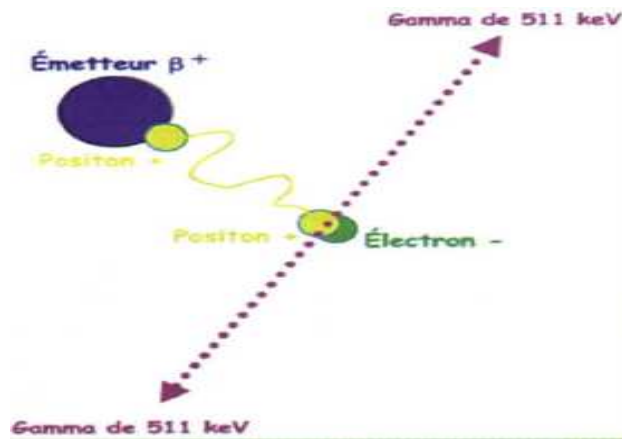


Figure 6: Émetteur β^+ de positon (33)

I.2.4 Capture électronique CE et capture avec émission gamma:

Elles concernent les éléments lourds présentant un excès de protons. Un proton est converti en neutron par la capture d'un e^- par le noyau. Cette réaction, génère l'émission d'un **neutrino** mono-énergétique ν_e .

L'équation correspondante s'écrit:
$${}^A_Z X + e^- \rightarrow {}^A_{Z-1} Y + \nu_e$$

La CE peut aboutir à des nucléides radioactifs métastables qui retournent à l'état fondamental par émission gamma.

Les photons émis ont un spectre de raies résultant des réarrangements électroniques qui viennent combler la place vacante par l' e^- capturé.

Exemples de radioéléments utilisés en médecine : ${}^{67}_{31} \text{Ga}$, ${}^{123}_{53} \text{I}$, ${}^{111}_{49} \text{In}$

I.2.5 La fission nucléaire :

Elle résulte de la fragmentation de noyaux très lourds ($Z > 92$) à la suite de la capture d'un neutron. Ce phénomène aboutit à des nucléides radioactifs.

Les réactions de fissions s'accompagnent souvent d'émission de neutrons qui peuvent être utilisés par bombardement pour produire des radioéléments artificiels.

Exemple : Uranium 235:

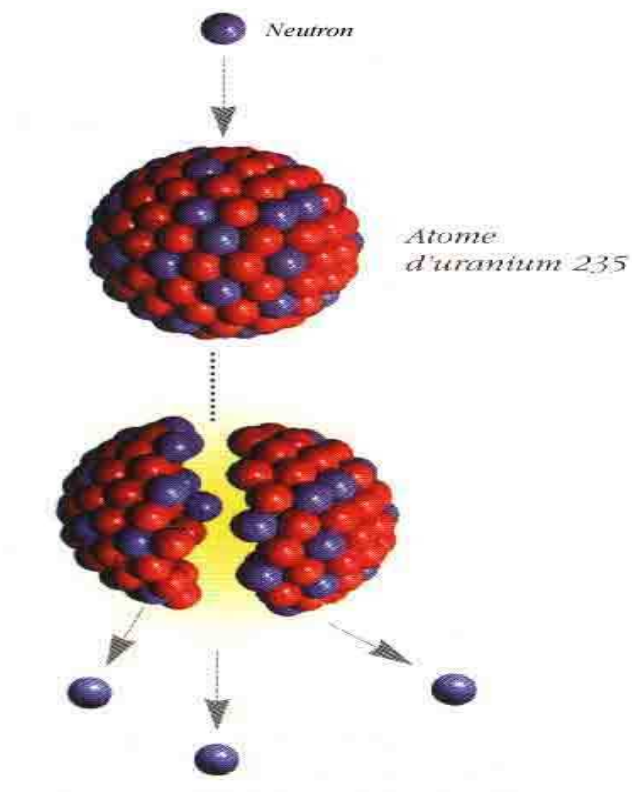


Figure 7 : Fission nucléaire d'atome d'uranium (3)

II- Les rayonnements ionisants :

II.1) Définition [1,2]:

Les rayonnements ionisants, sont des rayonnements d'énergie suffisante pour éjecter un électron de l'orbite électronique d'un atome.

Ils sont électromagnétiques ou corpusculaires, selon qu'ils soient constitués d'une particule énergétique immatérielle, le photon, ou d'un corpuscule de masse non nulle.

II.2) Nature et origine des rayonnements ionisants [1, 2,11]:

II.2.1) Rayonnements corpusculaires :

Ce sont les rayonnements alpha, bêta et les neutrons. (Cf. A-2)

II.2.2) Rayonnements électromagnétiques :

Comprennent:

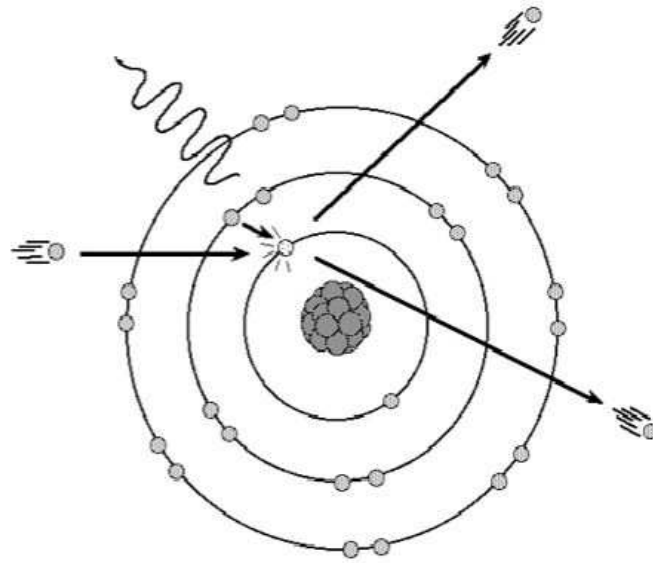
- ◆ Les rayons X et γ (qui nous intéressent dans l'étude): sont dites "photoniques", ils se distinguent par leur origine et non par leur énergie.

Rayonnements X: proviennent

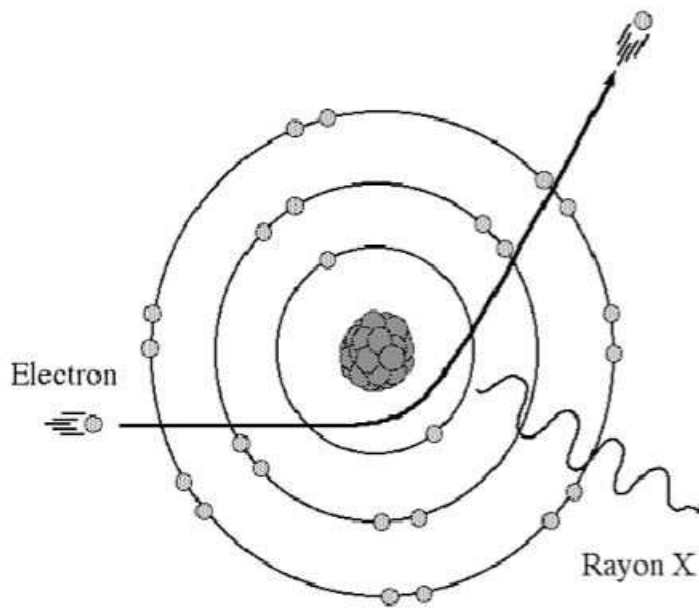
Soit d'un réarrangement électronique après éjection d'un électron d'une couche orbitaire profonde d'un atome dû à des collisions d'électrons incidents
→ **Rayonnement X de fluorescence.**

Soit de la dissipation énergétique émis par les électrons qui perdent de l'énergie lors d'une incurvation de la trajectoire par l'attraction coulombienne entre leur charge négative et la charge positive d'un noyau → **Rayonnement X de freinage.**

Rayonnements γ : Sont émis lors de désintégrations radioactives β^- , β^+ et CE.(CfA-2)



Rayonnement de collision



Rayonnement de freinage

Figure 8 : Collision et freinage (2)

II.3) Effets biologiques des rayonnements ionisants [1, 2, 8]:

II.3.1) Différentes expressions de la dose

◆ Dose absorbée :

Elle est définie comme l'activité totale absorbée, par unité de masse de la cible.

$$D \text{ (gray)} = \text{activité/masse (Bq/Kg)}$$

Une dose de 1Gy absorbée dans un tissu correspond à une activité de 1 Bq transférée à un Kg de matière.

◆ Dose équivalente (H) :

Est la dose absorbée dans un organe, multipliée par le facteur de pondération du rayonnement W_R , traduisant sa dangerosité relative.

$$H \text{ (sievert)} = D \text{ (Gray)} \times W_R$$

Les valeurs de W_R sont approximativement :

- ✓ Rayons X, γ et les électrons : $W_R = 1$
- ✓ Neutrons : $W_R = 10$
- ✓ Particules : $W_R = 20$

◆ Dose efficace (E) :

C'est un indicateur de risques des effets aléatoires.

Elle se définit comme la somme des doses équivalentes reçues par tous les tissus, pondérées par les coefficients W_t (facteur de pondération reflétant la radiosensibilité tissulaire).

$$E \text{ (Sv)} = \sum H \times W_t$$

Tableau I: Les Facteurs de pondération des tissus pour une population de référence (2)

Organe ou tissu	W_t
Gonades (testicules ou ovaires)	0,20
Moelle osseuse rouge	0,12
Côlon	0,12
Poumons	0,12
Estomac	0,12
Vessie	0,05
Sein	0,05
Foie	0,05
Œsophage	0,05
Thyroïde	0,05
Peau	0,01
Surfaces osseuses	0,01
Autres ⁽¹⁾	0,05

(1) : Glandes surrénales, cerveau, partie supérieure du gros intestin, reins, thymus, muscles, rate, pancréas, intestin grêle.

II.3.2) Effets biologiques des rayonnements ionisants sur la matière vivante [1,2]:

↳ Effets moléculaires

L'absorption d'un rayonnement ionisant par la matière vivante, aboutit de manière directe ou indirecte à l'altération plus particulièrement de la molécule d'ADN.

- ◆ **Effets directs:** résultent de la création d'ionisation au sein de l'ADN lui-même, surviennent dans les bases ou le squelette phosphodiester.
- ◆ **Effets indirects:** impliquent la molécule d'eau comme intermédiaire. La radiolyse de l'eau aboutit à des radicaux libres très réactifs : soit oxydant HO•, soit réducteur H•. Si ces radicaux libres sont produits à proximité de la molécule d'ADN, ils vont pouvoir interagir avec elle et altérer sa structure par oxydation ou réduction.

↳ Effets cellulaires :

Sont très différents selon le tissu et selon que la cellule impliquée soit susceptible de se diviser ou non.

Pour des cellules différenciées qui ne se divisent plus et qui ont un rôle fonctionnel déterminé, les rayonnements ionisants (RI) peuvent entraîner la perte des fonctions de la cellule par accumulation de métabolites toxiques.

Pour les cellules qui se divisent, les RI induisent deux types d'effets :

- ✓ **Mutations :** peuvent engendrer des cancers si elles touchent les cellules somatiques et des anomalies héréditaires si elles touchent les cellules germinales.
- ✓ **Mort cellulaire :** pour des doses de 1 à 2 Gy, définie comme la perte de la capacité de prolifération ; la cellule peut éventuellement se diviser, mais meurt lors de la mitose

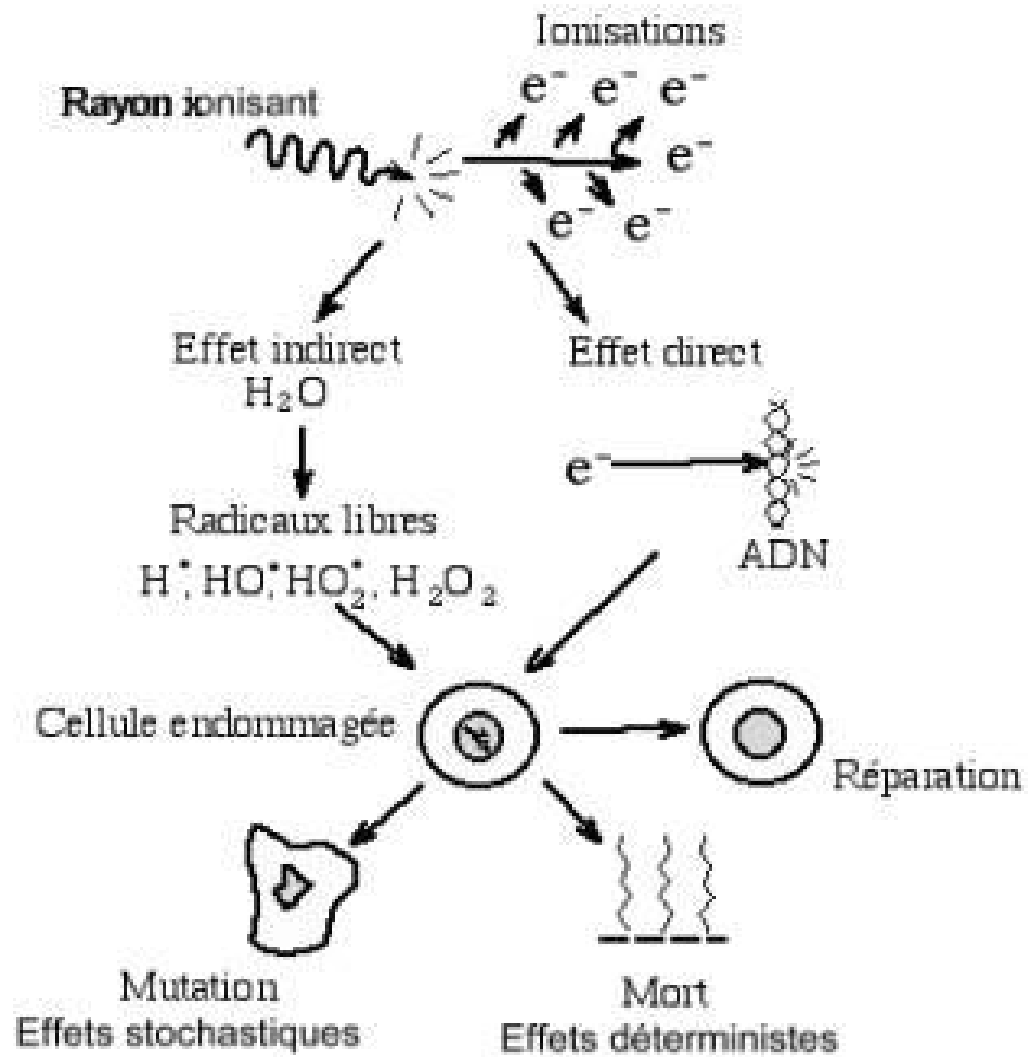


Figure 9 : Schéma illustrant les différents mécanismes sur la cellule provoquée par son exposition aux rayonnements ionisants (2)

II.4 L'utilisation des rayonnements ionisants en médecine nucléaire :

La médecine nucléaire est fondée sur l'utilisation des rayonnements ionisants, émis par des radioéléments artificiels en sources non scellées, selon le type et l'énergie de rayonnement ionisant émis par le radionucléide, ce dernier peut être administré au patient soit à des fins diagnostiques soit thérapeutiques[8, 9, 11].

- ❖ **But diagnostique**: le rayonnement choisi, doit être caractérisé par son pouvoir très pénétrant et sa capacité de traverser des épaisseurs importante de la matière, mais peu ionisant afin d'éviter les risques dosimétriques.
⇒ **Rayonnement gamma (γ) et bêta plus (β^+)**.
- ❖ **But thérapeutique** : le rayonnement émis par le radionucléide doit avoir un faible pouvoir pénétrant, mais fortement ionisant capable de déposer localement une quantité importante de l'énergie, responsable de la mort cellulaire.
⇒ **Rayonnements alpha (α) et bêta moins (β^-)**.

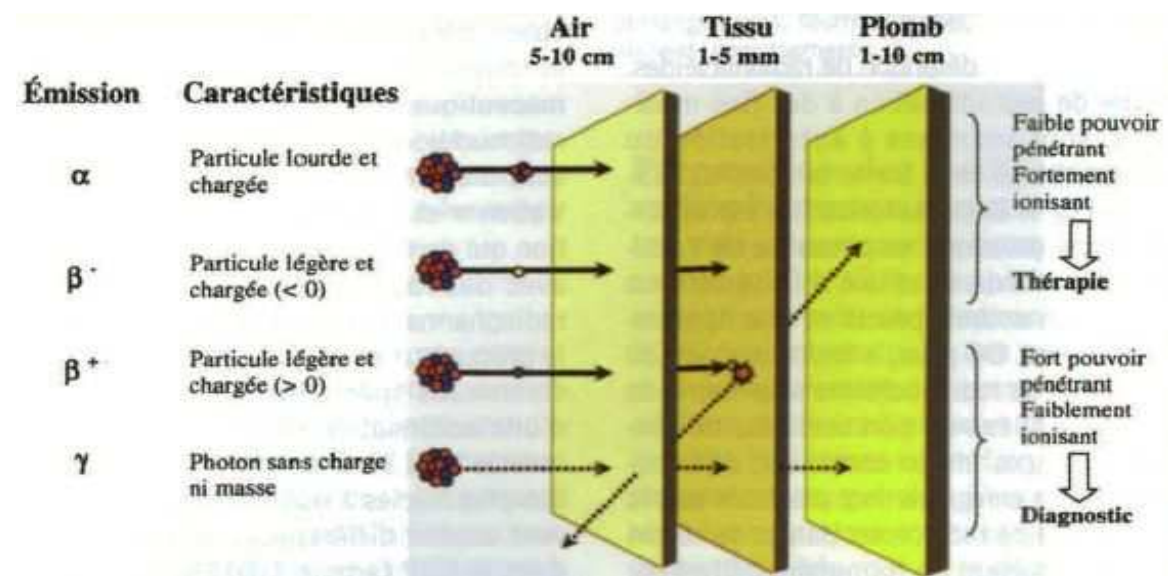


Figure 10 : Parcours des rayonnements α , β^- , β^+ et γ dans la matière (8)

**LES PRODUITS
RADIOPHARMACEUTIQUES ET LEURS
MODALITES DE PRODUCTION
INDUSTRIELLE.**

I- Définition des radiopharmaceutiques :

Les produits radiopharmaceutiques utilisés en médecine nucléaire sont des produits qui ont la particularité d'associer deux exigences réglementaires très contraignantes, dépendant de deux autorités différentes [7]:

- ◆ Celle du médicament au sens pharmaceutique : **loi 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie.**
- ◆ Celle d'une source radioactive liée à un régime d'autorisation spécifique : **CNRP** (Centre national de radioprotection) (**la loi n° 005-71 du 12 Octobre 1971** relative à la protection contre les rayonnements ionisants).

Au Maroc, ces produits s'inscrivent dans le champ de la définition légale du médicament édictée par l'article 2 du dahir n° 1-06-151 du 30 chaoual 1427 (22 novembre 2006), portant promulgation de la loi n° **17-04** portant code du médicament et de la pharmacie [119].

Article 2 : << On entend par :

(...)

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

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

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

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

II. Les principaux status des radiopharmaceutiques

II.1 Les radiopharmaceutiques en tant que spécialité pharmaceutique

Sont des médicaments préparés à l'avance, présentés sous un conditionnement particulier et caractérisés par une dénomination spécifique (**Article 2 de la loi 17-04**).

Ils doivent disposer d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) avant de pouvoir être commercialisés [6, 7, 8].

Le dossier d'AMM doit réunir l'intégralité des informations et des études que la firme peut apporter pour l'évaluation scientifique de la demande.

La constitution des dossiers pour enregistrement dans le but d'avoir une AMM ou actualisation de l'AMM se fait selon les directives de la **circulaire n° 48 DMP/00** du 10 décembre 1998 et la circulaire **n° 49 DMP/00** du 16 juillet 2007 qui définissent les éléments à fournir lors d'une demande d'AMM ou d'une demande de renouvellement d'AMM [119].

Contenu du dossier : à format standardisé : **Commun Technical Document (CTD)**: [6]

Dossier	Médicaments radiopharmaceutiques
Module 1	Données administratives : fiche signalétique, note de synthèse, étiquetage, notice...
Module 2	Résumés et rapport des experts
Module 3 <u>Qualité</u>	Documentation chimique, pharmaceutique et biologique
Module 4 <u>Sécurité</u>	Données toxicologiques
Module 5 <u>Efficacité</u>	Données cliniques (étude de bioéquivalence) : exonération pour les formes injectables

Le dossier est déposé au bureau des enregistrements à la division de la pharmacie, après vérification préliminaire et établissement d'une fiche de dépôt, des services compétents de la direction du médicament et de la pharmacie vérifient par la suite la conformité de l'ensemble des éléments. Un dossier complet pourra être programmé à l'examen par la commission des visas.

Si le dossier répond aux critères essentiels de qualité, de sécurité et d'efficacité, la commission des visas délivre **un accord de principe AMM** qui se transformera en AMM après analyse effectuée à la division du laboratoire national de contrôle des médicaments (LNCM).

En cas d'ajournement qui oblige le demandeur à apporter le complément d'informations nécessaire, le dossier complété sera programmé pour la commission suivante.

Si la commission refuse le dossier, le demandeur peut introduire un recours. Si ce recours donne un avis défavorable lors de la prochaine réunion, le refus devient alors définitif.

II-2 Les alternatives à la spécialité radiopharmaceutique[4, 5, 6, 7]:

La définition des médicaments radiopharmaceutiques donne la possibilité que ces médicaments soient préparés in situ par marquage de molécules vectrices (trousses) avec un radionucléide choisi (générateur ou précurseur).

Ces préparations sont réalisées en conformité avec les bonnes pratiques de préparations (BPP).

Le Dahir n° 1-06-151 du 30 chaoual 1427 (22 novembre 2006) portant promulgation de la loi n° 17-04, dans son article 2 distingue deux types de préparations : [119]

Article 2 de la loi 17-04:

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

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

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

Exemple : (6)

Préparation magistrale : préparation de l'IBZM (Iodobenzamide technétié).

Préparation hospitalière : préparation d'eau marquée (H_2O_{15}), pour réaliser des examens de perfusion cérébrale en imagerie TEP.

III. Modalités de production industrielle des radiopharmaceutiques.

III.1 Contexte réglementaire:

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

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

- ◆ Tout d'abord, à une autorisation d'ouverture délivrée par le ministère de la santé publique.

- ◆ De plus, ils sont soumis à l'autorisation d'activité nucléaire délivrée par le centre national de radioprotection (CNRP).

Au Maroc, le centre national de l'énergie, des sciences et des techniques nucléaires (C.N.E.S.T.E.N) fut créé selon la **loi n° 17-83 et le décret n° 2- 92 964** du 29/4/93 pris pour l'application de la loi précitée relative au CNESTEN.

Le CNESTEN a en effet été habilité par le Dahir n° 1-97-166 du 27 rabii I 1418 (2 août 1997) et par le Dahir n° **1-06-151** du 30 chaoual 1427 (22 novembre 2006) portant promulgation de la loi n° **17-04** (chapitre II, section II, article 28) à entreprendre toute activité ayant trait à l'importation, l'exportation, la production et la commercialisation des radioéléments et des produits radiopharmaceutiques utilisés en médecine nucléaire à des fins diagnostiques et thérapeutiques [94].

III.2 Les bonnes pratiques de fabrication et les radiopharmaceutiques:

Les établissements pharmaceutiques, doivent respecter et fonctionner conformément aux principes généraux des bonnes pratiques de fabrication (BPF). (À titre d'exemple : directive 91/356/CEE du 13 juin 1991) [6,7].

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

La manipulation et la fabrication des radiopharmaceutiques rend obligatoire que les établissements : [43]

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

Le personnel :

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

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

Locaux et matériel :

Les établissements radiopharmaceutiques, doivent disposer de locaux aménagés, entretenus et dédiés aux produits radiopharmaceutiques.

Dans les zones de fabrication, il est nécessaire :

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

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

Le matériel utilisé doit être réservé seulement aux radiopharmaceutiques.

La production :

Les radiopharmaceutiques sont fabriqués dans des enceintes ou des cellules blindées.

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

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

Les radiopharmaceutiques destinés à être administrés par voie parentérale doivent de plus être fabriqués conformément aux exigences de la ligne directrice particulière consacrée "à la fabrication des médicaments stériles".

Contrôle qualité :

Le contrôle de la qualité a pour but de vérifier la conformité du produit fini aux exigences prévues.

Les différents contrôles de la qualité des radiopharmaceutiques, sont décrits dans la monographie de la pharmacopée européenne, intitulée "**préparations radiopharmaceutiques**".

III.3 Développement de radiopharmaceutiques et contraintes industrielles [53]:

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

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

Les radiopharmaceutiques sont des produits d'utilisation délicate, d'application limitée et de coûts élevés.

Donc, la décision prise par un industriel d'investir dans des produits à haute valeur ajoutée tels que les radiopharmaceutiques, nécessite une évaluation de l'environnement médical, sécuritaire et réglementaire obligatoire.

III.4 Production industrielle des radionucléides [3,4, 8, 10, 12]:

Les radionucléides (ou les radioisotopes), couramment utilisés en médecine nucléaire sont des produits artificiellement fabriqués sur des sites industriels :

- ◆ Soit par bombardement d'une cible stable par des particules d'énergie élevée dans des cyclotrons (à coût élevé) ou dans des réacteurs nucléaires (à coût faible et en grande quantité).

- ◆ Soit par transformation radioactive de radionucléides parent eux-mêmes dans des générateurs ;

III.4.1 Les radionucléides produits au sein de réacteurs nucléaires :

Un réacteur nucléaire est un dispositif dans lequel se produisent des réactions de fission nucléaire en chaîne, génératrices de neutrons. (Cf. A-2(e)).

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

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

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

Des réactions nucléaires se produisent entre un neutron incident et le noyau de l'un des atomes de la cible et conduisent à la création d'un radioisotope instable utilisé comme cible.

Ces radionucléides, présentent un excès de neutrons et sont en général émetteurs β^- ;

NB : Actuellement au Maroc, le C.N.E.S.T.E.N dispose d'un réacteur nucléaire.

Exemple d'application: iode 131.

III.4.2 Les radionucléides produits par le cyclotron : [2, 3, 4]

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

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

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

Ceci aboutit à des radionucléides présentant un excès de charges positives et sont le plus souvent émetteurs β^+ (positon), ou émetteurs γ après capture électronique.

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

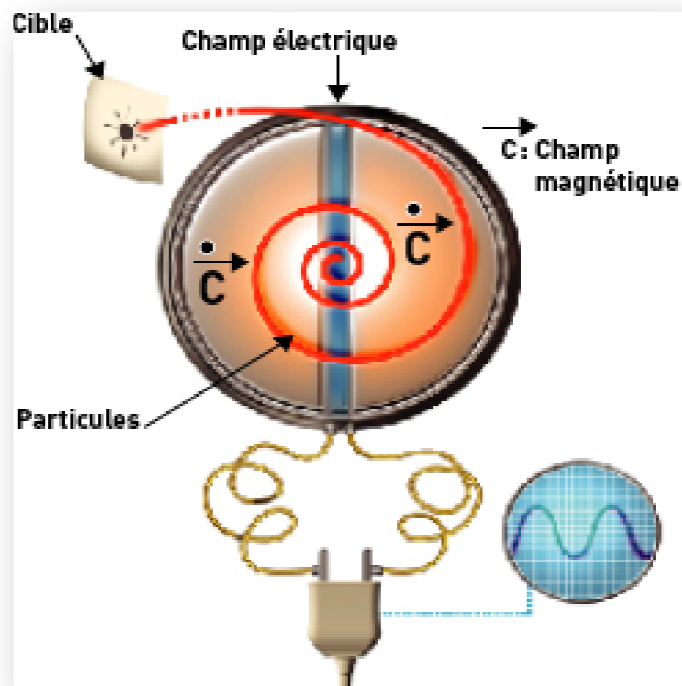


Figure 11 : Principe de fonctionnement du cyclotron (12)

III.4.3 Générateurs de radionucléides :

Les générateurs utilisent en général le principe de filiation radioactive.

Chaque générateur contient un radionucléide père de demi-vie moyenne, obtenu par un réacteur ou un cyclotron et fixé sur une colonne chromatographique,

Ce radionucléide père permet de produire par décroissance un radionucléide fils de demi-vie courte et qui a peu d'affinité pour le support.

Le radionucléide fils est élué au moment de l'usage par passage d'une solution aqueuse stérile. L'élué est alors récupéré dans un flacon d'éluion sous vide.

Exemple d'application [8, 49] :

Générateur molybdène-99/technétium-99m.

Le générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ est constitué par une colonne d'alumine sur laquelle est adsorbé très fortement le molybdate polymérisé [$(^{99}\text{Mo}_7\text{O}_{24})_6^-$].

Après la désintégration, le pertechnétate (TcO_4^-) formé se désolidarise du polymère et peut être facilement élué de la colonne par une solution aqueuse stérile de chlorure de sodium (0.9%) alors que les polymères de l'ion molybdate sont retenus sur la colonne.

Ce système stérile est protégé par du plomb pour la radioprotection.

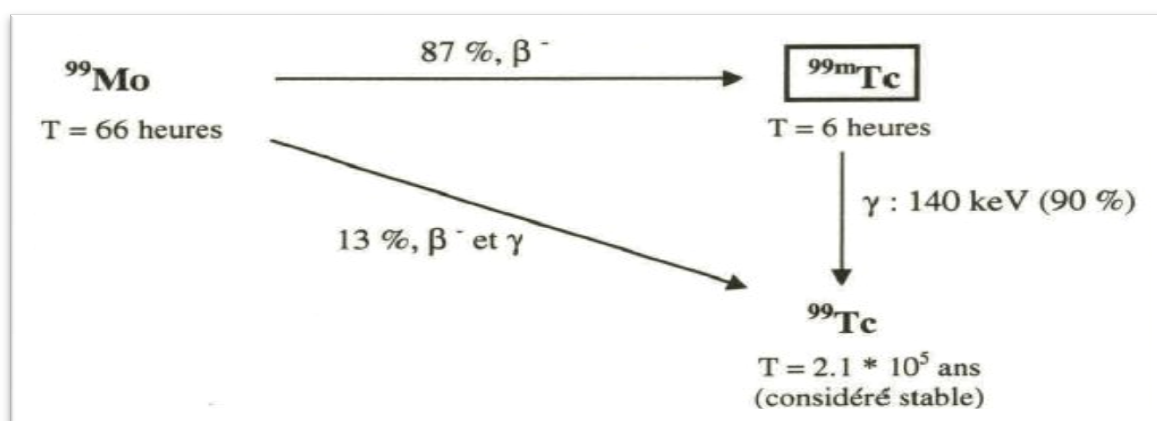


Figure 12 : Schéma de désintégration de molybdène-99 en technétium (8)

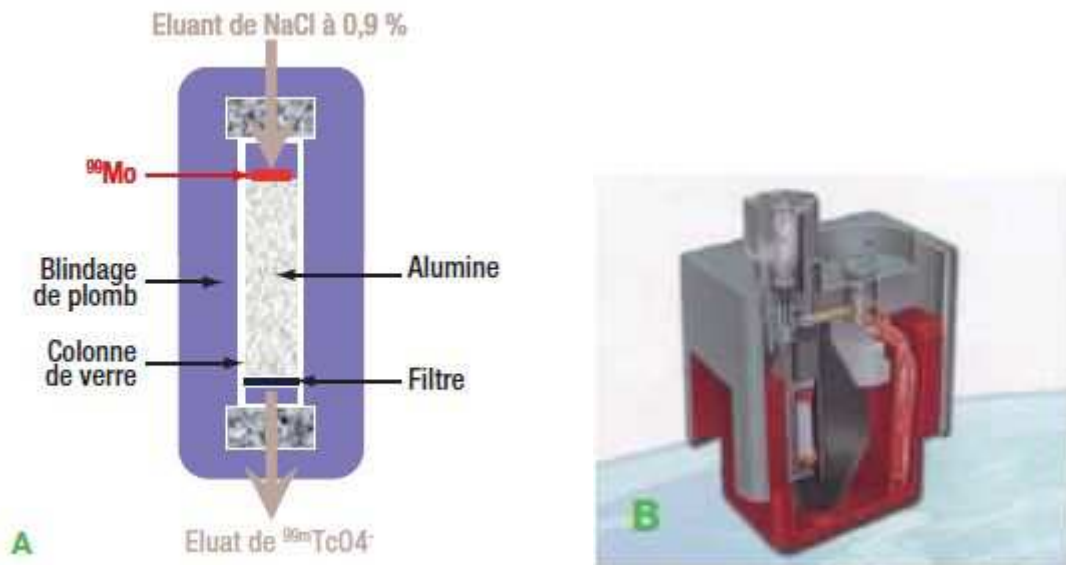


Figure13 : Représentation schématique du générateur $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ (47)

III-5 Production des molécules vectrices [8, 9]:

Les vecteurs, sont des molécules non radioactives dites “**froides**”, commercialisées sous forme de trousse, correspondant à un ensemble de substances stériles, apyrogènes et pré-conditionnées.

Ils sont produits classiquement par voie chimique ou biologique et après marquage par un radionucléide choisi, donnant naissance à un médicament radiopharmaceutique.

Les vecteurs, se présentent le plus souvent sous forme de flacons fermés sous azote, contenant un lyophilisat.

En fonction de la molécule vectrice utilisée (molécule organique, peptide de synthèse, anticorps monoclonaux, cellules sanguines...), le médicament radiopharmaceutique aura un certain tropisme pour un organe ou une fonction à visualiser (diagnostic) ou à irradier (thérapie).

III-6 La fabrication des radiopharmaceutiques : [8, 11, 43]

III.6.1 les matières premières

Les matières premières radioactives provenant de fournisseurs extérieurs à l'établissement de fabrication arrivent directement dans l'enceinte de production, dans leur blindage. Elles ne passent pas au magasin de stockage et ne subissent aucun contrôle avant la mise en fabrication.

III.6.2 Les modalités de fabrication

Deux modes de fabrication sont possibles, selon la nature des produits (voir annexe I et II) : [11, 54]

⇒ Pour les troussees :

Ce sont des préparations stériles contenant une ou plusieurs molécules vectrices destinées à être marquées avec un radioélément. Leurs contraintes de fabrication sont celle de tout médicament injectable stérile.

Elles sont stérilisées le plus souvent par filtration stérilisant (diamètre de filtre < 0,22 μ).

⇒ Pour les radiopharmaceutiques prêts à l'emploi :

Ils sont fabriqués dans des enceintes ou des cellules blindées situées dans des unités de fabrication appelées " **laboratoires actifs**".

La production d'un médicament radiopharmaceutique prêt à l'emploi comprend plusieurs étapes :

- Irradiation d'une cible et son traitement afin d'obtenir une solution d'isotope radioactif.
- La purification (par précipitation, extraction...) pour avoir un produit radiochimique.
- Suivie par une dilution, répartition et stérilisation par autoclavage dans le conditionnement final.

Les contraintes liées à la durée de vie des radiopharmaceutiques nécessitent la mise en place d'un suivi logistique rigoureux aussi bien pour l'approvisionnement en matières premières, que pour toutes les étapes de la production depuis la prise de la commande jusqu'à l'expédition des colis. [53]

III.7 Contrôles de qualité et libération de lots des radiopharmaceutiques

III.7.1 Les contrôles de la qualité : [4, 9, 40, 42]:

Les contrôles de qualité ont pour but de vérifier que les lots des produits finis ont une qualité conforme aux exigences prévues dans leur autorisation de mise sur le marché.

Les critères de qualité des radiopharmaceutiques sont décrits en détails dans des monographies officielles (Pharmacopées Européennes par exemple)

Ainsi, il existe des monographies particulières qui décrivent les divers contrôles à mettre en œuvre, les résultats à obtenir et les limites fixées.

On distingue différents contrôles :

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

Ces contrôles de qualité s'effectuent aussi bien sur :

- ✓ Les médicaments radiopharmaceutiques prêts à l'emploi.
- ✓ Les éluats des générateurs.
- ✓ Les préparations radiopharmaceutiques.

III.7.1.1 Contrôles galéniques

Ils sont représentés par les caractères organoleptiques : couleur, aspect, limpidité, présence anormale de particules...

III.7.1.2 Contrôles physiques :

❖ Identification de l'isotope

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

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

❖ Pureté radionucléidique

La pureté radionucléidique est définie par le rapport exprimé en pourcentage, de l'activité du radionucléide considérée à l'activité totale de la source.

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

Elle peut s'apprécier en général en mesurant la radioactivité ou par spectrométrie gamma.

❖ L'activité de la source

Elle est mesurée à l'aide d'appareillages calibrés et étalonnés régulièrement (activimètre, compteur à scintillation).

Du fait de la décroissance radioactive, l'activité d'une source n'est toujours définie que pour un instant donné.

❖ **Concentration radioactive**

Elle est définie par l'activité d'un nucléide rapportée à l'unité de volume de la solution dans laquelle il se trouve.

Elle s'exprime en Bq/L ou en MBq/L.

❖ **Radioactivité spécifique**

Elle est définie par l'activité d'un nucléide rapportée à l'unité de masse de l'élément ou de la forme chimique considérée.

C'est une caractéristique qui doit être précisément déterminée dans les explorations fonctionnelles visant à quantifier les sites récepteurs, les enzymes ou transporteurs.

Elle s'exprime en Bq/Kg ou Bq/mol.

III.7.1.3 Contrôles chimiques :

❖ **Pureté radiochimique**

Ce contrôle nécessite la connaissance des impuretés radiochimiques susceptibles d'être présentes ou d'apparaître dans une préparation.

Ces impuretés peuvent résulter de réactions de décomposition dues à l'action du solvant, du changement de la température ou de pH, de la lumière, de la présence d'oxydants ou de réducteurs.

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

Les méthodes les plus souvent utilisés pour les mettre en évidence sont [10, 49]:

- **Chromatographie planaire :**

Méthode rapide, simple mais elle n'offre pas la qualité de spécificité.

La chromatographie sur couche mince (CCM) est la plus couramment utilisée.

- **Phase stationnaire :** silicagel ou un support imprégné de cellulose (papiers de Whatman).
- **Phase mobile :** système de solvant qui se diffuse en fonction de la solubilité.

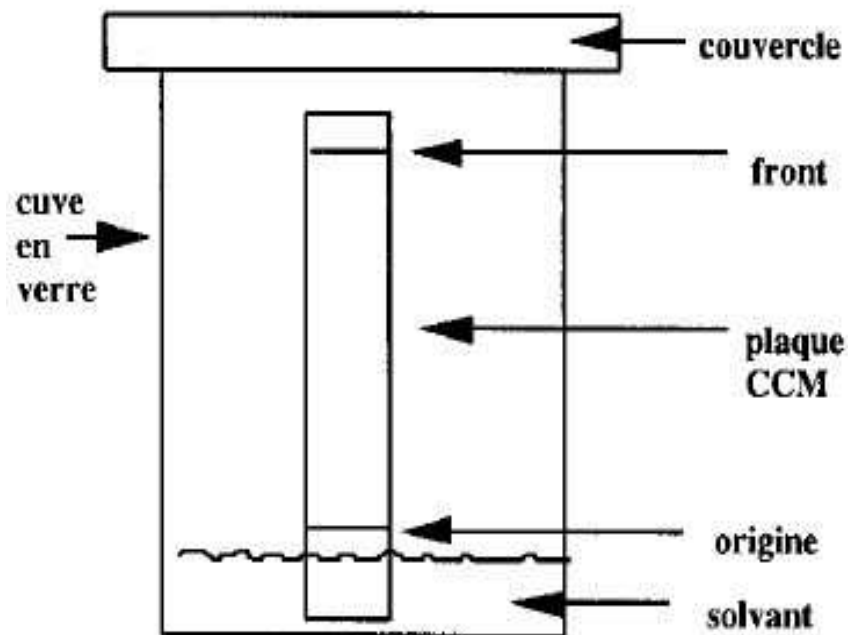


Figure 14 : Installation de la chromatographie planaire classique (10)

Actuellement, les chromatogrammes peuvent être coupés en segments adéquats, après connaissance du R_f et comptés dans un compteur de radioactivité gamma : on parle de **spectrométrie gamma**.

Les résultats fournis par le chromatogramme sont sous forme d'histogrammes qui peuvent être traités (soustraction de bruits de fond, intégration des pics...) et enregistrés.

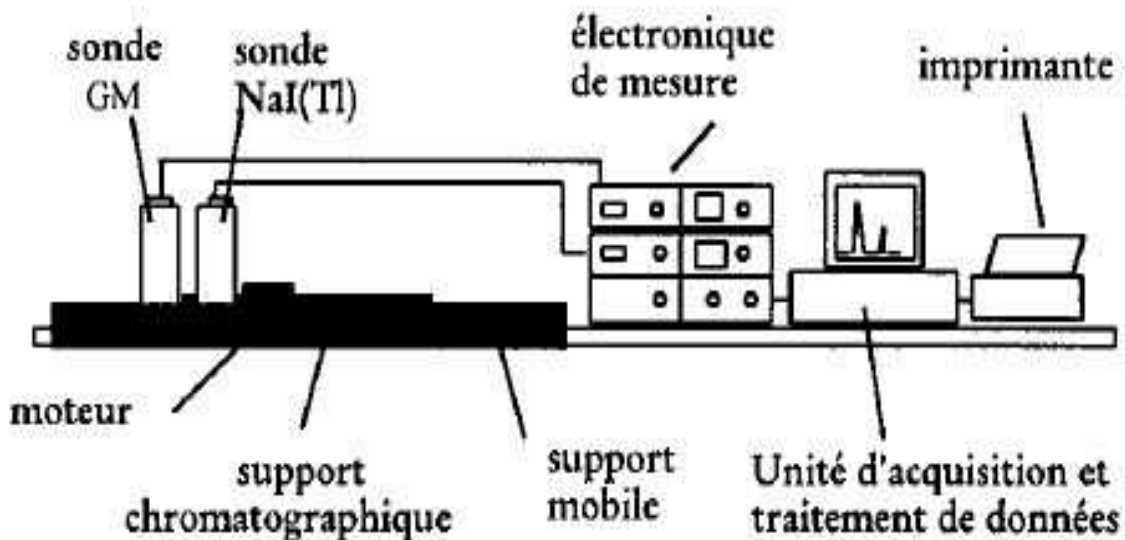


Figure 15 : Principe du fonctionnement d'un scanner de chromatographie planaire (10)

→ **Chromatographie liquide** : HPLC en général.

Donne des résultats plus performants et surtout permet de séparer tous les composants du radiopharmaceutique sauf les formes insolubles.

La détermination de la pureté radiochimique par HPLC fait appel à un équipement standard complété d'une détection radioactive.

La chromatographie liquide utilise des colonnes en acier de petite dimension (10-50 cm de longueur sur quelques mm de diamètre).

Ils sont remplis sous haute pression (600 bars) avec une phase stationnaire constituée d'un adsorbant greffé sur des petites particules de silice.

L'équipement de base consiste en un réservoir de phase mobile qui est pompée et envoyée sous pression dans la colonne chromatographique.

L'échantillon à analyser est injecté en amont (l'ordre de 1 à 20 μl).

La sortie de la colonne est directement branchée au(x) détecteur(s). Selon le type d'analyse, on utilise soit un détecteur UV, soit un détecteur de radioactivité ou les deux en série.

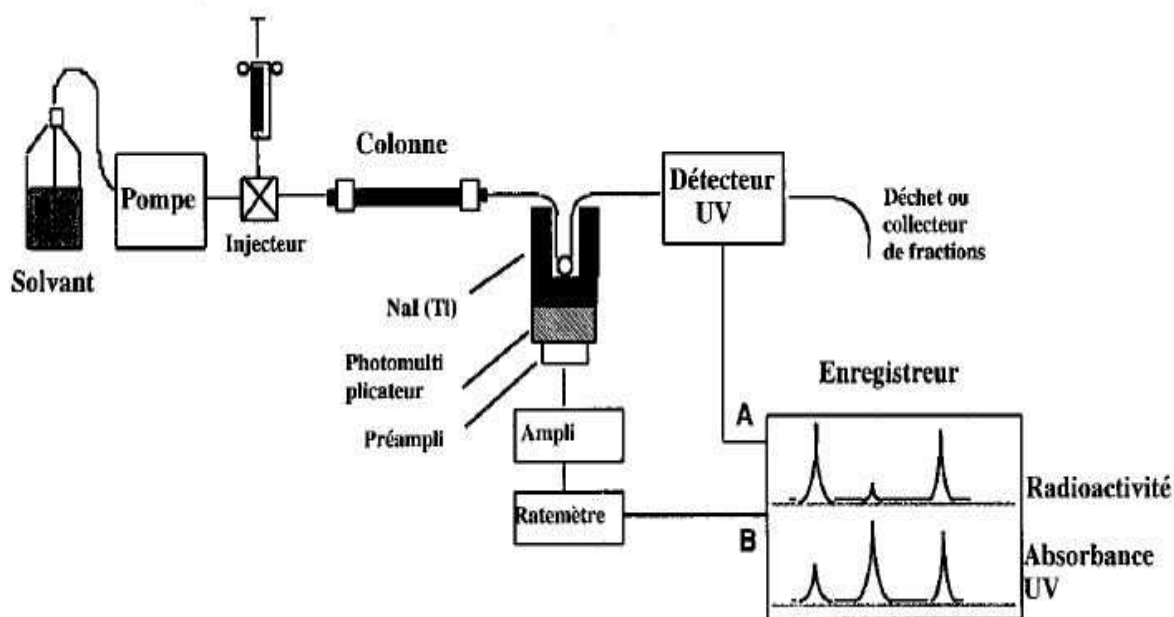


Figure 16 : Schéma de système de base radio-HPLC (10)

❖ Pureté chimique

Elle est définie par le rapport exprimé en pourcentage de la masse de matière présente sous la forme chimique indiquée, à la masse totale de matière contenue dans la source.

❖ **Détermination du pH**

Pour chaque médicament radiopharmaceutique, il existe un intervalle de pH dans lequel la stabilité du produit est optimale.

Un pH inadéquat peut entraîner la formation d'espèces chimiques indésirables et altérer les qualités du marquage.

❖ **Isotonicité**

Les préparations radiopharmaceutiques injectables doivent répondre aux critères d'isotonicité.

III.7.1.4 Contrôles biologiques : [9, 42]

❖ **Stérilité**

L'essai de stérilité est effectué comme décrit dans la monographie de la pharmacopée "Stérilité". [42]

En raison des faibles volumes des préparations radiopharmaceutiques, il est difficile de respecter le rapport 1/10 des volumes (échantillon / milieu de culture liquide) , seules quelques gouttes de préparations peuvent être réservées à ce contrôle.

Il n'est pas toujours possible d'attendre le résultat de l'essai (dure à peu près 15 jours) pour libérer le lot.

❖ **Apyrogénicité**

L'essai d'apyrogénicité est un essai a posteriori.

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

III.7.2 Étiquetage, conditionnement et libération de lots [43, 37]:

⇒ Étiquetage et conditionnement

Le colis et le récipient du médicament contenant des radionucléides doivent être étiquetés conformément aux réglementations recommandées par le **CNRP**. (Relatives à la sécurité du transport des matériaux radioactifs).

L'étiquetage doit répondre aux dispositions énoncées ci-après :

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

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

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

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

En outre, l'étiquetage du blindage de protection doit fournir toutes les explications relatives aux codes utilisés sur le flacon :

- Indiquer s'il y a lieu, la quantité totale ou unitaire de radioactivité.
- Le nombre de capsules ou, pour les liquides, le nombre de millilitres contenus dans le récipient ;
- Les conditions de conservation particulières ;

Une notice d'instructions détaillées doit être jointe au conditionnement des médicaments radiopharmaceutiques, générateurs, trousse ou produits radiopharmaceutiques précurseurs.

⇒ **Libération des médicaments radiopharmaceutiques**

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

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

III.7.3 Le transport des radiopharmaceutiques : [102]

Le transport des médicaments radiopharmaceutiques ne peut avoir lieu qu'après l'obtention d'une autorisation de transport officielle délivrée par le CNRP.

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

En absence d'une législation sur le transport de la matière radioactive, le règlement de transport élaboré par l'Agence Internationale de l'Énergie Atomique est à la base de la plupart des législations partout dans le monde.

L'AIEA recommande pour les colis, selon leur type, des performances minimales visant à garantir la protection contre les rayonnements, le confinement de matière et la prévention des risques thermiques.

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

III.8 La pharmacovigilance et la matériovigilance [8]:

Les médicaments radiopharmaceutiques sont également soumis aux règles de la pharmacovigilance (avec signalisation systématiques des effets indésirables) et de la matériovigilance.

Or, il semblerait que le nombre des effets indésirables observés avec ces produits soit très faible : de 1 cas pour 5000 à 1 cas sur 50.000 administrations selon certaines études.

Ce phénomène pourrait en partie s'expliquer par le fait que les radiopharmaceutiques n'ont souvent aucun effet pharmacologique au sens strict et sont administrés à des doses extrêmement faibles.

Par ailleurs, les radiopharmaceutiques présentent un problème spécifique qui n'est pas véritablement un effet indésirable (car ne produisant pas de réaction véritablement nocive pour les patients), mais peut être qualifié d'effet inattendu et qui devrait être déclaré aux centres de la pharmacovigilance.

Il s'agit des images scintigraphiques "anormales" causées par une modification de la biodistribution du radiopharmaceutique, liée le plus souvent à une interaction médicamenteuse gênant l'interprétation des images obtenues.

La déclaration des effets indésirables peut être faite par le radiopharmacien et/ou le médecin en service de médecine nucléaire.

La déclaration sera transmise au centre de pharmacovigilance dont l'établissement de santé dépend.

**LA PREPARATION DES MEDICAMENTS
RADIOPHARMACEUTIQUES**

La préparation d'un médicament radiopharmaceutique, qu'il soit de diagnostic ou de thérapie, diffère peu de la préparation d'un médicament classique.

Préalablement à la mise en œuvre d'un traitement ou d'un diagnostic utilisant un radiopharmaceutique, l'unité de radiopharmacie doit s'assurer de disposer du matériel adapté à la manipulation des radionucléides, à la préparation et au contrôle de sa qualité notamment : [40, 50, 54]

- Une enceinte blindée de nature et d'épaisseur adaptée aux rayonnements émis.
- Un compteur approprié pour la détermination de la pureté radiochimique une fois la préparation est terminée.
- Un détecteur de radioactivité adapté à la mesure de l'élément radioactif pour la recherche de contamination radioactive...

Compte tenu des rayonnements auxquels sont soumis les opérateurs, le matériel de radioprotection doit être adapté également:

- Des protège-flacons en matériau composite.
- Des protège seringues en plomb ou en tungstène....

Ainsi, la plupart des médicaments radiopharmaceutiques sont des produits injectables, donc leur préparation doit se faire dans des zones d'atmosphère contrôlée en surpression.

Pendant la préparation, une alimentation en air filtré doit maintenir en toutes circonstances une pression positive et une circulation d'air supérieure par rapport aux zones voisines de classes inférieures.

La manipulation des radionucléides exige des zones contrôlées placés en dépression par rapport aux autres zones et à l'intérieur de boîtes à gants plombées maintenues elles-mêmes en dépression.

Pour les préparations radiopharmaceutiques en système ouvert, l'utilisation d'une hotte à flux d'air laminaire verticale de classe A est indispensable.

On distingue deux types de préparations qui peuvent être réalisées dans l'unité de la radiopharmacie :

- ◆ **Conditionnement en dose unitaire** : concerne les radiopharmaceutiques qui sont déjà prêts à l'emploi.
- ◆ **Préparations magistrales et/ou hospitalières extemporanées** : elles permettent d'obtenir des radiopharmaceutiques après un marquage d'une trousse ou des cellules sanguines par un radionucléide de choix.

◆

I.1 Les radiopharmaceutiques prêts à l'emploi:

Les radionucléides peuvent être utilisés seuls sous leurs formes chimiques simples, ils sont obtenus par : [8]

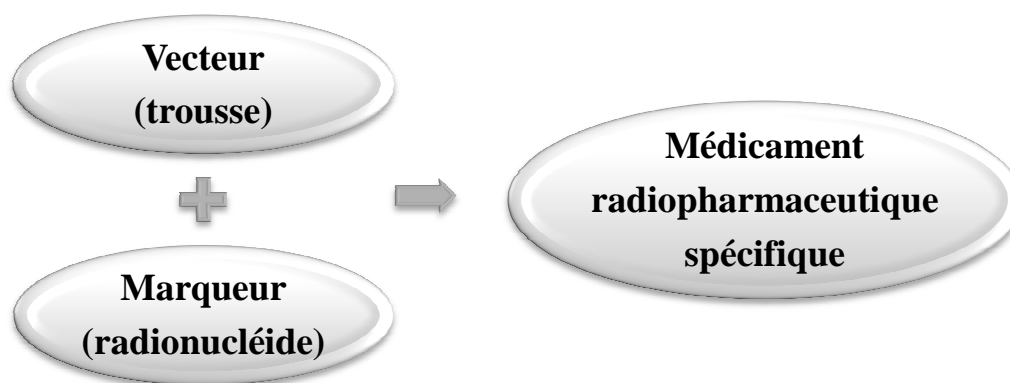
- ◆ Une dissolution d'une cible irradiée.
- ◆ Ou par une séparation physico-chimique à partir d'une cible irradiée (chromatographie, distillation, oxydation/réduction...).

Exemple : Iodure ^{123}I de sodium.

Chlorure de ^{201}Tl (Thalium201).

I.2 les radiopharmaceutiques obtenus par radiomarquage :

I.2.1 Principe de radiomarquage :



I.2.2 Radiomarquage d'une trousse par un précurseur radioactif :

La liaison d'un radionucléide à un vecteur peut être obtenue :

I.2.2.1) Par fixation :

Cas des halogènes (^{123}I , ^{18}F), qui seront fixés aux ligands par une liaison simple. Ces molécules sont obtenues par synthèse chimique, biosynthèse ou échanges isotopiques :

♦ Marquage par synthèse chimique :

Il fait intervenir les procédés de la chimie organique auxquels se surajoutent de la complexité engendrée par la radioactivité.

Exemple : **marquage au Carbone 14.**

♦ Marquage par biosynthèse :

Elle fait appel aux réactions biochimiques normalement engendrées par les microorganismes ou par des réactions enzymatiques qui aboutissent à l'élaboration de molécules biologiques ou métabolites.

♦ Marquage par échange isotopique :

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

Exemple : Préparation de la 2- ^{18}F fluoro-2-désoxy-D-glucose (^{18}F -FDG): [4, 8, 23, 33, 106]

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

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

Utilise le fluor sous forme de fluorure ($^{18}\text{F}^-$), que l'on obtient tel que par le cyclotron grâce à l'irradiation de protons sur une cible d'eau lourde [$\text{H}_2\text{O}(\text{O}^{18})$].

Après l'obtention de $^{18}\text{F}^-$, on le sépare de l'eau lourde par une résine échangeuse d'anions, puis on l'élue par une solution de carbonate de potassium qui est ensuite évaporée à siccité.

L'addition d'un catalyseur de transfert de phase tel que : aminopolyéther ou les sels de tétra-alkyl ammonium dans l'acétonitrile permet d'accroître les propriétés nucléophiles du $^{18}\text{F}^-$, ainsi que facilité la réaction de substitution.

À une température élevée (80 à 160 °C), on réalise la substitution du groupe partant de la molécule souhaitée (mannosyltriflate tétra-acétylé par exemple) par le fluor, suivie d'une hydrolyse acide.

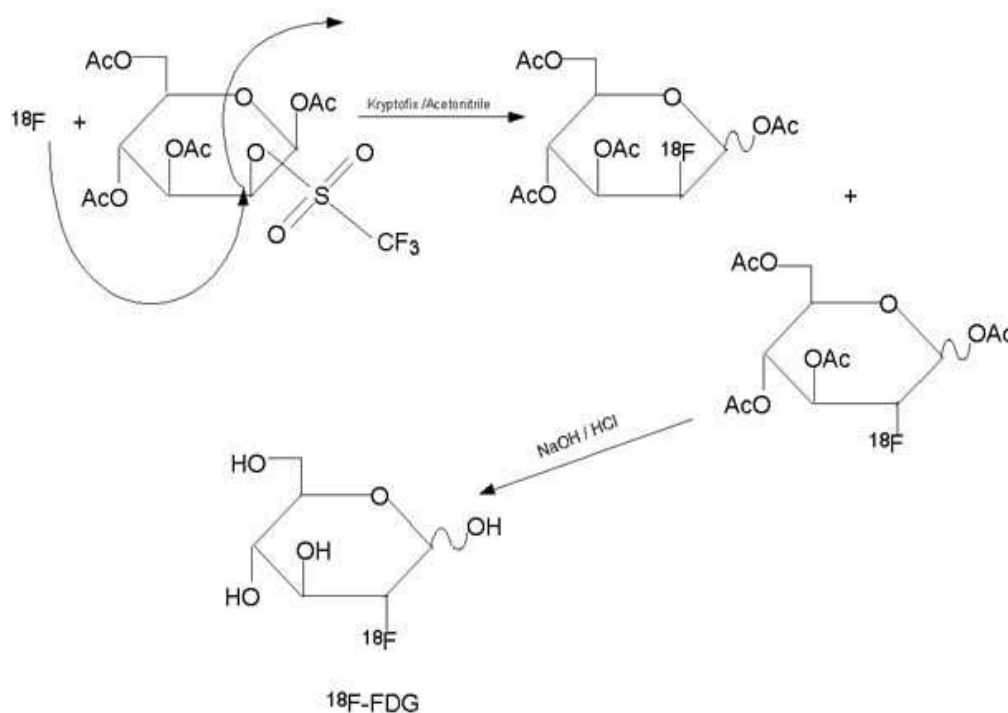


Figure 17 : Schéma de synthèse du ^{18}F FDG à partir de la mannosyltriflate tétra-acétylé (33)

À la fin de synthèse le milieu réactionnel doit être purifié par HPLC puis être mise en forme sous une hotte blindée et ventilée en assurant 3 objectifs :

- ◆ Ajuster l'activité volumique définie dans le dossier.
- ◆ Rendre la solution isotonique.
- ◆ Stériliser la préparation (Filtre 0,22µm).

Actuellement, des automates de synthèse du ^{18}F -FDG sont disponibles sans aucune intervention humaine afin d'assurer la radioprotection du personnel.

Ces automates sont basées sur des transferts de liquides, des systèmes d'électrovannes et des temporisations.[4]



Figure 18 : Exemple d'automate de synthèse du (^{18}F)-FDG (33)

I.2.2.2) Par complexation :

Cas de métaux de transition (^{99m}Tc , ^{111}In) qui impliquent un site de complexation pouvant induire plusieurs liaisons métal-ligand.

Exemple: troussees marqués au ^{99m}Tc : [8, 49]

L'élua issu du générateur de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, il se présente sous forme de pertechnétate de sodium ($^{99m}\text{TcO}_4^- \text{Na}^+$) à l'état d'oxydation VII (+7). L'ion pertechnétate n'a pas de propriétés complexantes.

Le métal doit être réduit à des degrés d'oxydations inférieures à VII pour pouvoir se lier aux différents ligands, d'où la nécessité d'un réducteur lors de l'étape de marquage.

Plusieurs réducteurs peuvent être utilisés, mais seul l'ion étain (Sn^{2+}) est employé dans les troussees commercialisées, sous forme de chlorure stanneux dihydraté ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), il est capable de réduire $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (VII) à l'état V, III et I.

NB : Pour éviter une éventuelle réoxydation, on y associe parfois un antioxydant (acide ascorbique, acide gentsique).

La synthèse de ces complexes peut se faire selon deux voies :

- **Voie directe ou complexation rapide** : la réduction du $^{99m}\text{TcO}_4^-$ par le Sn^{2+} se fait en présence de molécules vectrices portant des groupes donneurs d'électrons (ligands) tels que : halogénure, groupements carboxyles, amines, thiol...

Le pertechnétate réduit va se complexer avec la molécule vectrice souhaitée pour former un chélate :



Exemple : $^{99m}\text{TcO}_2^-$ (V) complexé à l'HMDP (hydroxyméthylène diphosphonate).

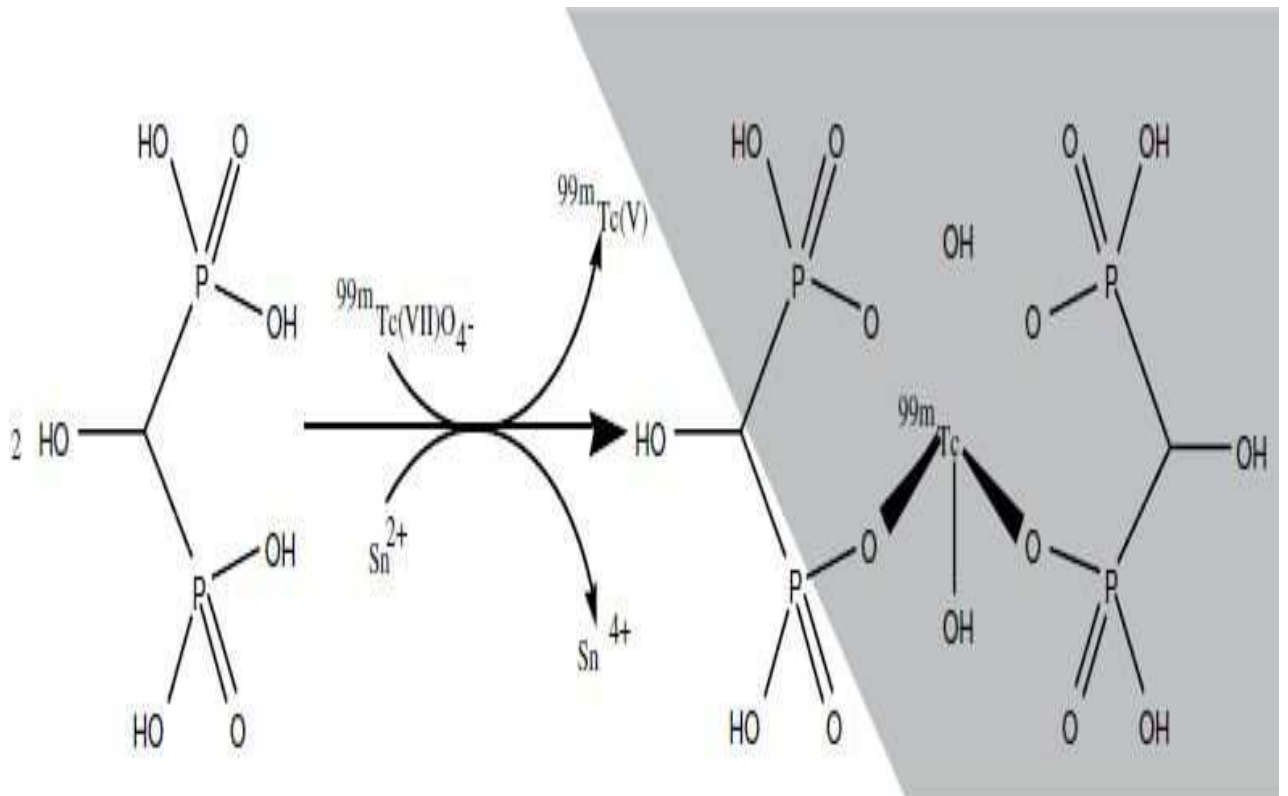


Figure 19 : Complexation du Tc 99m au HMDP (49)

- **Voie indirecte ou greffage puis échange de ligand** : est le cas des certaines molécules qui sont chimiquement inertes vis-à-vis du technétium, par exemples : polypeptides, anticorps monoclonaux...
Un greffage d'un ou plusieurs groupes doit être réalisé, puis on effectue un échange de ligands.



Exemple : préparation du mercapto-acétyl triglycyl (MAG3) marqué au Tc99m après l'utilisation d'un ligand intermédiaire tartrate de sodium.

I.2.3 Radiomarquage cellulaire in vitro : [9, 31]

Le vecteur des radionucléides peut être un composé plus ou moins complexe, sinon des cellules sanguines du patient : leucocytes, érythrocytes ou thrombocytes.

Les éléments figurés du sang marqués par des médicaments radiopharmaceutiques permettent de réaliser des examens en médecine nucléaire en se basant sur leurs comportements physiologiques.

Le radiomarquage est réalisé in vitro en raison de manque de spécificité des agents marqueurs et nécessite plusieurs étapes de préparations de grande technicité.

Les examens nécessitant des leucocytes marqués sont :

- La localisation de foyers infectieux ostéo-articulaire (exemple : infection sur une prothèse).
- Le diagnostic topographique des maladies inflammatoires intestinales (exemple : maladie de Crohn).

Les examens nécessitant les érythrocytes marqués sont :

- L'étude de la durée de vie des hématies.
- La mesure du volume sanguin.
- La recherche d'hémorragie digestive.
- L'étude de la fraction d'éjection ventriculaire.

Les examens nécessitant des plaquettes marquées sont utilisés dans l'étude de la durée de vie plaquettaire et de leur distribution.

Les marquages cellulaires nécessitent plusieurs étapes de préparations : après prélèvement sanguin du patient, les cellules à marquer sont isolées puis incubées en présence du radionucléide. Plusieurs lavages sont ensuite réalisés afin d'éliminer le radionucléide non fixé sur les cellules avant de réinjecter les cellules radiomarquées au patient.

Les cellules sanguines sont marquées avec différents radiopharmaceutiques tels que :

- ❖ pour les leucocytes et les polynucléaires : [^{99m}Tc]-HMPAO (d, 1-hexa-méthyl propylène amine oxime), l'oxinate d'indium-111 ou le [^{18}F]-FDG.

- ❖ Pour les érythrocytes : [^{99m}Tc]-pyrophosphate d'étain et le [^{51}Cr]-chromate de sodium.

- ❖ Pour les thrombocytes : [^{111}In]-oxinate de sodium.

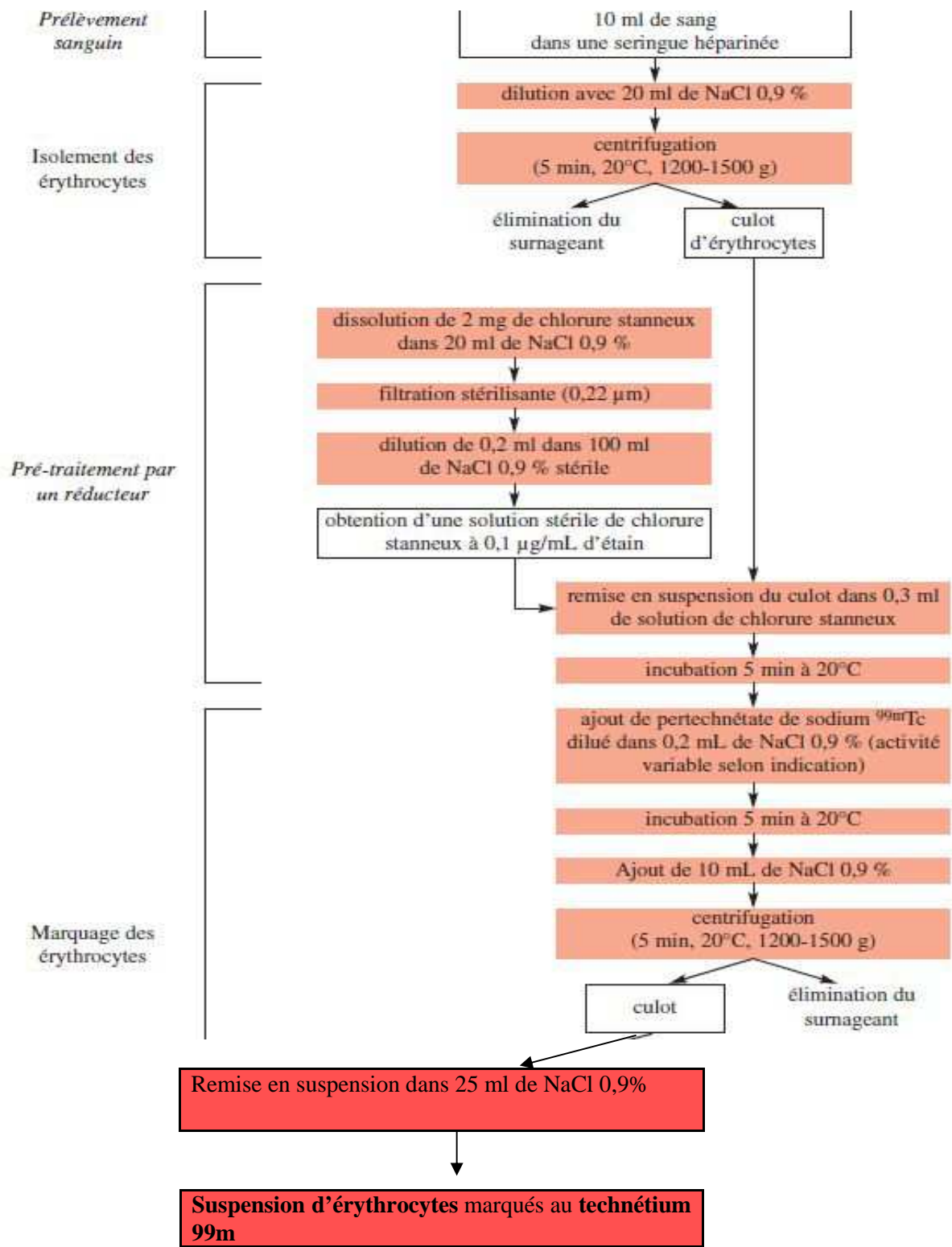


Figure 20 : Schéma d'Isolement et de marquage in vitro des érythrocytes au Technétium 99m. [9]

I.3 Contrôle de qualité des préparations radiopharmaceutiques

[9,31, 42, 50]

Les contrôles de qualité vérifiant la conformité des médicaments radiopharmaceutiques s'effectuent également pour le contrôle de qualité des préparations radiopharmaceutiques. En pratique courante on note entre autres :

- ❖ Identification et mesure de l'activité des radionucléides.
- ❖ Caractères organoleptiques, pH, mesure de la pureté radiochimique et de la pureté radionucléidique.

Le temps disponible pour réaliser des contrôles de qualité avant réinjection des produits est très restreint, en raison d'une part, de la courte $T_{1/2}$ des radioisotopes utilisés et d'autre part de la nécessité de conserver la fonctionnalité des cellules marquées. Cependant, quelques contrôles à priori peuvent être rapidement exécutés tels que :

- ❖ Le calcul du rendement de marquage (pourcentage de l'activité cellulaire/l'activité totale).
- ❖ L'aspect macroscopique homogène de la suspension des cellules radiomarquées.
- ❖ La visualisation de la viabilité cellulaire par le test bleu trypan,.

Des contrôles de qualité réalisés sont utiles pour valider la qualité des préparations au cours du temps exemple: évaluation du chimiotactisme des polynucléaires radiomarquées et évaluation de la capacité d'agrégation des plaquettes radiomarquées.

I.4 La libération des préparations radiopharmaceutiques : [7, 50]

La libération de la préparation radiopharmaceutique est effectuée par le radiopharmacien ou par la personne qu'elle aura habilitée à l'effectuer, au vu des données enregistrées dans le dossier de lot de la préparation et toute préparation non conforme est considérée comme un déchet radioactif.

↪ **Local de préparation : 'laboratoire actif'**



↪ **Local de contrôle :**



**DOMAINES D'UTILISATION DES
MEDICAMENTS
RADIOPHARMACEUTIQUES**

Les radioéléments artificiels en sources non scellées ne peuvent être utilisés chez l'homme qu'en médecine nucléaire, en biologie et comme traceurs dans certains travaux de recherche.

En médecine nucléaire, les radiopharmaceutiques sont destinés dans 95% à des actes diagnostiques et à 5% à des actes thérapeutiques. [9]

◆ **Les actes diagnostiques :**

Ce sont les explorations scintigraphiques planaire ou tomographique. Ces examens permettent de réaliser des études cinétiques fonctionnelles ou métaboliques et d'obtenir des images par comptage externe de la fraction de radioactivité administrée et fixée par un organe.

◆ **Les actes thérapeutiques :**

Ils utilisent des radiopharmaceutiques contenant des radioéléments à haute énergie (émetteurs β^-) destinés à irradier de façon sélective certains tissus, entraînant le blocage des processus de division cellulaire, puis la destruction des cellules cibles.

I. Critères de choix d'un médicament radiopharmaceutique

I.1 Critères de choix liés aux radionucléides : [9, 69]

↳ **Nature du rayonnement :**

Actes diagnostiques : on choisit des radionucléides émettant principalement des rayonnements γ ou β^+ : car ils sont pénétrants, permettant des explorations scintigraphiques.

Actes thérapeutiques : principalement des radionucléides émettant des rayonnements β^- : irradiation localisée pour la thérapeutique.

↳ Énergie du rayonnement :

-Pour la **scintigraphie**, le radionucléide doit posséder une énergie suffisamment importante (> **20 KeV**) mais pas trop grande (< **600 KeV**), pour permettre une détection optimale.

-Pour la **TEMP**, l'énergie émise par le radionucléide, doit être idéalement comprise entre 100 et 300 KeV.

- Pour la TEP (**la Tomographie par Emission de Positons**) : détecte des photons de 511 KeV consécutifs aux émissions β^+ .

↳ Période physique :

Pour être utilisables en médecine nucléaire, les radionucléides doivent avoir une période physique suffisamment longue pour permettre une exploration correcte, mais suffisamment courte pour ne pas entraîner une irradiation nuisible pour la patient.

I.2 Critères de choix liés à la molécule vectrice

Outre le métabolisme et la distribution, l'élimination du médicament radiopharmaceutique doit être aussi prise en compte, d'où la notion de la période biologique T_B et de la période effective T_E . [2]

La période biologique est définie comme le temps nécessaire pour que l'organisme élimine la moitié des atomes ou des molécules administrées.

La période effective est définie comme le temps nécessaire pour que l'activité dans l'organisme diminue de moitié.

Donc, la période effective intègre la période physique T_P et la période biologique T_B .

$$\Leftrightarrow \mathbf{1/T_E = 1/T_P + 1/T_B}$$

Pour réaliser une exploration fonctionnelle, il est préférable que le médicament radiopharmaceutique ne soit pas éliminé avant la fin de l'examen, mais ne stagne pas, non plus, trop longtemps dans l'organisme.

Tableau II : Présentation des principaux radionucléides utilisés en médecine nucléaire : [11]

Radionucléides	Période	Types d'émission	Énergies principales
Iode 123	13,2 h	CE, γ	0,16 MeV
Technétium 99m	6,02 h	γ	0,14 MeV
Thallium 201	3,05 j	X, γ	0,17 MeV
Indium 111	67,3 h	γ , CE	0,17- 0,25 MeV
Carbone 11	20,4 min	β^+	0,96 MeV
Fluor 18	108 min	β^+	0,63 MeV
Yttrium 86	14,7 h	β^+	1,25 MeV
Iode 131	8,02 h	β^-	0,61 MeV
Samarium 153	46,3 h	β^- , γ	0, 70 MeV
Yttrium 90	64,1 h	β^-	2,28 MeV
Radium 224	3,64 j	α	5,68 MeV
CE=Capture Électronique		MeV = 1 million d'électron-Volt	

Tableau II : Présentation des principaux radionucléides (11)

II Pharmacologie des médicaments radiopharmaceutiques [8]

II.1 Formes galéniques des radiopharmaceutiques :

- **Formes liquides** : on distingue

↳ **Les solutions vraies** : Elles sont aqueuses (par voie orale ou intraveineuse), hydroalcoolique (V.I) ou huileuses (V.I).

Les solutions administrées par voie orale, se présentent sous forme de flacons et elles peuvent entraîner une irradiation de la bouche et du tube digestif.

Exemple : iodure 131 de sodium.

Pour les solutions injectables administrées par voie parentérale, elles se présentent en ampoules ou en flacons unidoses ou multidoses. Elles sont stériles, apyrogènes et isotoniques.

Exemple : iodure 123 de sodium, chlorure de thallium 201.

↳ **Les solutions colloïdales** : Stabilisées par la gélatine. Elles sont administrées soit par voie intrapéritonéale soit par voie intraséreuse.

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

- **Formes solides** :

Elles se présentent sous forme de gélules dont l'avantage est que chaque gélule contient une dose déterminée du radioélément.

Exemple : Iode marqué.

- **Formes gazeuses**

Administration par inhalation, elles se présentent sous forme d'ampoules scellées contenant un gaz.

Exemple : Ventilation pulmonaire au ^{133}Xe .

II.2 Aspect biopharmaceutique: mécanismes de localisation des radiopharmaceutiques dans l'organisme. [8, 9]

⇒ **Localisations passives**

◆ **Par diffusion simple transmembranaire :**

Elle se fait à travers la membrane cellulaire puis la liaison à un composant intracellulaire.

Exemple : Thallium 201 (^{201}Tl) : analogue du K^+ pénétrant par la pompe sodium-potassium utilisé pour l'imagerie cérébrale tumorale.

◆ **Dilution isotopique :**

$^{51}\text{Cr-GR}$: pour le diagnostic de polyglobulie, d'anémies liées à une splénomégalie...

Le marquage des GR par le chromate de sodium (hydrosoluble) permet la détermination du volume total des globules rouges circulants par mesure de l'intensité de rayonnement émis.

◆ **Blocage capillaire:**

Se traduit par une embolie intensive d'un capillaire par des particules.

Exemple : Tc99m macro-agrégat de sérum albumine humaine : utilisé pour l'exploration de la perfusion pulmonaire.

◆ **Séquestration cellulaire :**

Injection de globules rouges abîmés par la chaleur et marquées par le Tc99m pour l'imagerie sélective de la rate.

◆ **Phagocytose :**

Par capture d'une particule ou d'un colloïde par les cellules du SPM (cellules de Kupffer dans le foie) par exemple le $^{99\text{m}}\text{Tc-Colloïde}$ pour l'imagerie hépatique.

⇒ **Localisations actives**

◆ **Voie métabolique : (substitution isotopique)**

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

◆ **Voie métabolique : (substrat métabolique)**

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

◆ **Captation métabolique :**

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

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

◆ **Utilisation d'anticorps :**

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

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

II.3 Les effets indésirables des radiopharmaceutiques [8]

Le nombre des effets indésirables observés avec les radiopharmaceutiques semble assez faible par rapport à celui des effets indésirables observés avec un médicament conventionnel.

Ceci s'explique par l'absence des effets pharmacologiques propres aux radiopharmaceutiques. Aussi certains effets indésirables ne sont pas forcément signalés par les patients d'autant plus qu'ils sont généralement bénins et régressent spontanément.

Tableau 3 : Exemples d'effets indésirables induits par des médicaments radiopharmaceutiques (8)

Exemples des radiopharmaceutiques	Effets indésirables observés
Technescan[®] HDP Ostéocis[®]	Rash, malaise, démangeaison, nausées, goût métallique, œdème de la face.
Technescan[®] MAG3	Rash, démangeaison.
Macro-agrégat d'albumine humaine : Technescan[®] Lyomaa	Démangeaison, rash, oppression, nausées, vomissement.

II.4 Les interactions médicamenteuses des radiopharmaceutiques

Certains principes actifs peuvent avoir une action sur le devenir des radiopharmaceutiques.

Exemples :

La fixation hépatique du phytate de technétium [^{99m}Tc] (Phytacis[®]) indiqué dans la scintigraphie hépatique, est diminuée lors de la prise de médicaments hépatotoxiques (paracétamol)

La modification de la fixation protéique d'iode radioactif en présence de certains médicaments tels que : les antithyroïdiens, salicylés, corticoïdes...

II.5 Les contre indications des radiopharmaceutiques

Les radiopharmaceutiques ont une contre indication absolue durant les trois premiers mois de grossesse.

Et une contre indication relative durant le reste de la grossesse, en période de lactation et chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'un des composants des radiopharmaceutiques.

III Les indications des radiopharmaceutiques

III.1 Les radiopharmaceutiques à visée diagnostique (95%)

III.1.1 Les principaux radiopharmaceutiques scintigraphiques

III.1.1.1 Principe de fonctionnement des caméras à scintillation :

La technique scintigraphique classique (ou planaire) est basée sur la détection des radioisotopes émetteurs de rayonnements gamma (γ) afin de visualiser une image morphologique et surtout fonctionnelle. Donc c'est une **technique d'imagerie par émission**. [2, 34, 82]

Pour la détection de ces rayonnements, on utilise un ou plusieurs détecteurs de photons, compris sur une même caméra, appelée caméra à scintillation ou gamma caméra.

En couches successives, un collimateur en plomb permet de sélectionner les photons provenant d'une unique direction.

Le rayonnement gamma arrive à travers le collimateur sur un cristal scintillant qui le transforme en un signal lumineux (scintillation).

Le signal lumineux est amplifié dans des tubes de photomultiplication pour former un signal électrique dont l'amplitude est proportionnelle à l'énergie du rayonnement gamma détecté. L'information du détecteur est ensuite traitée sous forme numérique.

La **tomoscintigraphie** basée sur l'utilisation de ces radioéléments à rayonnement gamma est appelée **TEMP** (tomographie à émission mono photonique), le rayonnement gamma émanant du patient est enregistré au moyen d'images de projection sur 360° et des coupes dans les 3 axes principaux (représentation 3D). Cette information fonctionnelle donne des informations physiologiques tout à fait pertinentes. [51, 84, 87, 88]

La résolution limitée de la scintigraphie empêche une localisation très précise des anomalies. La TEMP peut désormais être couplée à un scanner à rayons X (TDM), se qui permet de combiner les avantages de deux techniques : la résolution spatiale de la TDM et la sensibilité de la tomoscintigraphie par rapport aux images planaires.

→ Les caméras hybrides TEMP/TDM permettent dorénavant d'obtenir lors d'un seul examen des images fonctionnelles et anatomiques fusionnées plus performantes, mettant ainsi à disposition des médecins nucléaires une image corrigée quantitativement avec un support anatomique permettant d'améliorer la qualité de l'interprétation. [53, 87, 96, 97, 98]

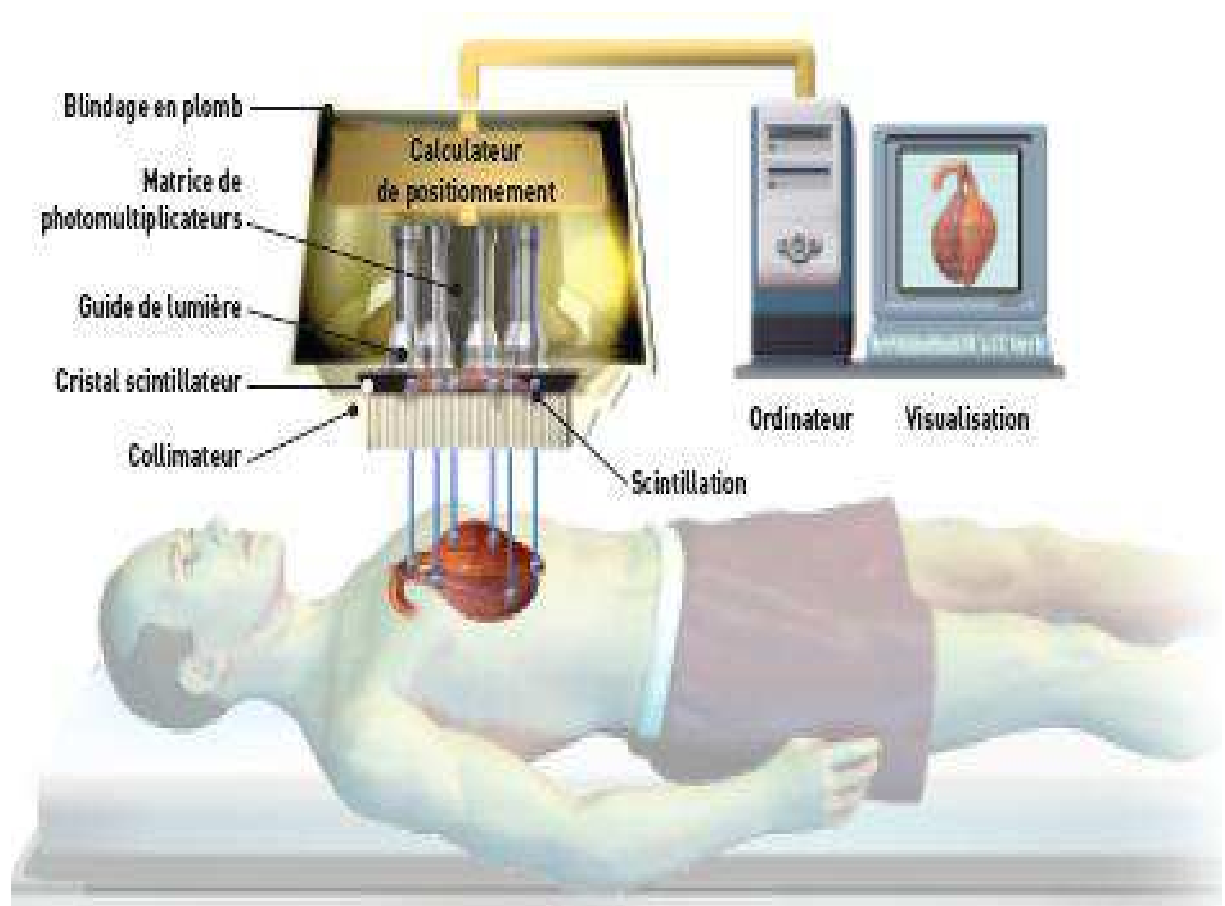


Figure 21: Principe de fonctionnement de gamma caméra (12)

III.1.1. 2 La scintigraphie au Technétium 99m (^{99m}Tc) :

❖ Propriétés physiques du radionucléide (Tc99) : [8, 11, 82]

Le Technétium 99, est le radioisotope le plus utilisé dans la majorité des préparations radiopharmaceutiques à visée diagnostique (80%).

Le ^{99m}Tc est un produit de décroissance de ⁹⁹Mo. Il décroît avec une période de 6h, en émettant une radiation gamma de 140 KeV.

❖ Principales indications : [11, 38, 69, 105]

L'élua du générateur, pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, peut être utilisé :

- Soit comme précurseur pour le marquage de différents composés fournis sous forme de trousse.
- Soit directement dans de nombreuses indications.

Les principales indications sont :

- **Scintigraphie thyroïdienne** : la mesure de la fixation thyroïdienne permettant d'obtenir une information sur la présence de nodules, leur taille et leur position ainsi que l'étude anatomique et semi-fonctionnelle de la thyroïde.
- **Scintigraphie cérébrale** : mise en évidence des atteintes de la barrière hémato-encéphalique en rapport avec la présence de tumeurs, d'infarctus, d'hémorragie ou d'œdème.
- **Scintigraphie ostéo-articulaire** : mise en évidence des affections ostéo-articulaire avec notamment la recherche des métastases osseuses.
- **Scintigraphie cardio-vasculaire** (angio-scintigraphie) pour l'évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire : l'imagerie de perfusion d'organe ou d'anomalie vasculaire.

Tableau 4 : Exemples de trousseaux marqués au ^{99m}Tc (8, 63)

DCI	Nom commercial	Principales indications
Sestamibi	Cardiolite [®]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Scintigraphie de perfusion myocardique.
Examétazine	Cérétec [®]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Scintigraphie de perfusion cérébrale. ▪ Scintigraphie aux polynucléaires.
Oxidronate	Ostéocis [®]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Scintigraphie osseuse
Macro-agrégats d'albumine humaine.	Technescan [®] Lyomaa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Scintigraphie de perfusion pulmonaire
Sulfure de rhénium colloïdal.	Nanocis [®]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ lymphographie
Bétiatide	Technescan [®] Mag3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Néphrogramme isotopique
Hydroxyméthylène diphosphonate de sodium (HMPD).	Technescan [®] HPD	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Scintigraphie osseuse
DTPA	Pentacis [®]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Scintigraphie de la fonction : glomérulaire rénale. ▪ Scintigraphie de ventilation pulmonaire.
DMSA	Renocis [®]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Scintigraphie rénale.
methoxy-isobutyl-isonitril (MIBI)	Cardiotop [®]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Scintigraphie de perfusion myocardique.

❖ **Exemple d'application : Technescan[®] HPD** [8, 38, 69]

Le diphosphonate (DP) technétié est utilisé principalement pour la scintigraphie osseuse dont la biodistribution inclue des mécanismes de la fixation osseuse.

Les diphosphonates sont des analogues structuraux synthétiques de pyrophosphate (PP), où la liaison P-O-P est remplacée par une liaison P-C-P résistante à l'hydrolyse enzymatique par les phosphatases.

Le groupement P-C-P est responsable de la liaison des diphosphonates sur le Ca^{2+} . Cette propriété fait des diphosphonates des agents pharmacochimiques de choix pour cibler l'os.

Le principe de fixation repose sur un échange d'hydroxyapatite ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) en formation (constituant principal de la phase minérale de l'os), et les molécules de phosphate de diphosphonate.

La fixation du diphosphonate s'opère préférentiellement dans les territoires qui sont bien perfusés et où il existe une ostéogenèse active. Donc toute agression osseuse se traduit par une hyperfixation du biphosphonate.

Concernant le diphosphonate technétié, le complexe fourni implique deux molécules de diphosphonates entourant un atome de technétium99 (degré d'oxydation +IV).

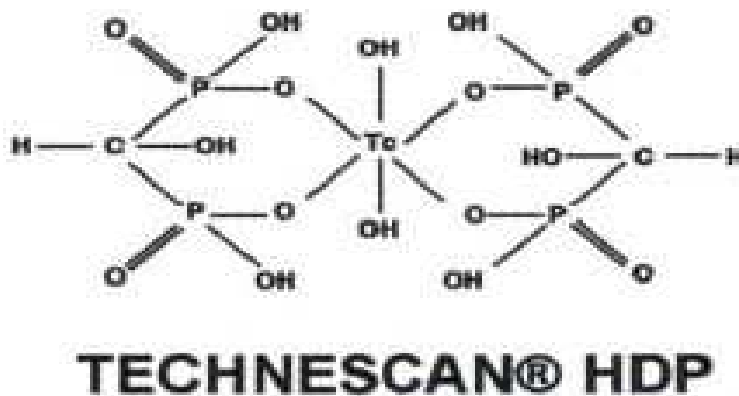


Figure 22 : formule chimique de TECHNESCAN[®] HDP (8)

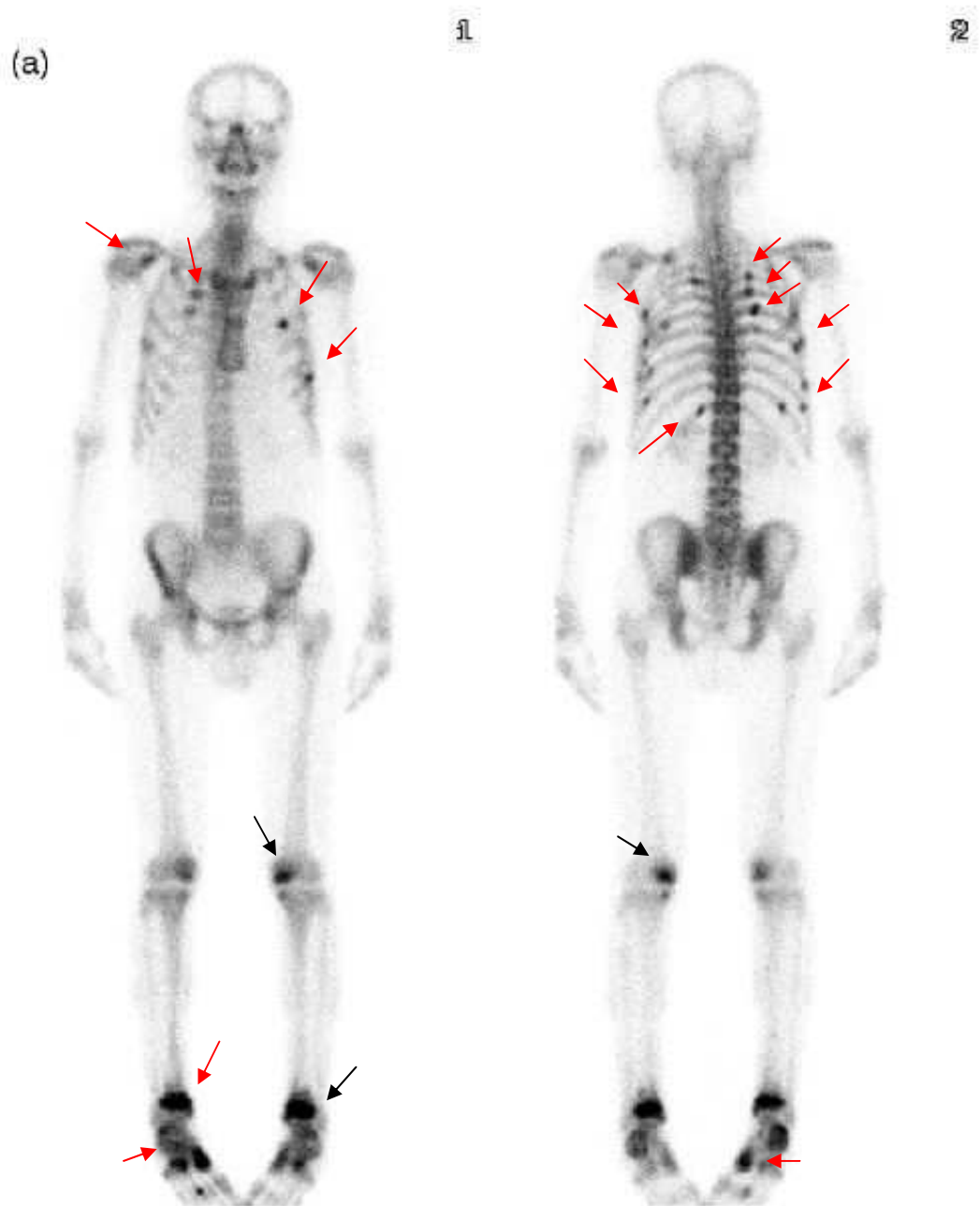
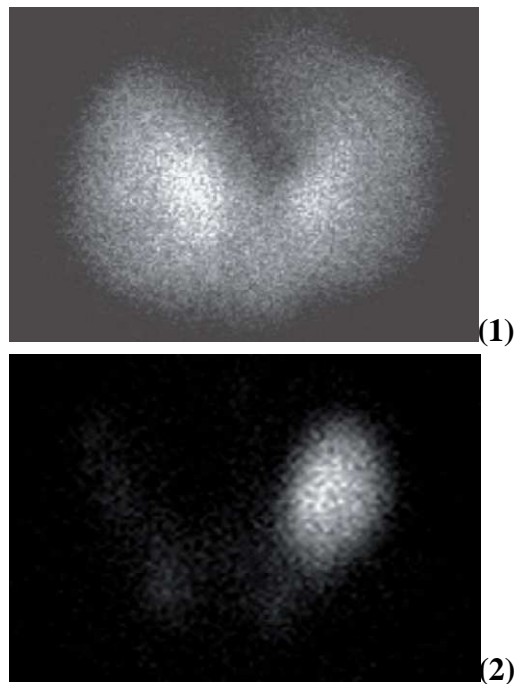
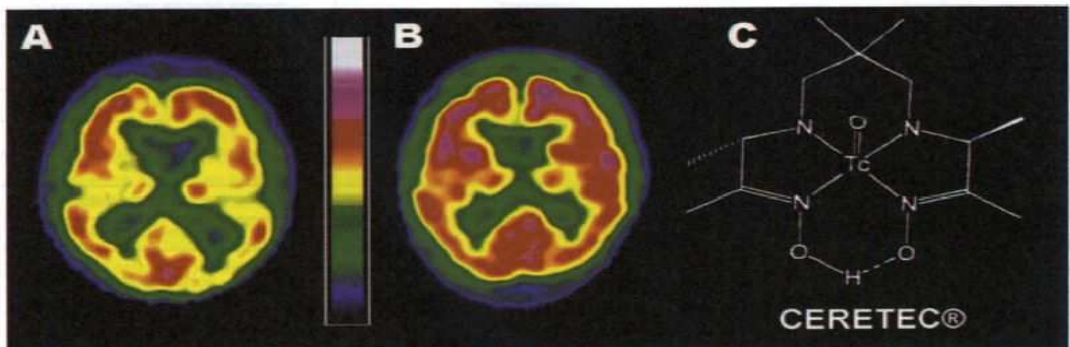


Figure 23 : Hyperfixation scintigraphiques de diphosphate-^{99m}Tc multiples sur des pseudofractures de l'ostéomalacie (38)

◆ Exemples d'autres imageries scintigraphiques :



A : Patient atteint de la maladie d'Alzheimer.
 B : Sujet normal.
 C : Formule chimique du Cérétec® marqué au ^{99m}Tc .



(3)

Figure 24 : (8)

- (1) Scintigraphie au ^{99m}Tc montrant un goitre homogène intense en faveur d'une maladie de Basedow.
- (2) Scintigraphie au ^{99m}Tc montrant une hyperfixation focalisée et l'absence de fixation en regard du reste du parenchyme thyroïdien en faveur d'un nodule chaud thyroïdien extinctif.
- (3) IRM et scintigraphie de perfusion cérébrale réalisée à l'aide du Cérétec®.

III.1.1.3 La scintigraphie à l'iode 123

◆ Propriétés physiques du radionucléide : [11, 59, 61, 68]

L'iode non radioactif est un élément essentiel qui rentre dans la composition des hormones thyroïdiennes.

L'iode 123 est un radioisotope de choix pour l'imagerie scintigraphique, il se comporte dans l'organisme exactement comme l'iode non radioactif.

Il est non seulement capté, mais aussi organifié par les cellules thyroïdiennes. La fixation d'iode reste proportionnelle au métabolisme du tissu thyroïdien.

Il se désintègre par capture électronique en tellure 123, en émettant un rayonnement gamma de 159 KeV et avec une période physique de 13 heures.

C'est un produit de cyclotron, plus coûteux, réservé uniquement pour avoir une approche fonctionnelle précise prenant en compte l'organification.

◆ Principales indications d'iode 123: [9]

↳ La scintigraphie de la thyroïde : exploration morphologique et surtout fonctionnelle à la fois qualitative et quantitative de la thyroïde.

↳ L'étude du métabolisme cardiaque.

↳ L'étude neurologique : maladie de Parkinson...

◆ Exemple d'indication : Scintigraphie cardiaque à la ¹²³I-MIBG. [29, 36, 47, 55, 56, 57, 58, 59, 61]

MIBG (Méta-Iodo-Benzyl-Guanidine) est un dérivé de la guanéthidine qui comporte un groupe guanidine et un groupe phényle portant un atome d'iode, il s'agit d'une molécule structurellement proche de la noradrénaline.

La captation cardiaque de la MIBG se fait à la fois au niveau :

- Du compartiment neuronal via le transporteur **uptake 1** au niveau des terminaisons présynaptiques post-ganglionnaires sympathiques puis rejoignent les vésicules de stockage de la noradrénaline et libérée au niveau synaptique par diffusion simple.
- Du compartiment extraneuronal via le transporteur **uptake 2** au niveau des cellules myocardiques (représente 10% de la fixation totale myocardique)

NB : La MIBG partage les mêmes mécanismes de capture de la noradrénaline. Elle est sécrétée avec la noradrénaline en réponse aux mêmes stimuli, mais ne se fixe pas sur les récepteurs post-synaptiques et n'est pas métabolisée ni par la MAO ni par la COMT. [56, 57, 58]

La scintigraphie cardiaque à la ^{123}I -MIBG, est une technique isotopique explorant la fonction adrénergique présynaptique ainsi elle fournit un certain nombre de renseignements concernant la sévérité de la maladie.

Le dysfonctionnement du système nerveux sympathique cardiaque lors de l'insuffisance cardiaque se traduit par une diminution de la fixation de la MIBG reflétant une diminution de capture de la noradrénaline par les extrémités présynaptiques cardiaques.

Cette hypofixation de la MIBG attribue à une proportion plus importante de la ^{123}I -MIBG extra-vésiculaire chez l'insuffisance cardiaque du fait d'une diminution de la MIBG intra-vésiculaire.

⇒ Donc, il s'agit d'une technique peu invasive permettant d'apprécier, in vivo, les réserves adrénergiques myocardiques des patients en insuffisance cardiaque congestive.

NB : le même jour de l'imagerie cardiaque et les trois jours suivant la scintigraphie, il faut administrer au patient une solution de lugol (40 mg d'iodure par jour) ou de perchlorate de potassium (200mg) afin d'éviter l'irradiation de la thyroïde. [61]

La fixation cardiaque de l'¹²³I-MIBG est évaluée par le calcul d'un rapport entre l'activité cardiaque et l'activité médiastinale (C/M) dont la valeur optimale est de 1,75. [55]

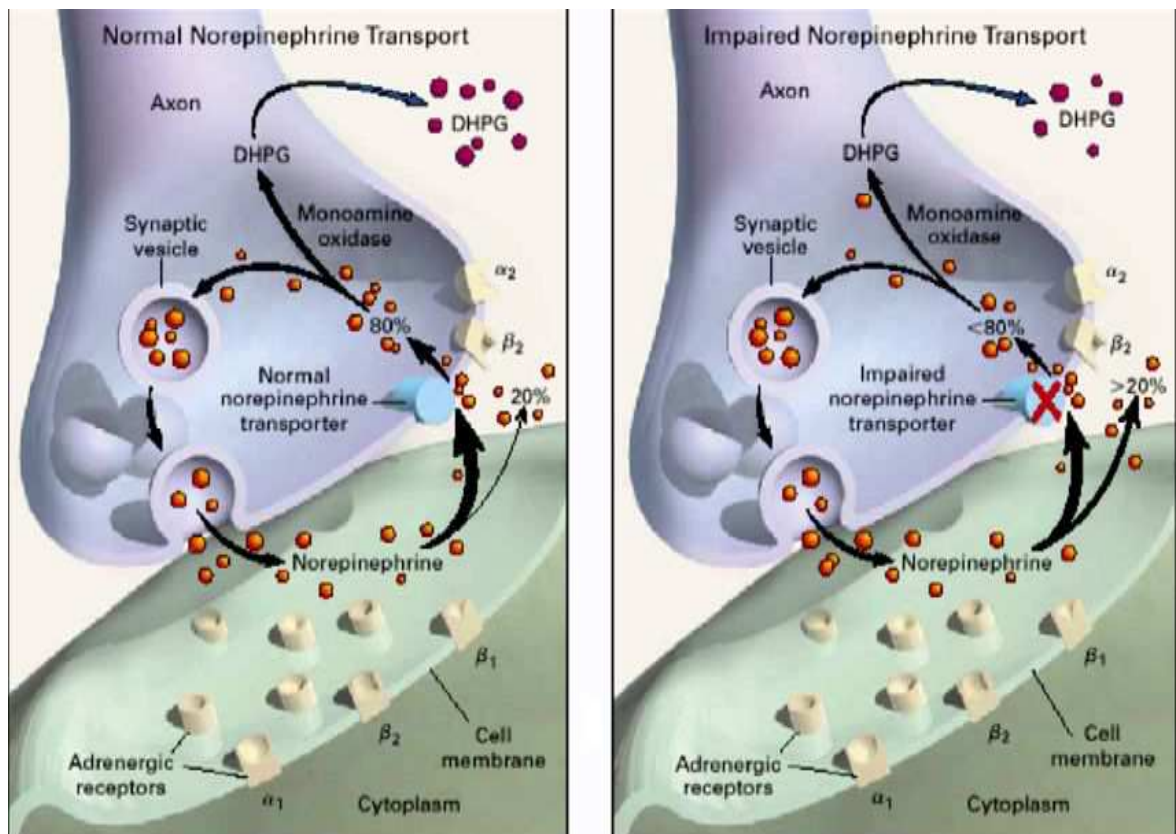
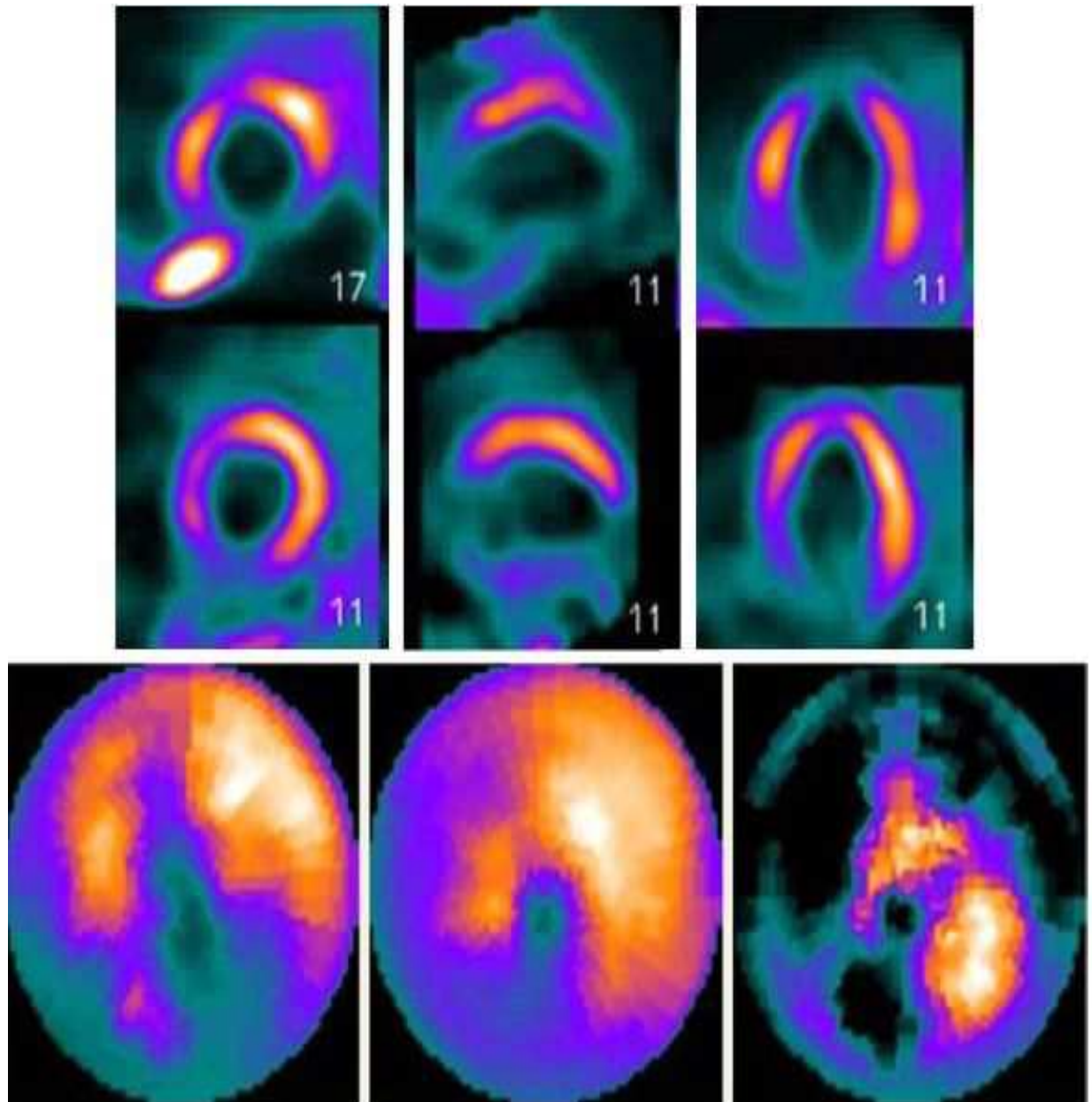


Figure 25 : Mécanisme de transport du système adrénérique cardiaque au niveau d'une fibre synaptique sympathique normale et lors de l'insuffisance cardiaque. (58)



(2)

Figure 26 : Cas clinique en insuffisance cardiaque et un rapport Cardio-médiastinale à 1,34 classant le patient à risque intermédiaire : (63)

(1) Imagerie adrénérique par Adreview® (^{123}I -MIBG, AMM depuis janvier 2010), (panel en haut) et imagerie de perfusion (panel en bas) : hypofixation adrénérique antéro-apical et hypofixation inféro-apical (zone de l'infarctus).

(2) Mismatch innervation-perfusion sur la représentation en "œil de bœuf".

III.1.1.4 La scintigraphie au thallium 201 :

◆ Propriétés physiques du radionucléide : [48, 103, 104]

Le thallium 201 est un radioélément émetteur de rayonnement γ de 80 KeV, décroît en mercure 201 par capture électronique avec une période physique de 73 heures.

Ses inconvénients sont une émission faible de rayons X et une longue durée de vie, augmentant ainsi le taux d'exposition du patient

Le thallium 201 est un cation monovalent analogue au potassium (K^+) qui rentre dans la cellule par l'intermédiaire de la pompe $Na^+/K^+/ATP$ AS. L'affinité du thallium à ce transporteur est 10 fois supérieure à celle du potassium.

Les cellules vivantes ont une concentration intracellulaire élevée en K^+ , donc la répartition du thallium va traduire la viabilité cellulaire.

En plus, grâce au mouvement permanent du thallium entre les milieux extra et intracellulaire ce qui permet une évaluation de perfusion de myocarde.

◆ Principales indications du thallium 201 : [9, 104]

- ❖ La scintigraphie du myocarde au repos et à l'effort pour l'évaluation de la perfusion coronarienne et de la viabilité cellulaire en cas de cardiopathie ischémique, de cardiomyopathie, de myocardite...
- ❖ La scintigraphie des glandes parathyroïdiennes.
- ❖ La scintigraphie des muscles squelettiques pour l'évaluation des troubles de perfusion en cas d'artériopathie des membres.
- ❖ La visualisation des tumeurs fixant le thallium dans différents organes, particulièrement les tumeurs cérébrales, thyroïdiennes, ainsi que les métastases de carcinome thyroïdien.

◆ **Exemple d'utilisation : la scintigraphie du myocardique au chlorure thalleux.** [9, 48, 103]

La scintigraphie myocardique au thallium 201 permet d'obtenir de façon non invasive des informations sur le métabolisme myocardique.

La fixation du thallium par les cellules dépend de la perfusion coronaire et du métabolisme cellulaire.

L'acquisition des données scintigraphiques se fait en deux temps :

-la première scintigraphie : est effectuée après une épreuve d'effort réalisée soit sur une bicyclette ergométrique soit avec un test pharmacologique par injection de dipyridamole (un puissant vasodilatateur coronaire augmentant le débit sanguin dans les zones saines), suivie d'une injection du traceur au maximum d'effort, on constate :

- Soit une fixation myocardique homogène, donc le sujet est normal.
- Soit un déficit de captage du thallium est observé dans les zones hypoperfusées, correspondant soit à une zone infarctée, soit à une zone située en aval d'une sténose coronaire.

-La deuxième scintigraphie : effectuée 3 à 4 heures après la première scintigraphie.

- Si le déficit de captage persiste, donc il confirme la présence d'une zone infarctée (ou nécrosée).
- À l'inverse, si le déficit disparaît au temps tardif, cela témoigne de l'existence d'une zone hypoperfusée viable (territoires ischémiques) mais initialement hypofixante en raison des anomalies de distribution du flux coronaire générées par le dipyridamole. Ce phénomène est appelé la **redistribution** qui indique une zone myocardique viable, mais menacée car elle est située en aval d'une sténose coronaire.

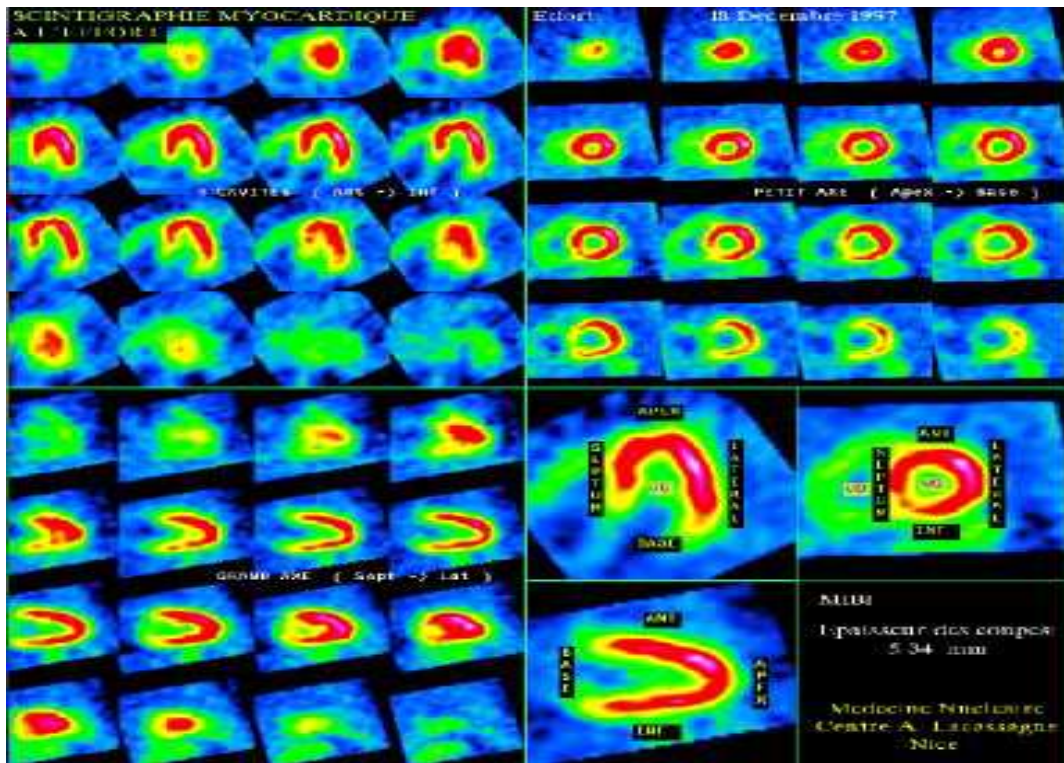


Figure 27 : Image tomoscintigraphique de différentes coupes de myocarde montrant une fixation homogène du thallium 201 (3) ;

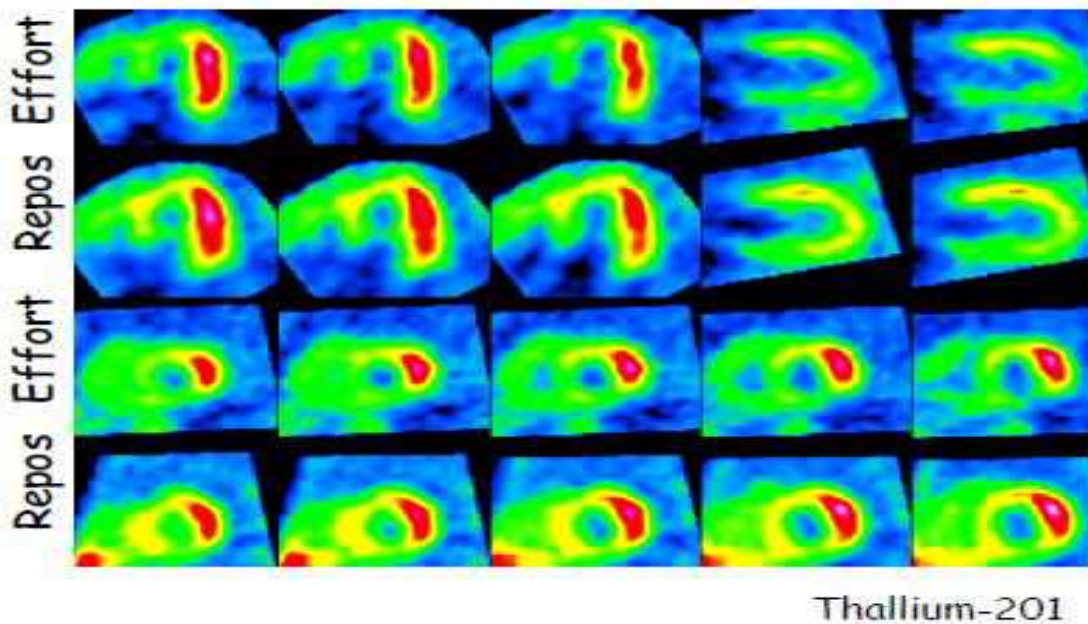


Figure 27 : Images obtenues après injection du thallium 201 au sommet d'un test d'effort avec celles obtenues après le test de repos montrant une nécrose myocardique

III.1.1.5 La scintigraphie à l'indium 111

◆ Propriétés physiques du radionucléide :

L'indium 111 est un produit de cyclotron, se désintègre en émettant un rayonnement gamma de 172 KeV et avec une demi vie de 2,83 jours pour former le cadmium stable.[11]

◆ Principales indications :

L'indium 111 est utilisé essentiellement pour le marquage de peptides, de protéines et d'anticorps pour l'imagerie en oncologie et en hématologie.

◆ Exemple d'utilisation : Octréoscan[®] (pentétréotide marqué à l'indium 111) :

→ Préparation du radiopharmaceutique :

Le kit de marquage comprend deux flacons : [34, 35]

- Un flacon contenant 1,1 ml de chlorure d'indium 111 (122 MBq).
- Un flacon contenant 10 µg de pentétréotide.

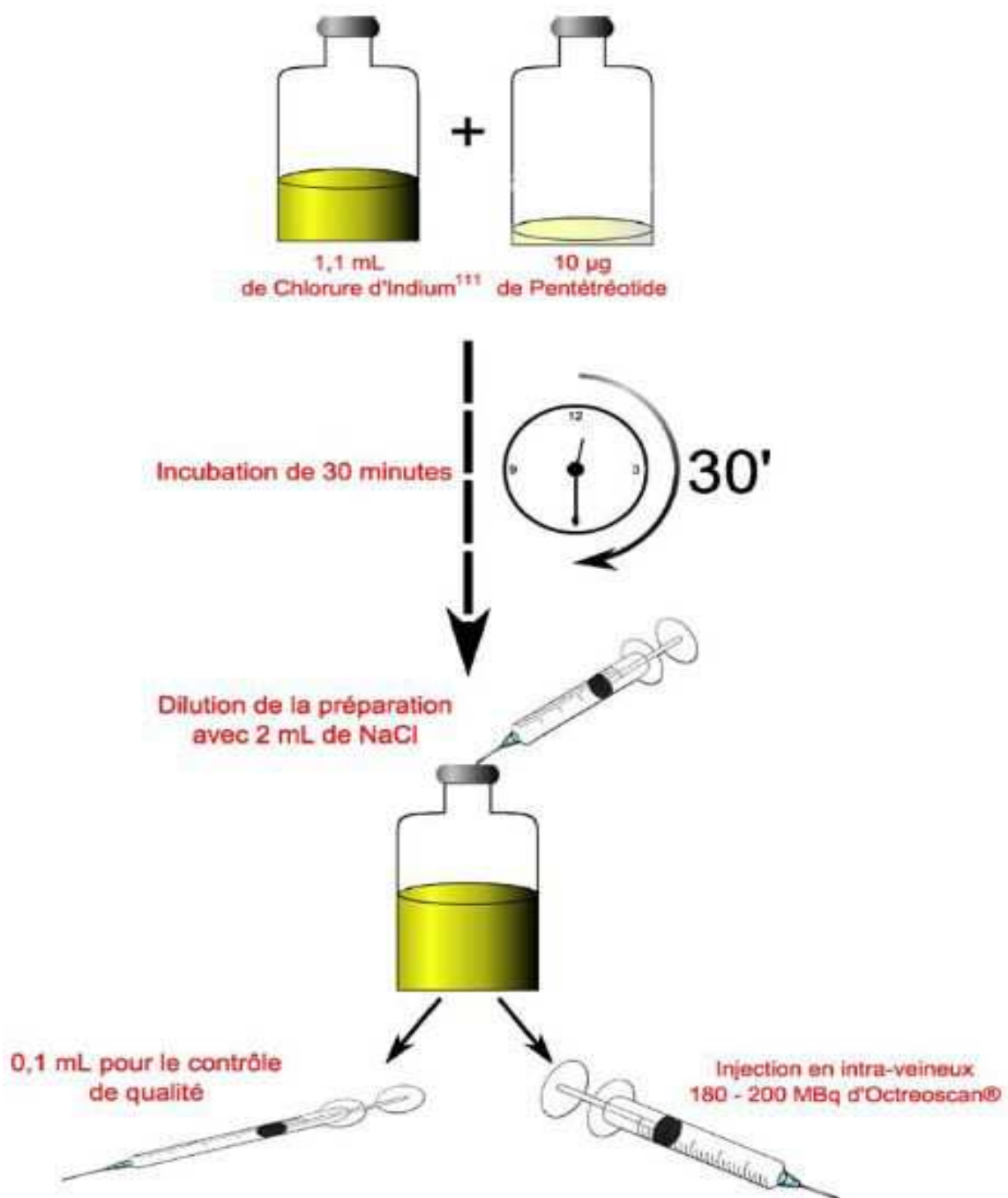


Figure 28: protocole de la préparation de l'octréoscan® (34)

Le pentétréotide marqué à l'indium 111, est un radio-analogue de la somatostatine, une hormone impliquée dans la régulation de certains processus cellulaires physiologiques en utilisant des récepteurs spécifiques.

Ces récepteurs sont exprimés de façon ubiquitaire dans l'organisme par le système nerveux, par de nombreuses cellules neuroendocrines, les cellules de l'inflammation et du système immunitaire.

À ce jour, cinq-sous-types de récepteurs de la somatostatine ont été clonés (**sst1** à **sst5**). Le pentétréotide marqué présente également une affinité pour ces récepteurs.

Dès les dix premières minutes après l'injection, il ne reste que 35% des molécules de pentétréotide marqué dans le sang, les autres molécules se concentrent au niveau des tumeurs contenant un grand nombre de récepteurs de la somatostatine.

NB : Après l'injection certains organes sont quasi-constamment visualisés : [61, 62]

- **La rate** : présence de **sst2** au niveau des splénocytes.
- **Le foie** : élimination biliaire du traceur et présence de lymphocytes.
- **Les reins et la vessie** : élimination par filtration glomérulaire et réabsorption tubulaire du traceur.
- **Tube digestif** (notamment le côlon transverse) : élimination physiologique du traceur...

Tableau 5 : Expression des récepteurs de la somatostatine (sst) d'après Ferone D et Lombardi G (62).

Cellules et tissus	Souris	Rat	Humain
Lymphocytes	sst2	–	sst3,5
Monocytes	sst4	–	sst2
Macrophages	sst4	–	sst2
Cellules mononucléées circulantes	sst4	sst3,4	sst2
Adénopathies	sst1	sst3	sst2
Thymus	sst1,2	sst3	sst1,2,3
Rate	sst1,4	sst3	sst2,3

L'aspect scintigraphique normal montre une visualisation faible de la thyroïde et de l'hypophyse, plus marquée et homogène au niveau du foie et intense au niveau des reins, la rate et la vessie.

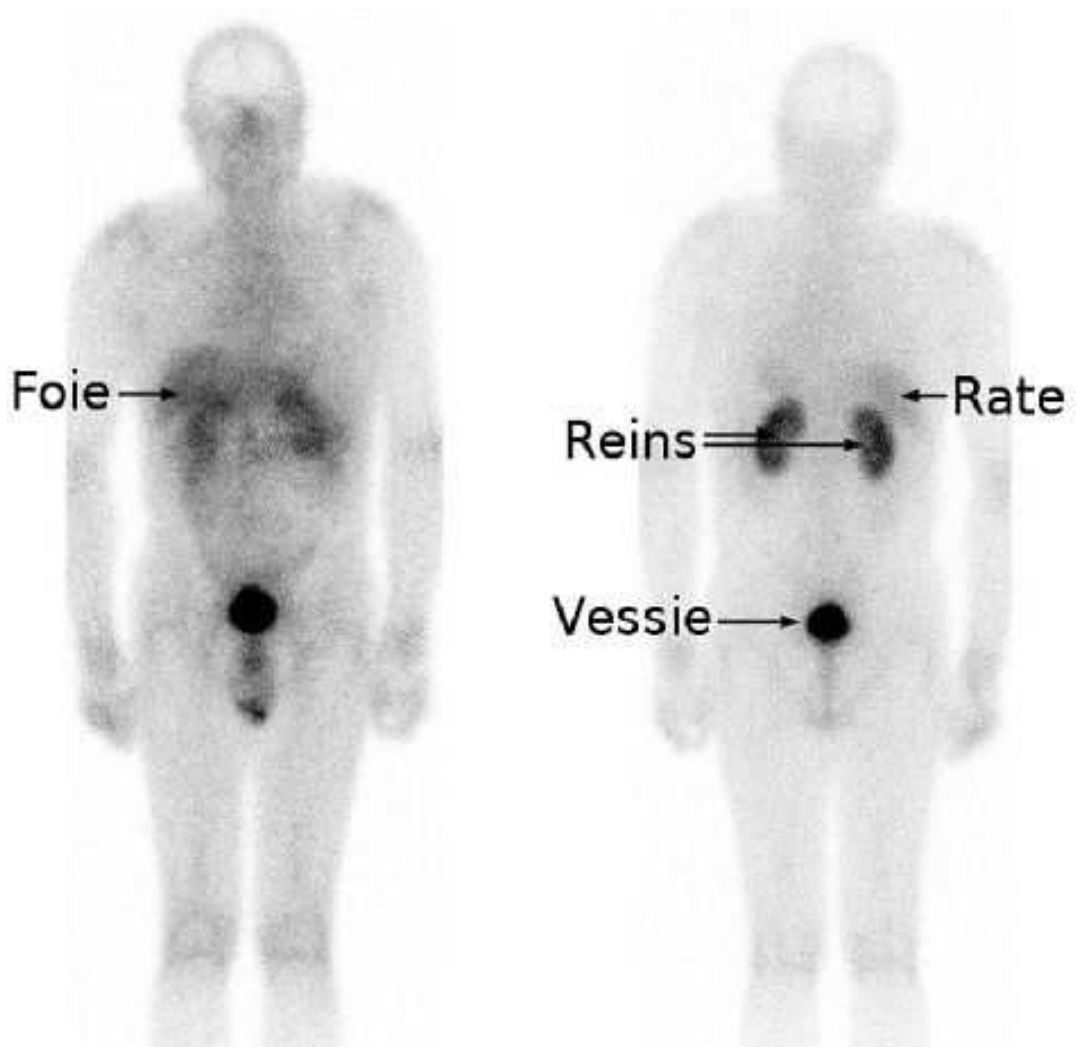


Figure 29 : Fixation physiologique normale de l'Octréoscan® (34)

→ **Indications thérapeutiques :**

La scintigraphie à l'Octréoscan® est l'imagerie des tumeurs à récepteurs de la somatostatine plus particulièrement, elle permet d'établir le diagnostic et de prendre en charge des patients atteints de tumeurs gastro-entéro-pancréatiques (G.E.P) neuroendocrines et de tumeurs carcinoïdes. [24, 25, 26, 34]

L'examen se déroule en plusieurs jours avec acquisition scintigraphique corps entier, statique (thoracique et abdominale) et tomoscintigraphique couplée au scanner (TDM) afin d'améliorer le repérage anatomique des hyperfixations du radiopharmaceutique et éventuellement éviter les faux positifs (stases coliques, vésicule biliaire). [34, 61, 62]

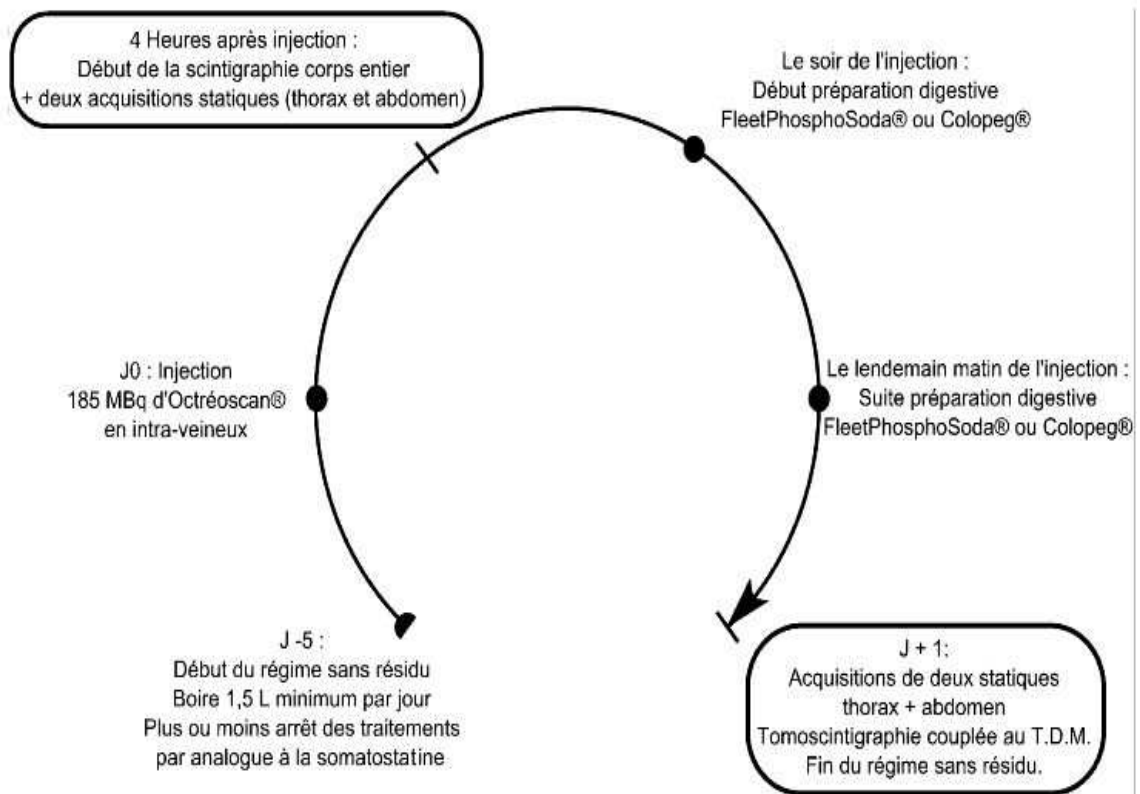


Figure 30 : Procédure de prise en charge des patients lors d'une imagerie scintigraphique par l'Octréoscan® (34)

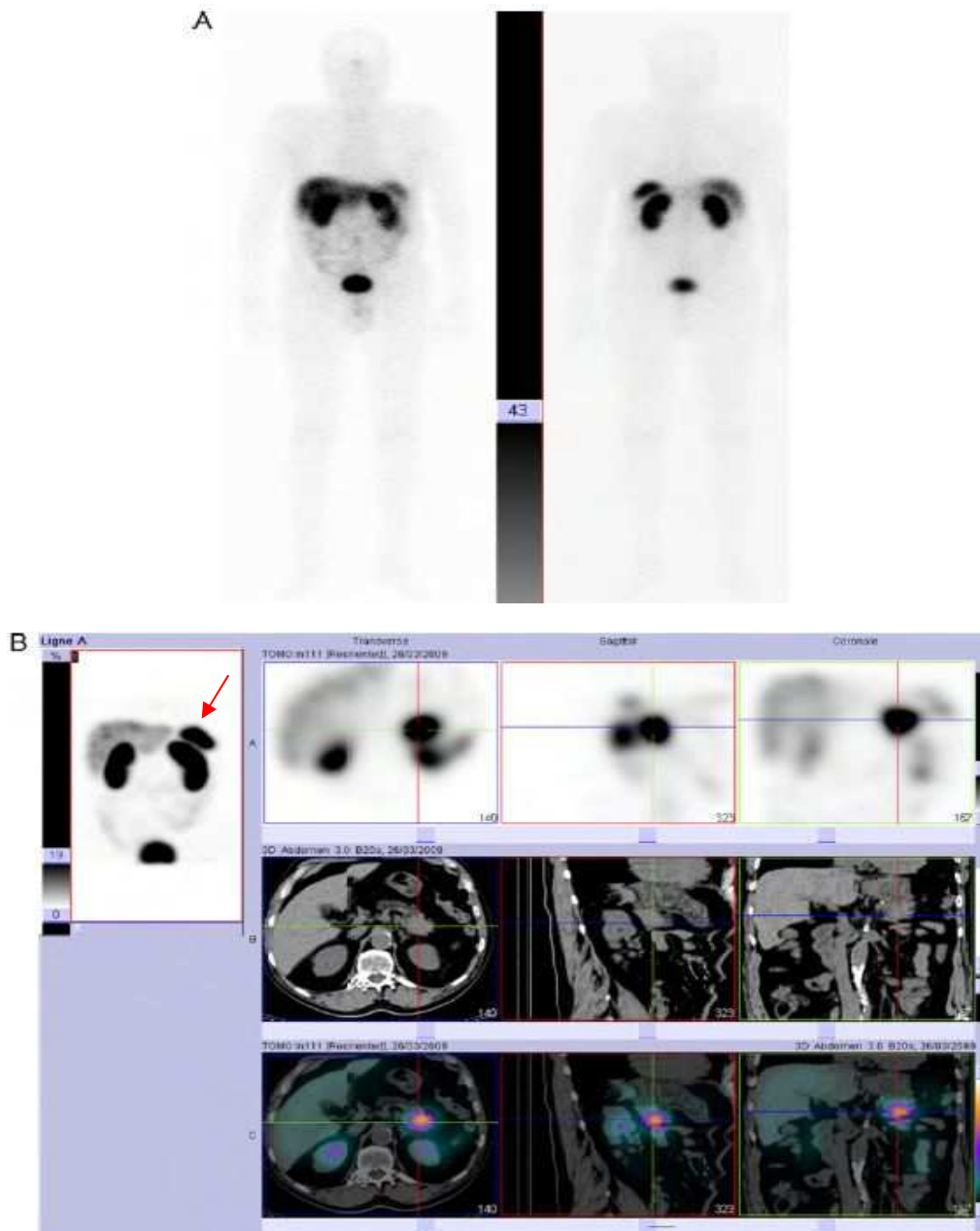


Figure 31: (61)

- A) Imagerie planaire du corps entier de la scintigraphie à l'¹¹¹In-pentétréotide pratiquée chez un patient présentant une tumeur de la queue du pancréas suspectée d'origine endocrine (la répartition du radiopharmaceutique paraît physiologique).
- B) Tomoscintigraphie abdominale à l'¹¹¹In-pentétréotide permet de révéler la fixation anormale en arrière du rein gauche. Le couplage TEMP-TDM précise la localisation anatomique du foyer dans la queue du pancréas.

III.1.1.6 Exemples de radiopharmaceutiques scintigraphiques :

Tableau 6 : les radiopharmaceutiques de diagnostic explorés par scintigraphie et leurs indications (11).

Isotope	Forme chimique du radiopharmaceutique	Indications
Chrome 51	Chromate de sodium Edetate	Marquage in vitro des globules rouges (mesure de volumes, masses et temps de survie). Filtration rénale.
Gallium 67	Citrate de gallium	Imagerie tumorale, localisation des inflammations.
Iode 125	Albumine sérique humaine iodée	Étude du volume sanguin et du renouvellement de l'albumine sanguine.
Iode 131	Iodohippurate de sodium. Iodométhylnorcholestérol	Étude de la filtration rénale. Maladies adénocorticales
Fer 59	Citrate ferrique	Absorption gastro-intestinale.
Xénon 127 et 133	Xénon (gaz)	Perfusion pulmonaire et cérébrale

III.1.2 Les radiopharmaceutiques explorés par le TEP

III.1.2.1 Principe de fonctionnement de la TEP : [14, 19, 22, 23]

La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie fonctionnelle in vivo, permettant grâce à une caméra spécifique la détection de la distribution tridimensionnelle d'un radiotracteur émetteur de positons préalablement administré au patient, en général par voie intraveineuse.

Ce radiotracteur, lors de sa transformation radioactive, le positon émis s'annihile avec un électron après un trajet de l'ordre du millimètre dans un tissu biologique.

Cette réaction donne naissance à deux photons d'énergie élevée (511 KeV) émis simultanément en ligne droite et dans deux directions opposées (voir figure 6).

Ces photons sont recueillis par une couronne de détecteurs de la caméra à positons, située autour du patient. Chaque détecteur est constitué d'un cristal scintillateur couplé à un photomultiplicateur.

L'ensemble des données enregistrées permet, à l'aide d'un modèle mathématique de reconstruire et de quantifier la distribution du radiotracteur.

La résolution spatiale de la TEP est meilleure que celle de la scintigraphie gamma, elle se dirige actuellement vers une résolution de 5 à 7 mm.

Un scanner X (TDM) est couplé aux caméras TEP les plus récentes. Ces appareils hybrides (simultanément sans déplacer le patient) permettent de fusionner les images anatomiques issues du scanner et les images fonctionnelles réalisées à l'aide du module TEP. L'apport du système combiné réside dans : [15, 16, 19]

- ✓ La localisation précise des hyperfixations détectées en TEP, permettant une amélioration du diagnostic et donc un confort d'interprétation.
- ✓ Une correction d'atténuation plus précise grâce à la résolution spatiale élevée des images mesurées en TDM.
- ✓ Une mesure de transmission très rapide, ce qui permet de réduire la durée des examens.

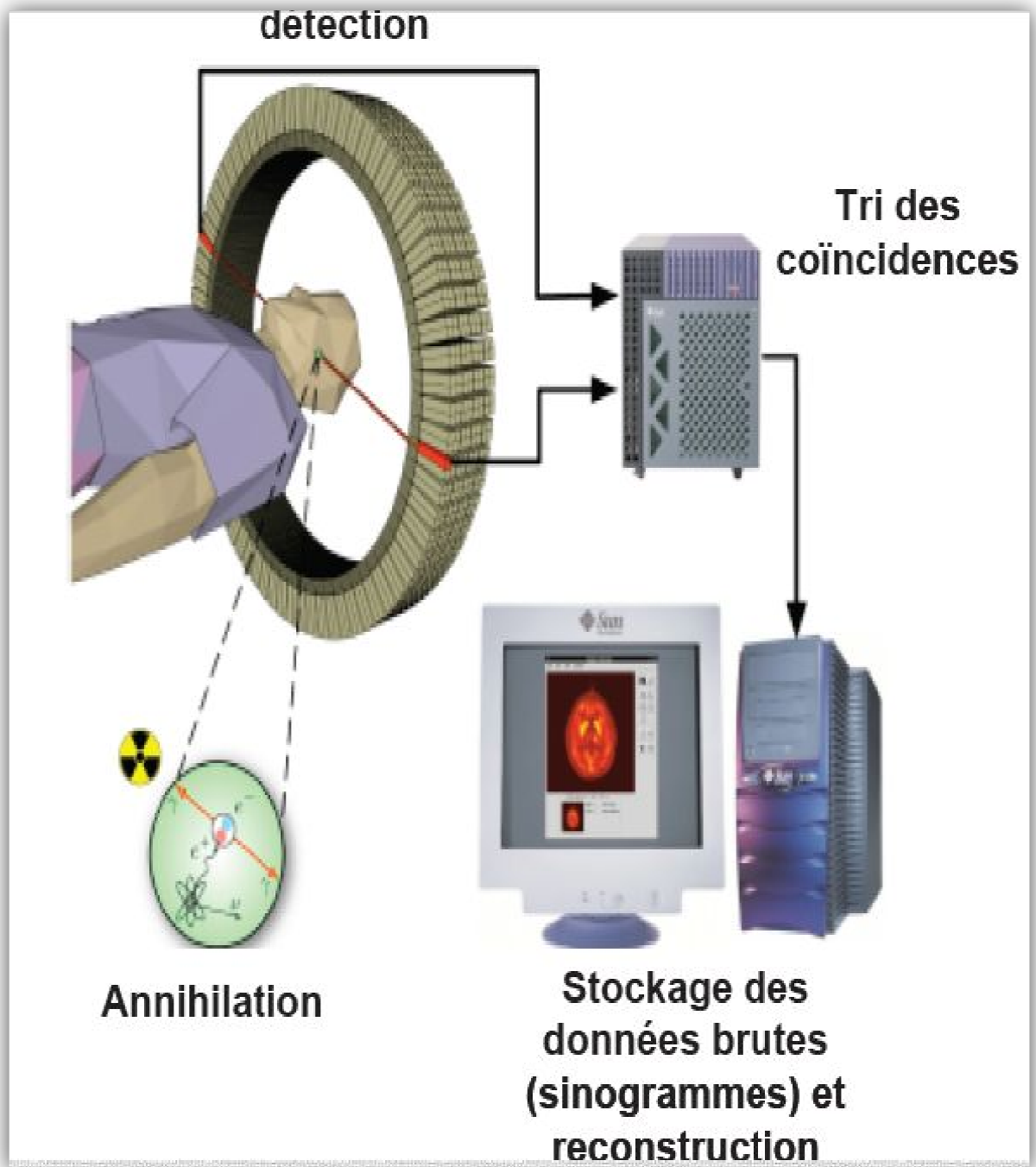


Figure 32: Principe de fonctionnement de la TEP

III.1.2.2 Principaux émetteurs de positons utilisés en médecine nucléaire :

Les émetteurs de positons, sont des radioisotopes des atomes constitutifs des molécules organiques, présentant un intérêt particulier pour le marquage des petites molécules spécifiques d'un organe, d'un tissu ou d'un processus biologique donné.

Ces radioisotopes, se différencient par leur période physique et leur énergie maximale émise. [22]

Leur période physique est très brève, ce qui impose des contraintes de temps difficiles à gérer, en particulier pour le transport et la synthèse.

L'utilisation de ces radioisotopes est limitée aux centres de recherches multidisciplinaires, disposant de radiochimistes et d'ingénieurs assurant leur production.

À l'exception du ^{18}F qui peut être livré à partir d'un site de production situé dans un périmètre proche (la durée de transport ne doit pas excéder 2h), en plus c'est le seul radioisotope disponible commercialement à grande échelle.

Tableau 7 : Principaux émetteurs de positons utilisés en médecine nucléaire (11)

Radionucléides	Période	Énergie maximale	Type d'émissions
Azote 13	10 min	1,20 MeV	β^+
Carbone 11	20,4 min	0,96 MeV	β^+
Fluor 18	108 min	0,63 MeV	β^+
Gallium 68	1,12 h	1,90 MeV	β^+, γ
Oxygène 15	2min	1,73 MeV	β^+

III.1.2.3 Les principaux traceurs marqués au carbone 11

III.1.2.3.1 La TEP à la méthionine-(11C) : [22, 23]

La méthionine est un acide aminé utilisé depuis plusieurs années pour déceler le tissu néoplasique cérébral.

De nombreuses tumeurs cérébrales sur-expriment les transporteurs des acides aminés, elles se traduisent donc par un foyer super actif sur un fond très peu actif.

La méthionine-(11C) est fixée par les gliomes (quelque soit le grade) avec une sensibilité de 98% et un bon pronostic de l'intensité de fixation.

Elle est adaptée au diagnostic différentiel entre les gliomes de bas grade et les lésions non tumorales chroniques ou subaigües.

Elle permet également l'évaluation pré-thérapeutique, le suivi thérapeutique des gliomes de bas grade et de déceler précocement un hyper métabolisme en cas de récurrence après irradiation.

III.1.2.3.2 La TEP à la choline-(11C) : [22, 23, 64]

Toutes les cellules de l'organisme utilisent la choline comme précurseur pour la biosynthèse des phospholipides, qui sont des composants essentiels des membranes cellulaires.

Des études de spectroscopie RMN ont montré que les cellules cancéreuses de la prostate contiennent d'avantage de composés contenant de la choline que les cellules normales et que l'augmentation de la choline est liée à la prolifération cellulaire.

Ces propriétés d'incorporation intracellulaire de la choline ont permis d'utiliser en imagerie TEP la choline marquée au carbone 11 dans plusieurs tumeurs à croissance lente et notamment les cancers de la prostate (diagnostic et stadification).

Ce traceur est particulièrement adapté aux cancers de la prostate pour deux raisons :

- ◆ La biodistribution physiologique du traceur est favorable avec une accumulation au niveau des glandes salivaires, du parenchyme hépatique et du pancréas. L'excrétion urinaire de la choline-(^{11}C) est très faible ce qui favorise la détection des foyers anormaux de la région pelvienne.
- ◆ La fixation du traceur sur les lésions néoplasiques est très précoce (< 3 min) et débute avant que l'excrétion urinaire ait abouti à la présence d'urine radioactive dans les uretères et la vessie

III.1.2.3.3 La TEP au ^{11}C -acétate: [14, 22, 61]

Ce traceur a d'abord été utilisé en cardiologie nucléaire pour mesurer le métabolisme aérobie du myocarde.

Son mécanisme de captation par les cellules cancéreuses est lié à l'augmentation de la synthèse lipidique (acides gras).

La biodistribution physiologique de l'acétate est intéressante du fait d'une quasi-absence d'élimination urinaire, ce qui en fait un traceur particulièrement adapté à l'imagerie du lit prostatique (sa fixation est plus importante dans les cancers que dans les hyperplasies bénignes de la prostate).

L'interprétation de la TEP à l'acétate-(^{11}C) doit rester prudente pour déceler des lésions néoplasiques intra-prostatiques, car il existe un recouvrement des valeurs de fixations entre le tissu sain, l'hypertrophie bénigne et le tissu néoplasique.

L'acétate-(^{11}C) peut également être utile pour détecter les récurrences après prostatectomie ou radiothérapie.

La TEP à l'acétate-(^{11}C) a montré également une sensibilité élevée pour le diagnostic de carcinomes hépatocellulaires (CHC), permettant en particulier la détection de CHC de grade bas ou intermédiaire, très supérieure à celle de la TEP au ^{18}F -FDG. [14]

Au niveau des lésions, l'exactitude de détection par l'acétate-(^{11}C) est meilleure pour les récurrences locales et ganglionnaires régionales, mais moins pour la détection des métastases à distance.

La fusion des images TEP à l'acétate-(^{11}C) avec la TDM et aussi l'IRM, a permis de réduire le nombre des résultats douteux et a abouti à une modification de la prise en charge de patient.

III.1.2.3.4 Limite d'utilisation des traceurs marqués au carbone-11 : [23]

La principale limitation à l'utilisation en routine des traceurs marqués au carbone-11 (^{11}C), est la brève période du carbone-11 (20min), ce qui nécessite la présence d'un cyclotron au voisinage de la caméra TEP.

III.1.2.4 Les principaux traceurs fluorés :

Par rapport au ^{11}C , le ^{18}F présente des meilleures caractéristiques, pour différentes raisons, y compris : [23, 33, 100, 101]

- ↳ Sa période de semi-désintégration qui est relativement élevée (109,8 min), ce qui permet :
 - De réaliser des synthèses complexes durant jusqu'à six heures.
 - D'effectuer des protocoles d'exams de plusieurs heures, ce qui autorise des études pharmacocinétiques.
- ↳ Il présente une émission positronique d'énergie plus basse (0,64MeV contre 0,96MeV pour ^{11}C), ce qui permet :
 - Une résolution supérieure pour l'image tomographique, celle-ci dépendant de la distance parcourue jusqu'à l'annihilation.
 - Une réduction de la dose administrée au patient.
- ↳ Le ^{18}F peut être produit en quantité beaucoup plus importante que le ^{11}C , jusqu'à plusieurs curies sans difficultés.
- ↳ Il génère des métabolites naturels, ce qui implique une concentration du radiopharmaceutique sur le site d'intérêt et un délai plus grand de visualisation.
- ↳ Il peut être produit dans le cyclotron sous deux formes chimiques différentes : ion fluorure $^{18}\text{F}^-$ et fluor moléculaire $^{18}\text{F}_2$, ce qui autorise deux voies de synthèse différentes.
 - **Fluoration nucléophile** : permet de produire une grande variété de radiopharmaceutiques, avec des rendements et des activités spécifiques. Elle utilise ^{18}F sous forme de fluorure ($^{18}\text{F}^-$).
 - **Fluoration électrophile** : utilise le $^{18}\text{F}_2$ comme agent fluorant, cette voie est très peu utilisée aujourd'hui, parce qu'elle génère une activité spécifique très basse et que la réaction est très peu régiosélective.

III.1.2.4.1 2- [¹⁸F]-Fluoro-2-Désoxy-D-glucose (¹⁸F)-FDG) :

La tomographie par émission de positons au [¹⁸F]-FDG est une technique d'imagerie métabolique permettant d'évaluer et de mettre en évidence de nombreux types de tumeurs. Il s'agit d'un examen diagnostique non invasif.

[¹⁸F]-FDG est quasiment le seul radiopharmaceutique employé couramment aujourd'hui en services de médecine nucléaire et ayant une AMM depuis le début de sa commercialisation (en France depuis 1998). [33]

→ **Domaines d'utilisation du [¹⁸F]-FDG** : [14, 18, 22, 33, 61, 64, 100, 101]

- **En oncologie** :

[¹⁸F]-FDG est un analogue structural fluoré du glucose, dépourvu du groupement hydroxyle en position 2, qui est responsable du blocage enzymatique et donc des propriétés particulières de ce composé.

L'utilisation du [¹⁸F]-FDG en oncologie repose sur les travaux de Warburg en 1930, qui a montré que l'hyperconsommation du glucose est une des caractéristiques des cellules tumorales.

Ces cellules présentent une captation accrue de glucose, qui est la conséquence d'une augmentation du nombre de transporteurs de glucose GLUT (en particulier GLUT 1).

De plus, une augmentation de la glycolyse a été observée dans ces cellules avec des modifications quantitatives et qualitatives des enzymes de la glycolyse (hémokinase), dont le [¹⁸F]-FDG n'est pas un substrat.

Donc le [¹⁸F]-FDG va s'accumuler dans les cellules en fonction de leur consommation de glucose → plus importante dans les cellules tumorales que dans les cellules normales.

La tomographie par émission de positons au [¹⁸F]-FDG est indiquée en oncologie essentiellement pour :

- La caractérisation des tumeurs primitives.
- La réalisation d'un bilan d'extension préthérapeutique.
- Faire une évaluation de la réponse thérapeutique (chimiothérapie, radiothérapie) : le délai optimal se situe entre le premier et le troisième jour

Exemples de tumeurs explorées par TEP-[¹⁸F]-FDG: [14, 18, 22, 100]

- Cancers du poumon.
- Cancers des voies aéro-digestives supérieures colorectales.
- Cancers primitifs : cancer de sein, de l'utérus et de l'ovaire.
- Lymphomes, mélanomes...

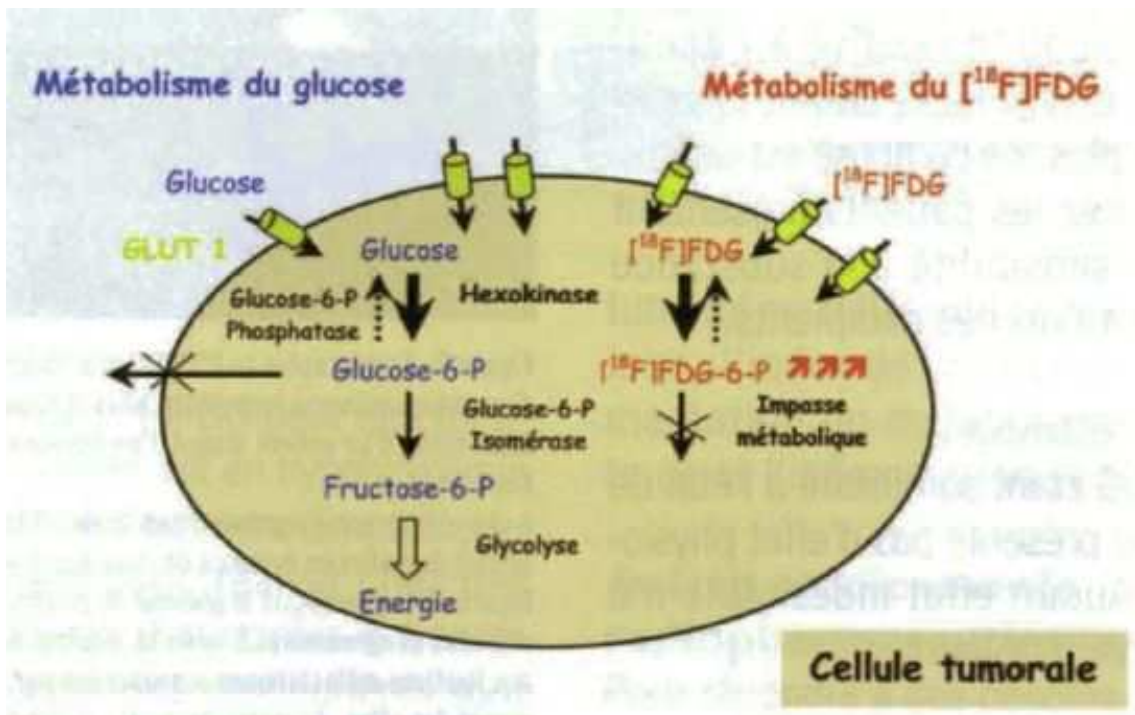
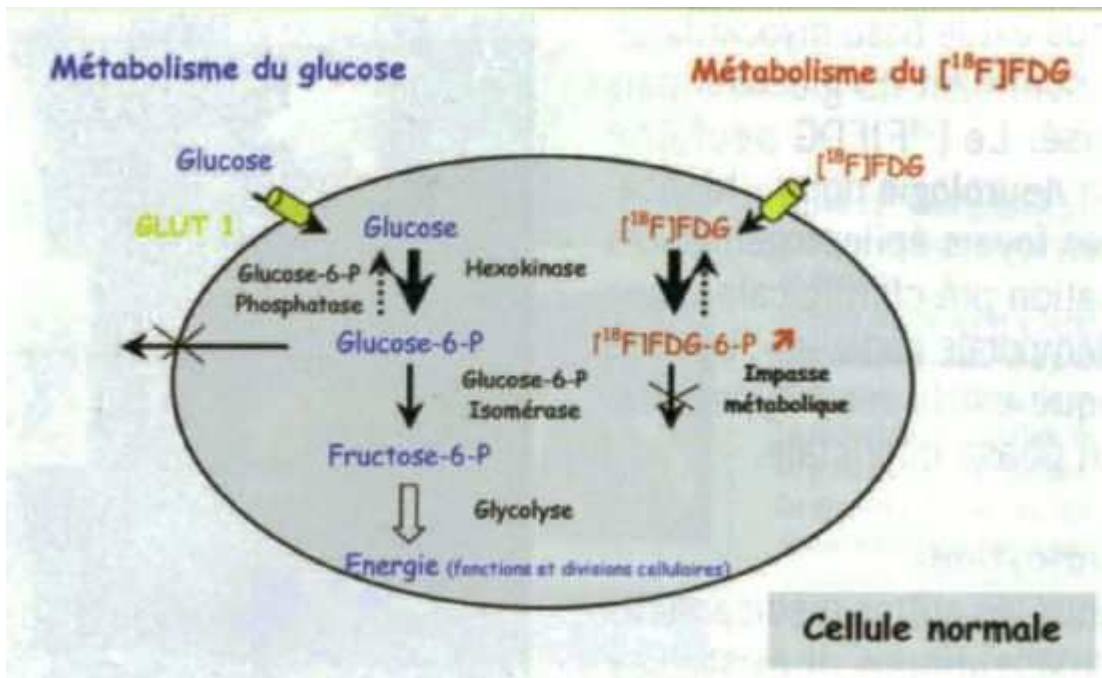
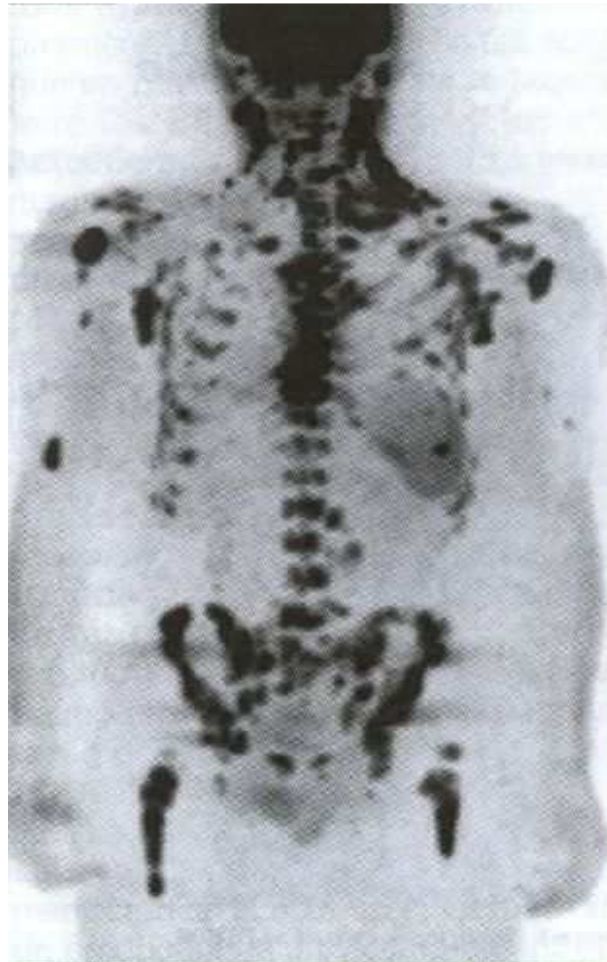


Figure 33 : Métabolisme du glucose et du [¹⁸F]-FDG dans les cellules normales et tumorales (33)



(1)

Figure 34 : (33)

- (1) TEP au [^{18}F]-FDG chez un patient atteint de lymphomes B à grande cellules : mise en évidence de multiples atteintes ganglionnaires cervicales axillaires bilatérales, spléniques et osseuses en particulier en regard du rachis, du bassin, des fémurs et des humérus.



(2) **Imagerie hybride TEP-TDM au $[^{18}\text{F}]$ -FDG chez un patient atteint d'un adénocarcinome bronchique métastatique : mise en évidence de multiples foyers hyperfixants hilare et médiastinale et des fixations métastatiques osseuses en particulier en regard des côtes, du rachis lombaires et des deux fémurs ainsi que plusieurs localisations métastatiques cérébrales.**

- **En cardiologie** : [33]

La TEP- $[^{18}\text{F}]$ -FDG est indiquée en cardiologie pour l'évaluation de la viabilité myocardique chez des patients présentant une insuffisance ventriculaire gauche sévère

- **En neurologie** : [33]

Dans la localisation des foyers épileptogènes lors de l'évaluation pré-chirurgicale d'une épilepsie temporale partielle, la cible diagnostique est la zone hypo-métabolique en phase interictale (entre les crises).

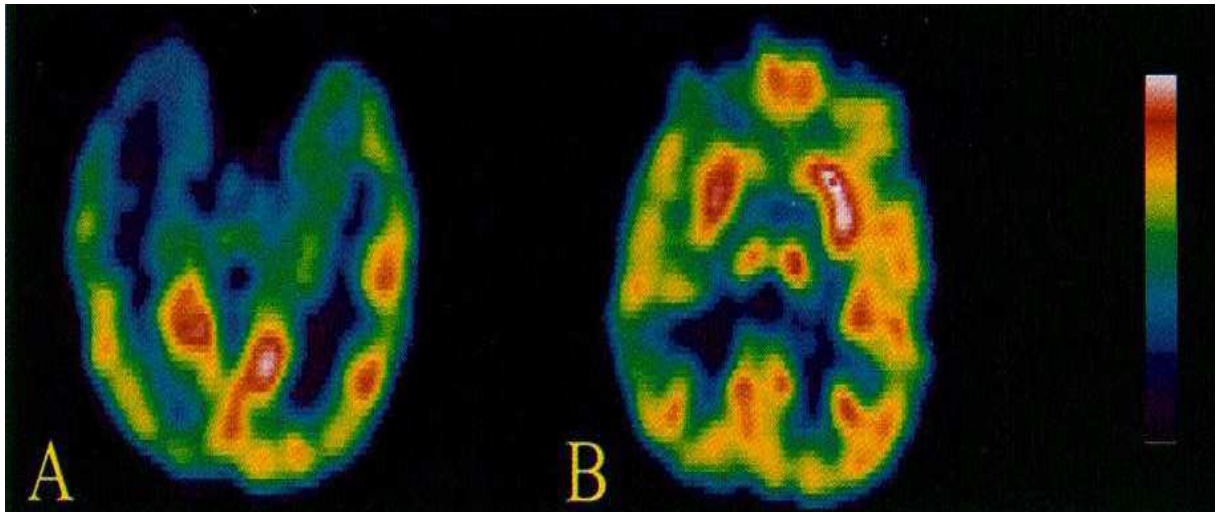


Figure 34 : Les images montrent une diminution du fonctionnement du lobe temporal droit chez un patient avec une épilepsie partielle pharmaco-résistante (A).

→ **Les limites d'utilisation du $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$: [15]**

Le $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$, est un traceur du métabolisme glucidique et s'avère particulièrement intéressant pour localiser les foyers tumoraux.

Parfois, des hyperfixations du $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ peuvent être observées dans d'autres phénomènes ou pathologies, ce qui rend parfois difficile à interpréter et même conduire à des faux positifs. Inversement, certaines tumeurs fixent peu Le $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ et des faux négatifs seront observés.

✓ **Premier cas : Fixations pathologiques non cancéreuses :**

Des hyperfixations du $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ sont mises en évidence dans différentes pathologies non tumorales et qui peuvent conduire à des faux positifs comme :

- Des pathologies inflammatoires : Sarcoïdose, Polyarthrite...
- Des pathologies infectieuses : Tuberculose, Aspergillose...
- Après un traumatisme : fractures, injection intramusculaire...

✓ **Deuxième cas : Absence de fixation :**

La fixation du [¹⁸F]-FDG peut être diminuée soit :

- Chez des patients présentant une hyperglycémie au moment de l'examen. En pratique l'examen est réalisé à jeun d'au moins 6 heures.
- En cas de certaines tumeurs infra-centimétriques, des tumeurs à faible activité métabolique (cancers de la prostate), des tumeurs bien différenciées (tumeurs neuroendocrines) ou encore des tumeurs ayant une activité élevée en glucose-6-phosphatase (hépatocarcinome).
- Après une cure de chimiothérapie où on peut observer une absence de fixation de [¹⁸F]-FDG dû à des phénomènes de sidération cellulaire.

III.1.2.4.2 Les autres radiopharmaceutiques fluorés :

Pour répondre à des besoins plus spécifiques, il était nécessaire de disposer de traceurs complémentaires.

Le développement de nouveaux médicaments radiopharmaceutiques utilisant d'autres cibles permettent d'une part une détection de la tumeur et d'autre part sa caractérisation in vivo.

La technique de caractérisation tumorale s'appuie sur des notions telles que le pouvoir de prolifération, la chimio-sensibilité, la radiosensibilité, le pouvoir métastasant, le degré de différenciation, le statut hormonal, l'expression des récepteurs ou encore l'état métabolique (vuillez 1998). [33]

a.1 Analogues fluorés des nucléosides : [33]

Le pouvoir prolifératif d'une tumeur peut être évalué au travers de la mesure de la synthèse de l'ADN.

Différents analogues des nucléosides marqués par des radioisotopes ont été développés. Le plus étudié est l'analogue de la **thymidine**.

❖ **3'-Désoxy-3'-[¹⁸F]-Fluorothymidine ([¹⁸F]FLT) : [22, 33, 64, 101, 102]**

La FLT, est un analogue de la thymidine, base pyrimidique de l'ADN, marqueur de la prolifération cellulaire.

La FLT pénètre dans les cellules par diffusion simple, puis phosphorylé par la thymidine kinase TK1 pour donner la [¹⁸F]FLT monophosphate.

La [¹⁸F]FLT monophosphate ne peut pas être transformée en dérivé triphosphate et ne s'intègre pas ou peu à l'ADN.

D'autre part l'activité phosphatase étant en compétition avec l'activité kinase, elle n'est responsable que d'une faible diminution de la quantité de la [¹⁸F]FLT monophosphate, qui va s'accumuler dans la cellule.

La thymidine kinase-1 (TK1) est couramment surexprimée dans les cellules tumorales, donc la [¹⁸F]FLT monophosphate va s'accumuler dans ces cellules.

la [¹⁸F]FLT monophosphate n'est pas captée par le tissu cérébral sain, contrairement au ¹⁸F-FDG, donc elle présente un intérêt tout particulier dans l'imagerie des tumeurs cérébrales.

a.2 Les analogues fluorés des acides aminés :

La synthèse protéique est un des processus fondamentaux de la croissance et du développement.

Plusieurs analogues radiomarqués des acides aminés (AA) ont été mis au point afin de mesurer le taux de captation des acides aminés ou la synthèse protéique dans la cellule.

L'utilisation de ces acides aminés radiomarqués présente une alternative intéressante dans le diagnostic de certaines tumeurs et tout particulièrement cérébrales.

Le méthyl-L-méthionine marqué au ¹¹C est le premier acide aminé radiomarqué à avoir été utilisé en imagerie par le TEP. Cependant son utilisation ne peut pas être

généralisée en raison de contraintes liées à sa courte période ($T = 20\text{min}$), donc nécessité d'un cyclotron pour une production sur site.[33, 64]

❖ **^{18}F - Fluoro-dihydroxyphenylalanine (^{18}F FDOPA):**

Est un analogue de la dihydroxyphenylalanine (DOPA), acide aminé aromatique rapidement accumulé par les tissus cibles (en particulier le striatum du cerveau humain) et transformé en dopamine, neurotransmetteur de la famille de la catécholamine. [22, 23, 33, 61, 64, 101]

^{18}F FDOPA est administré par injection intraveineuse directe et lente sur une durée d'environ une minute (afin d'éviter les douleurs au point d'injection liées à l'acidité du médicament) chez un patient à jeun de protides depuis 4 à 6 heures, hyperhydraté par voie orale, avec injection de 4MBq par kilo de poids pour un maximum de 350 MBq. [61]

Il est indiqué essentiellement en : [14, 23, 33, 61, 65, 99, 101]

- **En neurologie** : pour détecter une perte fonctionnelle des terminaisons des neurones dopaminergiques dans le striatum (neurones présynaptiques). Elle est utilisée pour le diagnostic différentiel de parkinson au sein des syndromes extrapyramidaux.
- **En oncologie** : la TEP à la ^{18}F FDOPA permet de faire une approche fonctionnelle des pathologies, tissu, ou organe dans lesquels une augmentation de transport intracellulaire et de la décarboxylation de l'acide aminé est recherchée. Les indications suivantes ont été plus particulièrement documentées :

Diagnostic

- Diagnostic et localisation d'un insulinome en cas d'hyperinsulinisme chez le nourrisson et l'enfant.
- Diagnostic et localisation des tumeurs glomiques chez les patients porteurs d'une mutation du gène de la sous unité D de la succinate-déshydrogénase.
- Localisation des phéochromocytomes et paragangliomes négatifs en scintigraphie à la MIBG-(iode 123).
- Localisation des tumeurs endocrines bien différenciées (qui ont la capacité de capter, décarboxyler par la DOPA décarboxylase, et de stocker la DOPA dans les granules de sécrétion spécifiques).

Détection des récidives ou de la maladie résiduelle

- Tumeurs cérébrales primitives.
- Cancer médullaire de la thyroïde avec élévation de la calcitonine sérique.
- Tumeurs carcinoïdes bien différenciées du tube digestif.
- Autres tumeurs endocrines digestives (tumeurs carcinoïdes du grêle), quand la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine est négative.

→ L'acquisition des images se fait à l'aide d'une caméra TEP-TDM.

En neurologie : L'acquisition cérébrale peut être réalisée

- Soit en mode dynamique, l'acquisition pourra se faire dès la fin de l'injection du radiopharmaceutique durant une période de 90 à 120 min.
- Soit en mode statique, 90 min après l'injection du radiopharmaceutique.

En oncologie : l'acquisition corps entier, du vertex jusqu'à la partie supérieure de cuisses est réalisée entre 60 à 90 minutes après injection.

❖ **¹⁸F-fluoroéthyltyrosine (FET)**: [14, 33, 22, 99, 101]

La grande stabilité in vivo de la FET, la rapidité de sa captation par les cancers et sa faible accumulation dans les tissus non tumoraux (à part les glandes salivaires) favorisent l'emploi de la FET, analogue de l'acide aminé tyrosine, pour l'imagerie TEP des cancers cérébraux (proposée dès 1991).

Cette fixation rapide de la FET au niveau des lésions cérébrales est bien plus intense pour les lésions malignes et très comparables à la fixation de la méthionine-(11C). En fait, au-delà de la dixième minute, les gliomes de haut et de bas grade fixent avec une intensité comparable.

La TEP à la fluoroéthyltyrosine peut guider la biopsie stéréotaxique, ainsi que diagnostiquer les récives (une sensibilité de 100% et une spécificité de 93% contre respectivement 94 et seulement 50% pour l'IRM).[22]

a.3 Traceur de la synthèse lipidique

❖ ¹⁸F-fluorométhylcholine (¹⁸F-FCH): [14, 22, 30, 33, 64, 101]

Le FCH est un analogue de la choline, composant de la phosphatidylcholine, élément essentiel des phospholipides membranaires.

L'utilisation de la FCH en oncologie est basée sur l'augmentation de la synthèse membranaire par les cellules tumorales avec augmentation des besoins en lipides membranaires, notamment en phosphatidylcholine dont la choline est le substrat.

La biodistribution de la FCH est très proche de celle de la choline-(11C), même si son excrétion urinaire est plus importante, probablement en raison d'une réabsorption tubulaire incomplète.

Cependant, la réalisation d'images très précoces centrées sur la région pelvienne permet de précéder l'apparition physiologique du traceur dans les uretères puis dans la vessie et facilite la recherche de la lésion primitive et de l'extension ganglionnaire.

Parmi les indications principales figurent dans la stadification du carcinome hépatocellulaire (CHC) et la détection des métastases osseuses ou bien la localisation d'une récurrence biologique de cancer de la prostate (dès que la concentration sérique de PSA dépasse 2 ng/ml). [30]

Ses performances sont supérieures à celle du ¹⁸F-FDG pour déceler le tissu prostatique néoplasique (qu'il soit ou non dépendant des androgènes). (Voir figure 36)

En ce qui concerne la pathologie maligne, l'accumulation de la FCH a été décrite non seulement en cas de cancer de la prostate, de CHC, de cancer broncho-pulmonaire en particulier bronchiolo-alvéolaire, mais aussi de tumeur cérébrale et de cancer primitif du sein. La FCH peut aussi s'accumuler dans des lésions inflammatoires.[30]

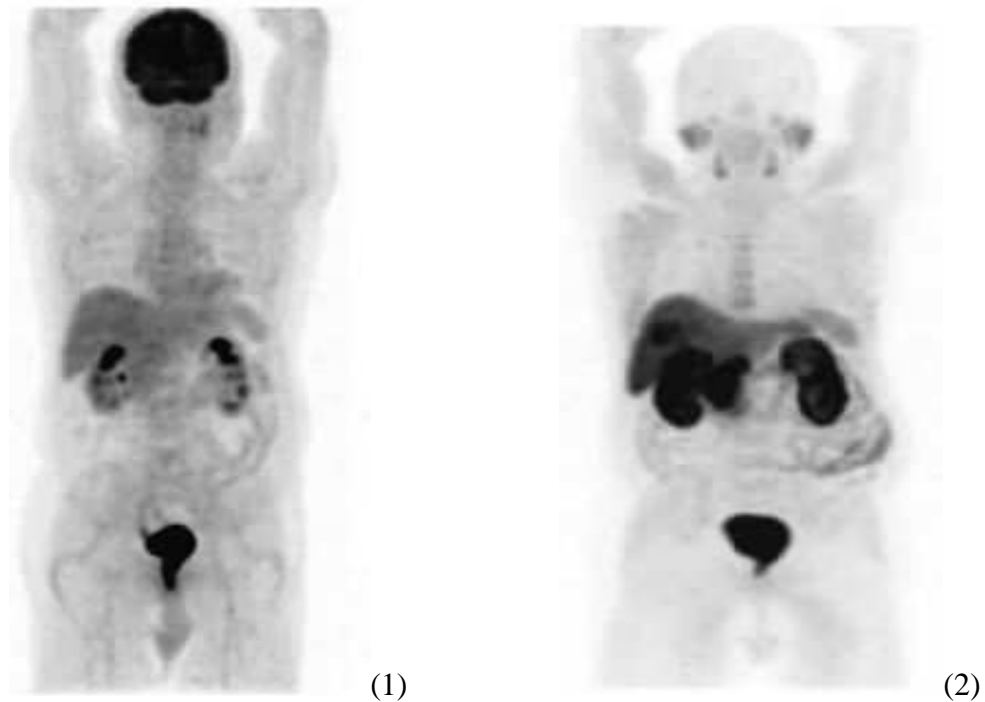


Figure 36 : Deux images montrant les résultats obtenus par le ^{18}F -FDG et ^{18}F -FCH (30)

- (1) : TEP/TDM au FDG chez un patient (âgé de 66 ans, il avait été traité par prostatectomie totale, six ans auparavant pour adénocarcinome prostatique score de Gleason à 7, suivie d'une radiothérapie deux ans plus tard). Il est adressé pour stadification d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) de découverte récente, lors de l'exploration d'une récurrence biologique d'un cancer de la prostate (PSA = 5 ng/ml). Examen négatif, en particulier au niveau du nodule pulmonaire apical droit.
- (2) TEP/TDM à la FCH, du même patient. Foyers intenses au niveau de la lésion de CHC connue du segment VII du foie et d'une masse ganglionnaire droite rétroportale pré-cave connue en IRM et TDM. L'un des trois nodules infra-centimétriques décrits en TDM à l'apex du poumon droit fixe la FCH de façon moins intense mais significative. Une biopsie pratiquée de ce fait révèle une métastase pulmonaire du cancer de la prostate.

a.4 Traceurs fluorés de l'hypoxie: [33, 67]

L'hypoxie se caractérise par une oxygénation insuffisante de certains tissus ou de l'organisme entier. Elle résulte d'un déséquilibre entre l'apport en oxygène et la consommation des tissus.

Les tissus hypoxiques sont une des caractéristiques des tumeurs solides avancées et peuvent constituer jusqu'à 60% de la masse tumorale.

L'hypoxie permet une sélection de clones tumoraux plus agressifs d'une part et d'autre part l'entrée en dormance d'autres cellules.

Ce phénomène peut entraîner une diminution de la réponse à la radiothérapie et à la chimiothérapie, une augmentation du risque de métastases, au total, un mauvais pronostic pour le patient.

↳ Les cibles moléculaires

- **Les nitro-imidazolés :**

Ces composés subissent une réduction dans les tissus appauvris en oxygène ce qui produit des métabolites pouvant être séquestrées à l'intérieure des cellules. Les nitro-réductases mises en jeu sont, entre autres, les xanthines oxydases, les lipooxygénases et les NADPH oxydases, elles libèrent un métabolite qui possède un électron libre (un radical anionique) qui réagit avec les protéines intracellulaires pour former une liaison covalente. [67]

C'est ce mécanisme qui est mis à profit dans l'utilisation des nitro-imidazolés marqués au fluor-18 qui permettent une mesure directe du niveau d'oxygénation des tissus.

Chapman et Al ont été les premiers à proposer les nitro-imidazolés comme biomarqueur de l'hypoxie.

❖ **[¹⁸F]-Fluoromisonidazole ([¹⁸F]-FMISO) : [33, 67]**

Constitue le traceur de référence le plus étudié

FMISO est hautement lipophile, capturé par les cellules hypoxiques viables et sélectivement réduit par les nitro-réductases et dont les produits de réduction se fixent aux protéines intracellulaires.

En pratique l'imagerie TEP au [¹⁸F]FMISO se réalise après injection de 120 à 450 MBq (2 à 5 MBq/Kg). Il faut attendre une latence relativement longue de 2 à 4 heures après injection et des acquisitions relativement longues (5 à 8 min) centrées sur la zone lésionnelle. Il n'est pas nécessaire d'être à jeun.

L'injection de [¹⁸F]FMISO est cependant limitée par sa clairance extrêmement lente (due à son caractère lipophile) qui pose des problèmes de bruit de fond intense.

C'est pourquoi une nouvelle génération de nitro-imidazolés, plus soluble dans l'eau, donc une clairance plus rapide et moins de bruit de fond a été développée.

[¹⁸F]FMISO est indiqué dans les gliomes, les tumeurs ORL, les tumeurs broncho-pulmonaires et dans les sarcomes.

❖ **[¹⁸F]-Fluoroazomycinarabinofuranoside ([¹⁸F]-FAZA) : [67]**

La particularité du [¹⁸F]-FAZA est de moins fixer dans les cellules tumorales que le [¹⁸F]FMISO. En revanche sa fixation dans les tissus périphériques est beaucoup moins importante qu'avec [¹⁸F]FMISO d'où un meilleur signal/bruit.

L'intérêt de la TEP au [¹⁸F]-FAZA a été montré pour la radiothérapie ciblée dans les cancers du col de l'utérus.

❖ **[¹⁸F]-Fluoroérythronitroimidazole ([¹⁸F]-FETNIM):[67]**

Ce traceur a été développé et testé principalement pour les tissus de la sphère ORL. L'évolution du volume hypoxique en TEP au [¹⁸F]-FETNIM a montré son intérêt pronostique.

❖ **[¹⁸F]-Fluoro étanidazole ([¹⁸F]-FETA) : [67]**

La captation dans les tissus hypoxiques est du même ordre que le [¹⁸F]FMISO et cette molécule n'a pas montré d'avantages majeurs.

❖ **[¹⁸F]-étanidazole penta-fluoride ([¹⁸F]-EF) : [67]**

Plusieurs molécules ont été synthétisées : On distingue : l'EF1, l'EF3 et l'EF5.

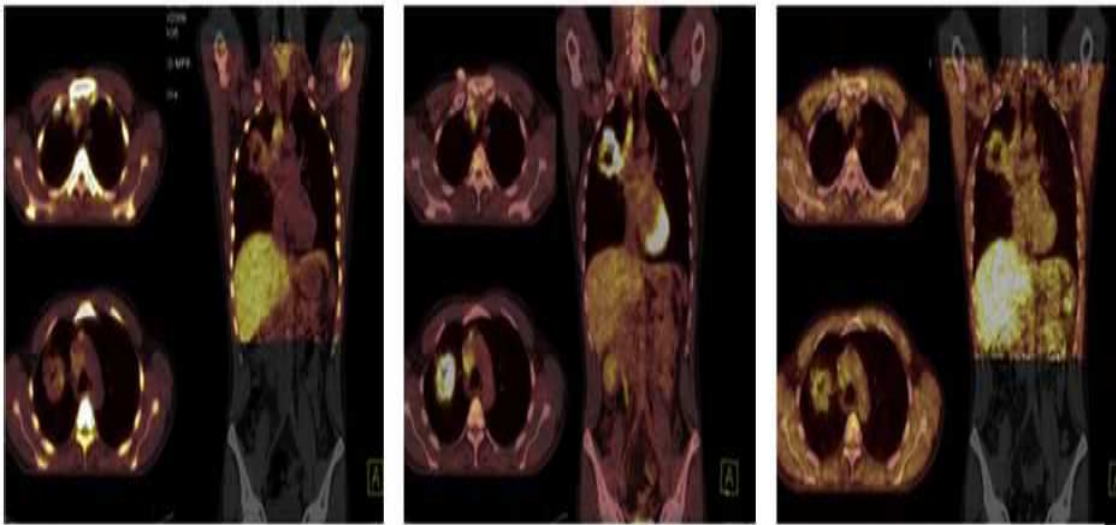
- EF1 : a été rapidement abandonné en raison d'une défluoration rapide.
- EF3 : a été testé dans les tumeurs ORL et a montré une clairance plus rapide que le [¹⁸F]FMISO avec des images réalisées 4 heures post-injection et une distribution uniforme dans les tissus sains comparable au [¹⁸F]FMISO.
- EF5 : étudié en phase I chez des patients atteints d'une tumeur ORL.

❖ **[¹⁸F]-HX4 :**

Traceur développé et testé en phase I chez des patients atteints de cancers stades IV (4 cancers pulmonaires non à petites cellules, un cancer thymique et un cancer du côlon).

↳ Aucun de ces traceurs ne dispose actuellement d'une autorisation de mise sur le marché. Les seuls traceurs disponibles sur le plan commercial dans le cadre d'essai clinique sont : [¹⁸F]FMISO, [¹⁸F]-FETNIM et le [¹⁸F]-FAZA.[67]

Avant la RT



42 Gy

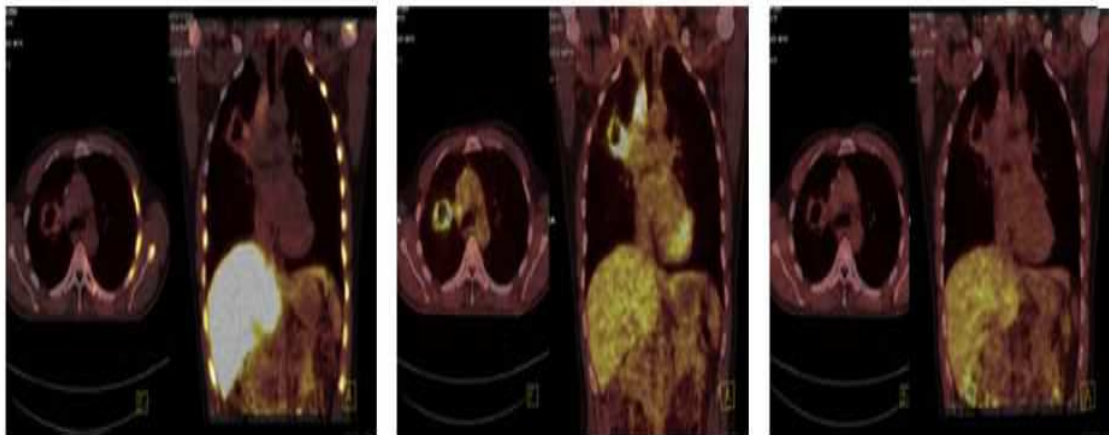


Figure 37 : Images d'un Patient étudié avec du FLT (gauche), FDG (centre) et [¹⁸F]-FMISO (droite) avant et pendant une radiothérapie pulmonaire (67)

a.5 Les analogues des stéroïdes sexuels : [33]

Les œstrogènes jouent un rôle majeur dans le développement des cancers du sein. Cependant 30-40% des cancers n'expriment pas les récepteurs aux œstrogènes et plus de la moitié de ceux qui l'expriment ne répondent pas au traitement.

Une alternative intéressante permettant d'évaluer et de quantifier l'expression des récepteurs par les tumeurs et les métastases à l'aide de ligands des récepteurs aux œstrogènes radiomarqués.

Plus d'une vingtaine de dérivés fluorés des œstrogènes, mais le plus prometteur en clinique est 16α -[^{18}F]-fluoroestradiol- 17β ([^{18}F]-FES).

Les analogues radiomarqués de la progestérone et des androgènes sont également à l'étude et pourraient être intéressants en cancérologie.

a.6 Autre :

❖ La TEP au fluorure de sodium (^{18}FNa) : [64, 17, 30]

Le fluorure (^{18}F) de sodium, est un traceur à usage diagnostique uniquement. Le fluorure (^{18}F) s'accumule dans l'os cortical de façon franche et précoce en cas de réaction à une métastase.

L'incorporation du ^{18}F est un phénomène de diffusion passive qui reflète le nombre de sites de liaisons (surface de l'os trabéculaire) et le débit sanguin (transport du ^{18}F). De manière similaire aux diphosphonate, l'accumulation osseuse du ^{18}F reflète donc l'hyperhémie et le remodelage (turn over) osseux.

Il vient d'obtenir, en 2008, une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, incluant l'imagerie des métastases osseuses dans le cancer de la prostate.

Proposé dès 1962 par Blau et al, qui avait remarqué son affinité élevée pour l'os et une clairance sanguine rapide, le fluorure (^{18}F) de sodium a été approuvé par l'agence du médicament des États-Unis (FDA) en 1972.

C'est vers cette époque qu'il a disparu quasi-totalement de la scène de l'imagerie nucléaire, du fait de l'avènement des diphosphonates radiomarqués au ^{99m}Tc dont les caractéristiques physiques sont plus favorables pour les détecteurs des gamma-caméras et à cause de la difficulté d'obtention du Fluorure (nécessite un cyclotron de production à distance raisonnable contre 66 heures pour le ^{99}Mo).

C'est cette infériorité logistique et pratique qui avait fait délaissé le fluorure (^{18}F) pour les examens de routine et non pas une infériorité diagnostique

La TEP au Fluorure de sodium présente de nombreux avantages :

- ↳ Administré à une dose moins irradiante mais efficace de 3,2 mSv pour un patient de 70 Kg contre 5,3 mSv pour la scintigraphie osseuse avec la TEMP (voir tableau 6).
- ↳ Une grande souplesse dans la durée entre l'injection et l'acquisition 30-180 minutes.
- ↳ Contrairement à la TEP au FDG, le patient n'a pas besoin d'être à jeun et n'est pas obligé de rester allongé après l'injection.
- ↳ Les résultats de l'examen ne risquent pas d'être perturbés en cas de traitement par les diphosphonates non radioactifs qui sont fréquemment administrés à titre anti-résorptif.

Les indications principales documentées de la TEP au fluorure (^{18}F) de sodium :

- ↳ Détection et localisation des métastases osseuses en cas de cancers prouvés chez l'adulte.
- ↳ Détection et stadification de cancer de prostate, du poumon et du sein.
- ↳ Chez l'enfant : aide à la détection de lésions osseuses dans l'hypothèse d'une maltraitance.

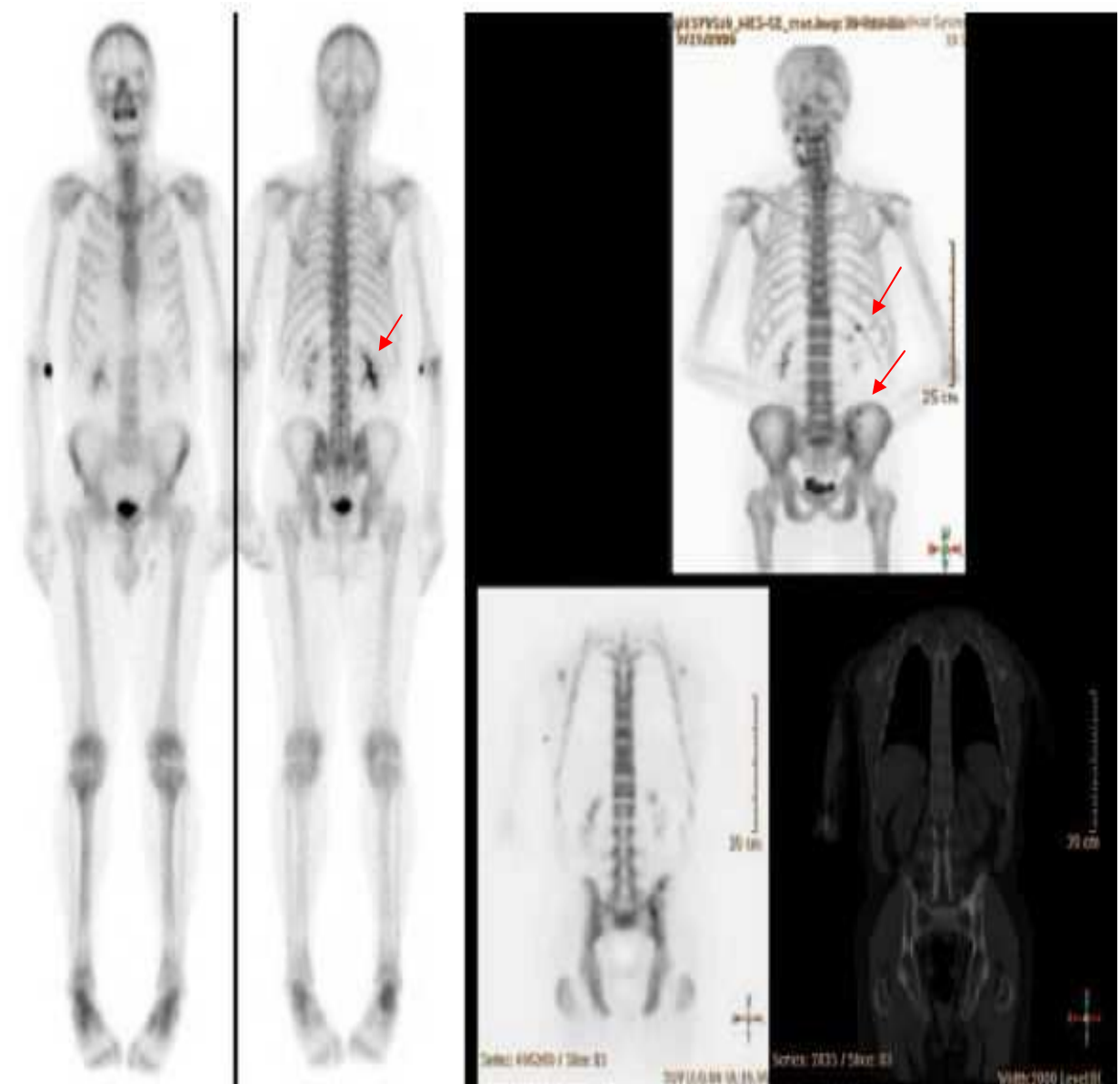


Figure 38 : Images de la scintigraphie osseuse (SO) (2 images à gauche). L'image (à droite en haut) de TEP/TDM du squelette au fluorure de sodium (^{18}Fna) d'un patient de 61ans opéré d'un cancer de prostate de haut grade (Gleason 8) avec une augmentation progressive de la concentration de PSA (antigène prostatique spécifique) à 16 ng/ml lors des examens.

La SO montre une discrète image isolée d'un côté gauche, douteuse dans le contexte, alors qu'en TEP du squelette elle est franche et associée à des foyers de l'os iliaque gauche. (Voir aussi coupes TEP et TDM au dessous). (17)

III.1.2.5 Traceur marqué au gallium-68 : [16, 61, 62, 68]

❖ **Analogue de la somatostatine marqué au gallium-68 : (DOTATOC-⁶⁸Ga)**

La scintigraphie au pentétréotide-¹¹¹In a une sensibilité limitée pour la détection des petites lésions, en particulier hépatiques, y compris en tomoscintigraphie.

Elle a également des inconvénients liés au coût élevé de pentétréotide-¹¹¹In (plus du double du prix du FDG) et sa durée de réalisation (examen sur deux jours au minimum).

⇒ La détection par TEP/TDM des tumeurs exprimant les récepteurs de la somatostatine, dont les tumeurs neuroendocrines était très attendue.

Le gallium-68 (⁶⁸Ga) est un radionucléide de demi-vie courte (67,8 min), émetteur de positons, dont la particularité réside dans le fait qu'il peut être disponible sans disposer d'un cyclotron pour sa production.

En effet, il est obtenu à partir d'un générateur ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga, dont la demi-vie du radionucléide père est de 270,8 jours. Le germanium-68 permettant de ne remplacer le générateur qu'une fois par an ou même moins.

Le DOTATOC-(⁶⁸Ga) est un traceur constitué d'un peptide dérivé de l'octréotide, présentant une forte affinité pour les récepteurs de la somatostatine de type 2, mais une affinité moindre pour les récepteurs de types 5 et d'un chélateur (DOTA), attaché de façon covalente au peptide, qui permet la formation de complexes stables avec le ⁶⁸Ga.

Le DOTATOC-⁶⁸Ga est actuellement réalisable dans le cadre d'un essai clinique.

En pratique, les images TEP/TDM sont réalisables 45 minutes à une heure après injection de 2MBq/Kg de masse corporelle de DOTATOC-⁶⁸Ga chez un patient non à jeun.

Un avantage majeur du DOTATOC-⁶⁸Ga par rapport à l'Octréotide-¹¹¹In, est la plus faible dose d'irradiation reçue par le patient : la dose délivrée pour la scintigraphie à l'Octréotide-¹¹¹In est d'environ 12mSv. En revanche en cas de la TEP au DOTATOC-⁶⁸Ga, la dose d'irradiation est d'environ 3,45 mSv.

L'acquisition comprend un volume allant de la tête à mi-cuisse. Par rapport à la TEMP/TDM à l'Octréotide-¹¹¹In, il y a un gain en délai et en résolution apportée par la TEP.

L'analyse des images TEP/TDM se fait par référence à la biodistribution normale du DOTATOC-⁶⁸Ga chez l'homme : une fixation physiologique est retrouvée au niveau de l'hypophyse, de la rate, des surrénales et avec une forte activité excrétée dans les reins, la vessie et les voies urinaires.

Dans une étude prospective, en 2007, Gabriel et al. Sont parvenus à démontrer la supériorité de la TEP/TDM au DOTATOC-⁶⁸Ga par rapport aux méthodes d'imageries établies (la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SRS) et de la TDM). Dans leurs populations de patients (84 patients), répartis en trois groupes :

- les patients adressés pour la détection et la stadification initiale devant une suspicion clinique et biologique de tumeurs endocrines.
- Les patients adressés pour la stadification initiale d'une tumeur endocrine prouvée histologiquement.
- Les patients adressés pour un suivi post-thérapeutique.

Il s'agissait, dans la majorité des cas, de tumeurs endocrines digestives, mais aussi des tumeurs carcinoïdes bronchiques, de métastases sans primitifs retrouvé et de paragangliomes.

- ↳ L'analyse a montré une sensibilité de 97%, une spécificité de 92% et une exactitude de diagnostic de 96% pour la TEP/TDM, valeurs significativement supérieures à celles calculées pour la SRS et pour la TDM.[68]

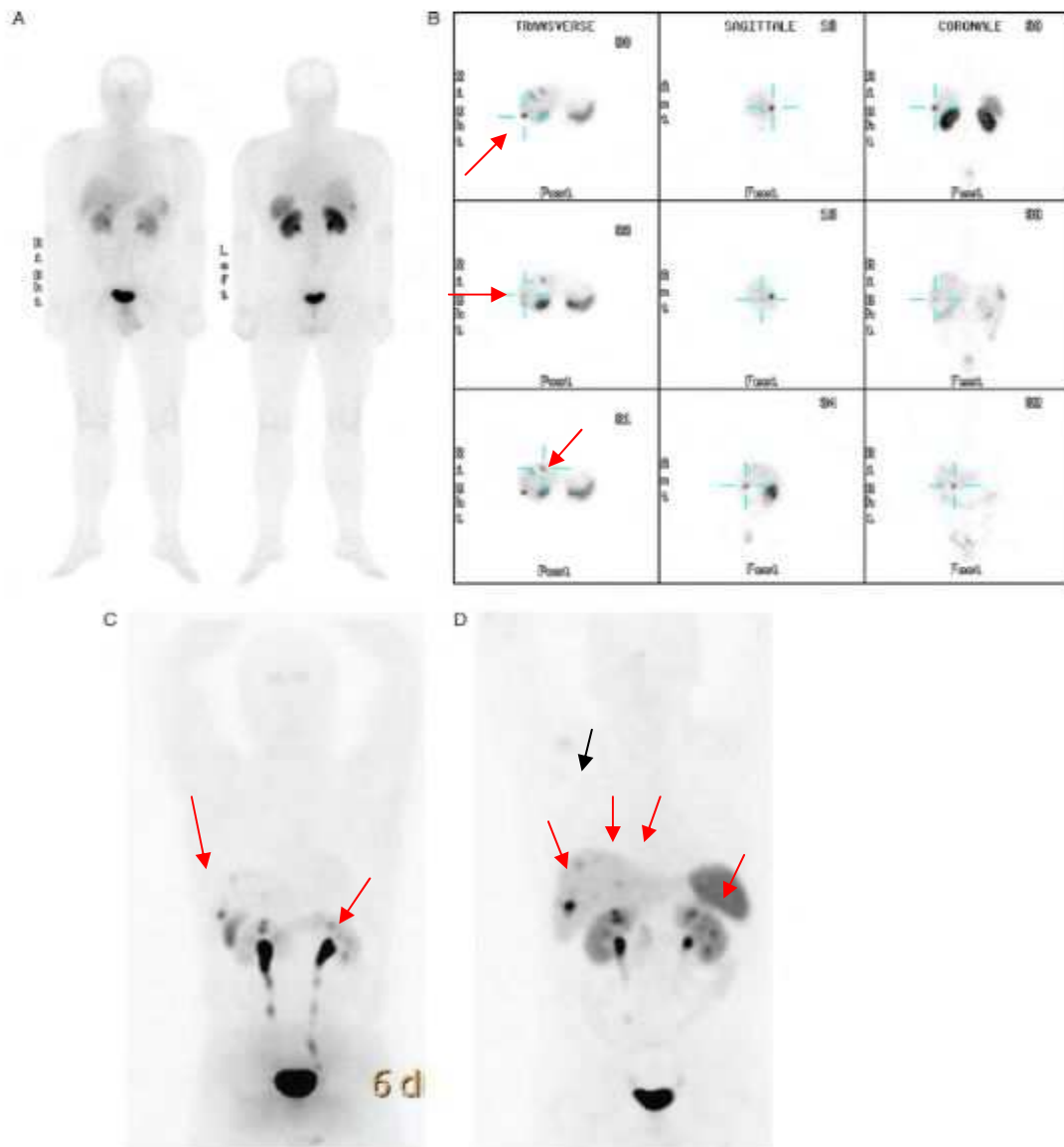


Figure 39: (61)

- (A) Images planaires du corps entier de la scintigraphie au ^{111}In -pentétréotide pratiquée à titre de surveillance chez un patient opéré d'un carcinome endocrine bien différencié de l'intestin grêle avec des métastases hépatiques synchrones, non opérées et traité par un analogue de la somatostatine.
- (B) Tomoscintigraphie au ^{111}In -pentétréotide : visualise trois lésions hépatiques.
- (C) Projections d'intensité maximale (MIP) de la TEP/TDM à la FDOPA : visualise des lésions hépatiques bien plus nombreuses que sur la tomoscintigraphie au ^{111}In -pentétréotide.
- (D) PIM du DOTATOC- ^{68}Ga : visualise de multiples localisations hépatiques, plus un foyer non spécifique de l'articulation scapulo-humérale droit

III.1.3 Les traceurs TEP et TEMP de la démence : [21, 84, 92]

La TEMP et la TEP sont les techniques d'imagerie moléculaire les plus sensibles pour étudier in vivo la neurotransmission, la neuro-inflammation et les dépôts amyloïdes dans le cerveau chez des sujets sains ou atteints de démence.

Ces techniques permettent d'explorer l'intégrité des systèmes dopaminergique, cholinergique et sérotoninergique par exploration et quantification des cibles moléculaires appartenant à ces systèmes.

Elles ont permis de mieux comprendre les modifications de la neurotransmission, d'aider au diagnostic et au suivi de l'efficacité de thérapie chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et d'autres démences.

Ces techniques reposent sur des traceurs émetteurs de rayonnement gamma ou bêta, possédant les qualités adéquates (passage de la barrière hémato-encéphalique, spécificité pour la cible à explorer, la taille, la lipophilie, le métabolisme...).

III.1.3.1 Système dopaminergique :

La dopamine joue un rôle fondamental dans le contrôle des actions motrices, mais aussi dans la modulation de la cognition du comportement et de l'humeur.

Ce système est en particulier impliqué dans les démences frontotemporales (DFT), et dans les démences à corps de Lewy (DCL).

De nombreux traceurs sont disponibles pour étudier le versant présynaptique (transporteur de la dopamine) et postsynaptique (récepteurs dopaminergiques D₁, D₂).

Actuellement, l'arrivée de traceurs très spécifiques et de haute activité, l'exploration des autres zones d'intérêt, comme la substance noire et le cortex, sont maintenant accessibles.

III.1.3.2 Système sérotoninergique :

Une dégénérescence des neurones sérotoninergiques dans les noyaux du raphé et/ou la perte de récepteurs/terminaisons sérotoninergiques corticaux ont été observées en post-mortem chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Le développement des marqueurs spécifiques aux récepteurs sérotoninergiques, 5-HT1A et 5-HT2A, ont permis l'exploitation précoce de la maladie d'Alzheimer.

III.1.3.3 Neuro-inflammation :

L'activation microgliale a un rôle majeur dans la réponse neuro-inflammatoire du cerveau face à une dégénérescence neuronale.

Le passage d'un état normal à un état excité de la microglie est associé à une augmentation de l'expression d'un récepteur nommé <<protéine translocatrice de 18kDa>> (TSPO).

Dans le cerveau sain, l'expression de TSPO est en quantité négligeable. En revanche, dans des conditions de neuro-inflammation, la densité d'expression de cette protéine est significativement augmentée. Le développement de radiotraceurs pour ce récepteur pourrait servir d'indicateur précoce dans les cerveaux pathologiques.

III.1.3.4 Plaques amyloïdes et dégénérescence neurofibrillaire :

L'agrégation de protéines amyloïdes A β sous forme de plaques séniles (PS) et/ou de dégénérescences neurofibrillaires constituent des signes neurohistologiques caractéristiques de la maladie d'Alzheimer.

Ces dépôts apparaissent antérieurement à l'apparition de la symptomatologie clinique chez ces patients.

Historiquement, la détection des plaques et des enchevêtrements neurofibrillaires était seulement réalisable en post-mortem. En revanche l'imagerie moléculaire des plaques amyloïdes va aider au diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer.

III.1.3.5 Système cholinergique :

La diminution des marqueurs cholinergiques présynaptiques dans le cortex et/ou la perte de neurones cholinergiques dans le noyau basal de Meynert, ont été constamment décrits dans les études post-mortem chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, aussi dans les démences associées à la maladie de Parkinson, la paralysie progressive supra-nucléaire et dans la démence vasculaire subcorticale.

Le dysfonctionnement cortical de la neurotransmission cholinergique a été relié aux déficits cognitifs, aux altérations de la conscience et aux hallucinations observées chez ces patients

Les radiotraceurs développés et utilisés dans l'étude de l'intégrité des terminaisons corticales des neurones cholinergiques chez les patients déments sont :

- ◆ **Pour l'imagerie TEMP** : un dérivé du vésamicol [¹²³I] IBVM qui relate la diminution de la distribution des transporteurs vésiculaires de l'acétylcholine présynaptiques (VACHT) chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et maladie de Parkinson.

- ◆ **Pour l'imagerie TEP** : des dérivés de la pipéridine [¹¹C]MP4A, [¹¹C]MP4P qui reflètent la perte d'activité de l'acétylcholinestérase (AChE) observée chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et de la maladie de Parkinson.

Tableau 8 : Principaux radiopharmaceutiques utilisés en Clinique ou en recherché clinique dans le diagnostic des démences. (21)

Système	Cibles	Caméra	Traceurs
Dopamine	Récepteur D2 Récepteur D1 VMAT2 TDA	TEMP TEP TEP TEP TEMP TEP	¹²³ I-IBZM ¹¹ C-raclopride ¹¹ C-SCH23390 ¹¹ C-DTBZ ¹²³ I-PE2I ¹¹ C-FP-CIT ¹¹ C-PE2I ¹¹ C-CFT
Sérotinine	5HT1A 5HT2A	TEP TEP TEMP	¹¹ C-WAY-100635 ¹⁸ F-MPPF ¹¹ C-MLD100907 ¹⁸ F-setoperone ¹⁸ F-altanserine ¹²³ I-R91150
Neuro-inflammation	TSPO	TEMP TEP	¹²³ I-CLINDE ¹¹ C-PK11195 ¹⁸ F-DPA-714
Plaques amyloïdes	PS PS et DNF	TEP TEP	¹¹ C-PIB ¹⁸ F-AV-45 ¹⁸ F-BAY94-9172 ¹⁸ F-FDDNP
Cholinergique	VACht AChE	TEMP TEP	¹²³ I-IBVM ¹¹ C-MP4A ¹¹ C-MP4P

III.1.4 La TEP a-t-elle (ou va-t-elle) remplacer la scintigraphie gamma ?

Il s'agit certainement d'une mauvaise question, car on ne peut pas considérer que la TEP est une technique de substitution de la scintigraphie gamma.

La scintigraphie gamma planaire ou tomographique et la TEP, n'ont pas à être comparées en tant que telles, car elles répondent aux besoins selon qu'on utilise des molécules marquées par des émetteurs gamma ou par des émetteurs de positons.

Cependant, il faut bien constater que la TEP prend une place de plus en plus grande, dans la pratique et dans le discours.

Les traceurs TEP marqués au fluor 18 bénéficient de la dynamique initiée par l'avènement du FDG, mais il est clair que le FDG ne sera plus, à court terme, la seule molécule fluorée utilisée en routine. La FLT, la FMISO vont rapidement arriver à la suite de la FDOPA. [23]

Le fluor 18 lui-même ne restera probablement pas le seul émetteur de positons utilisé : citons le gallium 68, l'iode 124, l'yttrium 86 et le cuivre 64...

Cependant, les molécules marquées par des émetteurs gamma (technétium 99m, iode 123, indium 111...) ont encore de l'avenir, car toutes les molécules d'intérêt ne peuvent pas être marquées par des émetteurs de positons.

La meilleure qualité des images obtenues en TEP, donc une meilleure performance de diagnostic constituent un argument contre les traceurs <<non TEP>> qui restent attachés à une technologie volontiers ancienne.

Cependant, l'arrivé sur le marché des nouvelles gamma-caméras, CZT (Cadmium Zinc Telluride), dont La principale innovation concernait le système de détection : remplacement du cristal d'iodure de sodium associé au réseau de photomultiplicateurs par un semi-conducteur pixellisé directement associé aux circuits électroniques. Ces caméras grâce à leur plus grande sensibilité, permettent à la fois une réduction des doses injectées aux patients et des temps d'acquisition. [88, 89, 90, 98]

III.2 Les radiopharmaceutiques à visés thérapeutique :

On appelle radiothérapie, l'utilisation des rayonnements ionisants dans un but thérapeutique : antimittotique, antalgique, anti-inflammatoire ou anti-métabolique.

L'action antimittotique des radiations ionisants est la plus importante car elle permet le traitement de certaines tumeurs malignes.

On distingue deux grandes familles de techniques radiothérapeutiques : [45, 71, 73]

↳ **La radiothérapie externe** : la source de rayonnement (par exemple un accélérateur des particules) est située à distance du patient. L'irradiation sélective de certaines cellules sera donc possible par la définition d'un champ d'irradiation, particulier si le patient ne présente que quelques foyers à traiter. Si le nombre de foyers est important, une irradiation entière pourra être nécessaire sans réelle sélectivité ce qui est responsable des effets secondaires importants.

↳ **La radiothérapie interne** : on distingue la curiethérapie et la radiothérapie métabolique :

◆ **La curiethérapie** : utilise des sources scellées (par exemple des fils ou des grains d'iridium) qui sont insérées dans des tubes placés à l'intérieur de l'organisme du patient. Elle permet un ciblage des cellules à traiter mais reste limitée dans des applications à un ou quelques sites.

◆ **La radiothérapie métabolique** (ou mieux, la radiothérapie interne vectorisée) : consiste à administrer à un patient un radiopharmaceutique constitué d'une molécule vectrice sur laquelle est fixée un radioisotope émetteur β^- . Le radiopharmaceutique va se distribuer selon les propriétés de la molécule vectrice et permettre ensuite une irradiation sélective des régions de fixation de la molécule par les rayonnements ionisants.[73,95]

Ces techniques de radiothérapie diffèrent par le débit de dose au niveau des cellules irradiées, ainsi que par la durée d'irradiation. L'irradiation n'a lieu que le temps de la séance en radiothérapie externe et curiethérapie, alors que la durée d'irradiation en radiothérapie métabolique dépendra de la période physique et biologique de produit injecté (quelques heures à plusieurs jours).

III.2.1 Les principaux radio-isotopes utilisés en radiothérapie métabolique:

Tableau 9 : Les propriétés physiques des différents radio-isotopes utilisés en radiothérapie interne (71)

Radioélément	Type d'émission	Énergie	Pénétration maximale des particules dans les tissus (mm)	Période (jours)
Erbium-169	β^-	$E_{\max}=0,3\text{MeV}$	1	9,4
Iode-131	β^- γ	$E_{\max}=0,61\text{MeV}$ $E = 364 \text{ KeV}$	2,4	8
Phosphore-32	β^-	$E_{\max}= 1,71\text{MeV}$	8,7	14,3
Rhénium-186	β^- γ	$E_{\max}=1\text{MeV}$ $E = 137 \text{ KeV}$	3,6	90,6
Samarium-153	β^- γ	$E_{\max}=0,81\text{MeV}$ $E = 103 \text{ KeV}$	3	1,95
Strontium-89	β^-	$E = 1,49\text{MeV}$	8	50,5
Yttrium-90	β^-	$E_{\max}=2,28\text{MeV}$	11	2,67
Lutétium-177	β^-	$E_{\max}=0,497\text{MeV}$	2	6,71
Radium-223	α	$E_{\max}=5,87\text{MeV}$	<0,1	11,4

III.2.2 Les radiopharmaceutiques utilisés pour la radiothérapie interne vectorisée : [71, 72]

La radiothérapie interne vectorisée consiste à irradier des cibles tumorales de petite taille et disséminées dans l'organisme au moyen de médicaments radioactifs injectés par voie intraveineuse, marqués par des radionucléides émetteurs de rayonnements particuliers, et dont les propriétés biologiques conduisent à un ciblage sélectif des cellules tumorales.

Le terme de la radiothérapie interne vectorisée doit être préféré à celui de radiothérapie métabolique. Car en effet les divers radiopharmaceutiques utilisés dans le domaine de thérapie des tumeurs, ont une distribution qui n'est pas toujours liée à un processus métabolique.

La principale limite de cette méthode thérapeutique est le rapport de l'activité tumorale à l'activité cumulée des tissus sains : le niveau de l'activité injectée est, en effet, limité par la toxicité des tissus normaux, en particulier la moelle osseuse, et si ce rapport est trop bas l'irradiation des cellules tumorales peut s'avérer insuffisante.[95]

Donc les progrès à attendre concernent avant tout : l'amélioration de la fixation tumorale d'une part et la réduction de l'activité tissulaire non spécifique d'autre part.

III.2.2.1 Traitement des cancers différenciés de la thyroïde : [45, 47]

Après absorption orale, ou après injection intraveineuse, l'iode 131 circulant est capté sélectivement par les cellules vésiculaires thyroïdiennes.

L'iode 131 est indiqué principalement pour le traitement :

↳ Des cancers de la thyroïde : [91]

La radiothérapie par I^{131} est réservée aux formes histologiques susceptibles de fixer l'iode (cancers thyroïdiens différenciés).

Le radioisotope est administré un mois après l'ablation chirurgicale de la thyroïde qui constitue le premier temps de traitement. L' I^{131} détruit les reliquats de tissu thyroïdien que l'intervention n'a pas permis de retirer ainsi que d'éventuelle métastases qui ont également la capacité de fixer l'iode.

Les activités administrées, par voie orale et en une seule prise sont habituellement de 3,7 GBq (100mCi). Des activités aussi élevées ne peuvent être administrées que dans des services spécialisés disposant de chambres équipées de systèmes de décontamination des urines.

↳ Des hyperthyroïdies :

Dans le traitement des hyperthyroïdies dues à une maladie de Basedow ou à un adénome toxique, l'activité administrée est calculée à partir de la formule de Marenalli :

$$A \text{ (MBq)} = M \text{ (g)} \times D \text{ (Gy)} \times 22 / F_0 \text{ (\%)} \times T_e \text{ (J)}$$

- T_e = la période effective de I^{131} au niveau de la thyroïde.
- F_0 = taux de captage initiale de I^{131} .
- M = la masse du goitre (déterminée par échographie).
- D = la dose : 75 Gy pour la maladie de Basedow, 300Gy pour l'adénome toxique
- 22 = constante reflétant l'énergie du rayonnement bêta

A est de l'ordre de 100 à 400 MBq. En pratique, on utilise souvent des approximations de cette formule car il est astreignant pour les patients de réaliser des mesures de la fixation thyroïdienne sur une semaine.

III.2.2.2 Traitement des tumeurs neuroendocrines :

Les tumeurs neuroendocrines sont des tumeurs, relativement rares, qui possèdent la propriété de sécréter des substances actives, telles que les hormones et les peptides. Il s'agit d'un groupe tumoral hétérogène.[36]

Dans les formes évoluées, les moyens thérapeutiques sont limités par la relative résistance des tumeurs à la radiothérapie externe et à la chimiothérapie.

La radiothérapie métabolique des tumeurs neuroendocrines constitue une nouvelle alternative aux traitements conventionnels. Elle peut agir à la fois sur la tumeur primitive et sur ses métastases.

Le traitement est fondé sur l'action destructrice des rayonnements ionisants émis par un radiopharmaceutique sélectivement concentré par les sites tumoraux. Cela suppose de disposer d'un traceur spécifique permettant d'administrer une irradiation maximale aux cellules tumorales tout en limitant l'exposition des cellules saines : [36, 45]

a) Méta-iodobenzylguanidine marqué à l'iode 131 (^{131}I -mIBG) : [36, 45]

L' ^{131}I -mIBG s'est révélé un excellent traceur pour le bilan d'extension des phéochromocytomes, paragangliomes et neuroblastomes avec une sensibilité comprise entre 80 et 90%.

L'iode-131 est un émetteur γ et β^- qui présente la caractéristique de pouvoir être utilisé en diagnostic ou en thérapie. C'est l'émission β^- qui est utilisée en radiothérapie métabolique.

Les indications principales de l' ^{131}I -mIBG sont :

▪ **Les neuroblastomes** : [36, 73, 95]

C'est une tumeur maligne spécifique à l'enfant, chimio et radiosensible, mais qui souvent tend à rechuter après la rémission due au traitement initial.

L'utilisation thérapeutique de l'¹³¹I-mIBG n'a apporté que des résultats incomplets et cela malgré les nombreux protocoles proposés.

En effet, la possibilité de réaliser une irradiation interne efficace par l'effet de l'émission β^- peu pénétrante de l'iode-131 est très dépendante de l'homogénéité de la fixation dans les masses tumorales (ce qui n'est jamais obtenu dans le cas des neuroblastomes).

Cependant, l'administration de hautes activités de mIBG marqué à l'iode-131, entraîne une radiotoxicité spécialement pour la moelle osseuse.

Cette dépression médullaire est particulièrement importante chez les enfants qui ont déjà des atteintes ostéo-médullaires et/ou chez ceux qui ont été traités avec plusieurs lignes de chimiothérapie ou avec transplantation autologue de moelle.

Cependant dans les formes récidivantes ou progressives, en échec des modalités thérapeutiques conventionnelles, l'¹³¹I-mIBG apparaît avec 35% de réponses objectives comme le meilleur traitement disponible.

En France, son administration thérapeutique est réservée à des enfants porteurs de neuroblastomes à un stade avancé. Dans ces conditions le traitement améliore la qualité de vie de nombreux enfants.

Elle est administrée en perfusion intraveineuse lente (60-90 min) et le traitement nécessite une hospitalisation d'une semaine en chambre radio-protégée ainsi qu'une protection thyroïdienne par du lugol ou de l'iodure de potassium.

- **Phéochromocytomes et paragangliomes** : [36, 95]

Le phéochromocytome est une tumeur rare, développée à partir du tissu chromaffine d'origine neuro-ectodermique, responsable dans sa forme typique d'une hypertension artérielle paroxystique liée à des décharges intermittentes des catécholamines.

Les formes malignes définies par la présence des métastases dans des zones qui ne comportent pas des résidus chromaffines, ne sont pas curables chirurgicalement et peu chimiosensibles.

La mIBG représente, en pareil cas, une option thérapeutique si les localisations tumorales sont capables de concentrer le traceur lors de la scintigraphie diagnostique.

Les réponses complètes sont exceptionnelles et limitées aux patients dont le volume tumoral est faible et représentent des métastases des tissus mous. La tolérance est en revanche satisfaisante.

- **Tumeurs carcinoïdes et les carcinomes médullaires thyroïdiens** : [36]

La mIBG-¹³¹I a également été proposée pour les tumeurs carcinoïdes.

Dans les carcinomes médullaires, caractérisés par la fréquence des récives ganglionnaires cervicales et médiastinale et une évolution ultérieure vers des métastases hépatiques et pulmonaires, les résultats obtenus sont pareils à ceux obtenus avec la chimiothérapie.

- b. Les peptides radiomarqués** : [32, 36, 45]

Les peptides utilisés à l'heure actuelle pour la radiothérapie interne vectorisée des tumeurs endocrines (TED) sont des analogues peptidiques de la somatostatine.

Le principe de ciblage thérapeutique repose sur la reconnaissance de l'analogie peptidique radiomarqué par les récepteurs exprimés de la somatostatine, l'internalisation du complexe radioligand-récepteur étant nécessaire pour la radiothérapie interne vectorisée (RIV).

Les tumeurs endocriniennes (dérivées de l'endoderme digestif ou gastro-entéro-pancréatique), sont des tumeurs rares, aux pronostics extrêmement variés et la prise en charge thérapeutique est adaptée au siège, au stade, à l'agressivité et à la différenciation histologique.

Plusieurs analogues radiomarqués ont été développés et utilisés pour le traitement des tumeurs endocriniennes. L'octréotide représente le produit phare du traitement symptomatique de ces tumeurs quelle que soit leur localisation.

Les pré-requis d'un tel traitement sont :

- La présence de récepteurs de haute densité et de haute affinité sur les cellules tumorales.
- Une stabilité du radiomarquage guidant le choix du chélateur et du vecteur.
- Une activité hautement spécifique et une forte affinité du radiopharmaceutique pour les récepteurs de la somatostatine avec liaison et internalisation rapide du ligand.

b.1) L'octréotide marqué à l'indium-111 : [24, 72]

L'octréotide marqué à l'indium-111 a été, en effet, utilisé pour le traitement des TED, car il est disponible à des activités élevées (de l'ordre de 7GBq peut atteindre jusqu'à 100 GBq d'activité cumulée).

En effet, l'Indium-111 émet principalement des rayonnements γ , utilisés pour la détection mais aussi des électrons de conversion interne et des électrons Auger, dont le rayon d'action cytotoxique est de l'ordre de 10 μ m et d'énergie entre 3 et 19 KeV.

L'ensemble récepteur SST2-¹¹¹In-DTPA-octréotide, est internalisé, dégradé dans le cytoplasme et l'indium-111 est stocké au niveau des lysosomes, ce qui permet une irradiation du noyau.

La première publication rapporte l'observation d'un patient atteint d'un glucagonome métastatique, traité avec de fortes doses d'Octréoscan[®], chez qui une réduction de 35% de la tumeur a été observée.

Les études réalisées par la suite ont surtout montré un très bon effet symptomatique, mais la diminution du volume tumoral n'étant décrite que dans de rares cas qui ont reçu une irradiation médullaire relativement importante.

Malgré ces quelques résultats positifs, l'Octréoscan[®] en raison de la faible énergie de ses électrons, de la difficulté de mise en œuvre pour utiliser des activités très élevées (par conséquent un coût élevé), ne présente pas la solution idéale.

→ L'approche thérapeutique actuelle est plus prometteuse. Elle passe par l'emploi d'émetteurs β^- à haute énergie, dotés de plus larges rayons d'action cytotoxique et permet aussi bien l'irradiation des cellules fixantes que des cellules tumorales avoisinantes. Il s'agit de l'effet connu sous le nom de **{tir croisé}**, ces radionucléides sont couplés à une molécule vectrice se fixant avec une forte affinité et de manière prolongée sur les récepteurs de la somatostatine.

b.2) L'octréotide marqué à l'Yttrium-90 : [24, 36, 45, 72]

Il s'agit de Tyr3-Octréotide, couplé à un agent chélate, le DOTA, permettant son marquage à l'Yttrium-90 (émetteur bêta pur).

Les propriétés radiophysiques de l'yttrium-90, semblent favorables pour irradier les lésions de plusieurs cm en raison de parcours moyennement élevé des électrons.

Le principal obstacle à l'utilisation de ⁹⁰Y-DOTA-Tyr3-Octréotide est sa néphrotoxicité importante qui reste préoccupante à long terme car semblant s'aggraver régulièrement, même si elle a pu être considérablement réduite grâce à la perfusion des acides aminés immédiatement avant le produit.

b.3) L'octréotate marqué au lutétium-177 : [24, 36, 45, 72]

Il s'agit de Tyr3-Octréotate, couplé à un agent chélate, le DOTA, permettant son marquage au lutétium-177, qui présente une émission γ associée, permettant d'évaluer in vivo, de manière simple, la distribution des peptides radiomarqués.

C'est un nouvel analogue de la somatostatine, présente l'affinité la plus élevée pour les récepteurs de type SST2 (dix fois plus supérieure à celle de l'octréotide), donc il permet une irradiation tumorale à la fois sélective et plus intense.

De plus le parcours moyen de la particule émise par le ^{177}Lu étant plus court par rapport à ^{90}Y . Donc ce composé semble plus efficace dans les petits volumes tumoraux.

Dans ces conditions, une combinaison des deux radiopharmaceutiques a été proposée afin d'augmenter l'efficacité anti-tumorale.

Quel que soit le radiopharmaceutique utilisé, des études de bio-distribution ont montré que la rate, le rein et la moelle osseuse étaient les organes les plus fixant. En particulier du fait de l'importante réabsorption tubulaire des peptides, l'irradiation rénale est un élément critique, ce qui provoque une limitation des activités administrées pour éviter la survenue d'une néphrite radique.

La perfusion d'acides aminés cationiques (L-Lysine) pendant et après le traitement permet de diminuer la fixation rénale du traceur et d'augmenter l'activité cumulée jusqu'à 10 à 15 GBq pour l' ^{90}Y -DOTA-Tyr3-Octréotide et 20GBq pour le ^{177}Lu – DOTA-Tyr3-Octréotate.

Par ailleurs, de très nombreuses tumeurs peuvent exprimer des récepteurs peptidiques. Et plusieurs peptides radiomarqués font actuellement l'objet d'études précliniques ou de phase I.

Tableau 10 : Différents récepteurs peptidiques des tumeurs. (24)

Récepteurs peptidiques	Tumeurs
Somatostatine	Tumeurs endocrines, mélanome, sein, système nerveux central, poumon (petites cellules).
VIP/PACAP	Tumeurs endocrines, tumeurs épithéliales (côlon, pancréas), SNC
CCK B/Gastrine	Cancer médullaire thyroïdien, ovaire, SNC, poumon (petites cellules)
Substance P	SNC, sein, cancer médullaire thyroïdien
Bombésine	Prostate
Neurotensine	Pancréas, sarcome d'Ewing, SNC
GRP	Sein, prostate, poumon (petites cellules)
Calcitonine	Sein
Annexine	Apoptose
Vitronectine	Néoangiogénèse

III.2.2.3 Traitement antalgique des métastases osseuses : [39, 46, 70, 71]

Les métastases osseuses sont des complications sévères et communes des pathologies cancéreuses à un stade avancé.

Les complications principales de cet envahissement sont des douleurs invalidantes, des hypercalcémies, des compressions médullaires et des fractures pathologiques responsables d'une altération de la qualité de vie des patients.

Dans les cancers mammaires ou prostatiques, la présence des métastases osseuses douloureuses témoigne le caractère évolué de la maladie.

a) Phosphore 32 : [46, 70]

Le radio-phosphore a été produit depuis 1933 par Frédéric et Irène Joliot-Curie, sous forme de phosphore-30, puis sous forme de phosphore-32 par Lawrence en 1936.

C'est un émetteur bêta moins pur, indiqué principalement pour :

- Le traitement palliatif des douleurs dues aux métastases osseuses chez les patients n'ayant pas répondu aux traitements conventionnels.
- Le traitement des leucémies myélocytaires et lymphocytaires chroniques.

Le phosphore-32 est injecté par voie intraveineuse sous forme de phosphate de sodium, se concentre sélectivement au niveau des métastases osseuses et les irradie afin de réduire la douleur induite par ces métastases.

Le traitement est pratiqué principalement chez les personnes âgées, en utilisant une dose unique de 3,7 MBq/kg. Il provoque en 3 à 6 mois une rémission complète dans 95% des cas, d'une durée approximative de 3 ans.

Le phosphore-32 présente deux principaux inconvénients :

- Seulement 30% du ^{32}P est conservé dans le corps.
- Toxicité significative pour la moelle osseuse.

b) Strontium-89-Cl₂ (Métastron[®]) [46, 70, 71, 95, 107]

Ce produit se présente sous forme d'une solution de chlorure de strontium-89 administré par voie intraveineuse. La dose recommandée est de 150MBq (4mCi) pour 4ml de solution.

Le ⁸⁹Sr, émetteur bêta moins pur, est un analogue du calcium capté préférentiellement par l'os, se concentre surtout au niveau des métastases ostéoblastiques et s'élimine progressivement de l'os sain.

Le ⁸⁹Sr retenu présente une demi-vie biologique longue par rapport à la période physique du ⁸⁹Sr (50,5 jours), alors que sa demi-vie au niveau de l'os sain est de 14 jours. Il s'élimine principalement par le rein (90%) surtout durant les premières 48 heures.

L'importance de la fixation et de la rétention du ⁸⁹Sr dépend de l'envahissement métastatique (la rétention arrive à 88% en cas d'envahissement total du squelette).

L'indication principale du ⁸⁹Sr est le traitement palliatif des douleurs liées aux métastases osseuses secondaires au cancer de la prostate chez les patients en échec de l'hormonothérapie. Ce traitement est purement palliatif mais permet une rémission des douleurs d'une durée de 6 à 12 mois.

c) Samarium-153-Lexodronam (Quadramet[®]) [46, 70, 71, 95]

Il a eu son AMM pour les métastases osseuses ostéoblastiques douloureuses confirmées par la fixation du diphosphonate technétié dans la scintigraphie osseuse.

Le ¹⁵³Sm est chélaté à un tétraphosphonate (lexodronam), l'éthylène diamine tétraméthylène phosphonate (EDTMP) afin d'obtenir un bon tropisme osseux. 50% de la dose administrée par voie intraveineuse est retenue dans l'os par liaison à l'hydroxyapatite.

La dose thérapeutique est de 1mCi (37 MBq/Kg). L'augmentation de la dose thérapeutique lors d'essais cliniques n'a pas été suivie des meilleurs résultats, mais par contre, elle a augmentée la toxicité hématologique.

Sa présence au niveau du compartiment sanguin est brève : les molécules non fixées sont rapidement éliminées par voie urinaire (30% pendant les 4 premières heures). L'excrétion urinaire est plus faible chez les patients présentant des métastases osseuses étendues.

La scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc -biphosphonate doit dater de moins de 2 mois pour objectiver la capacité des métastases à fixer les diphosphonates.

L'effet antalgique s'observe généralement dans la semaine suivant l'injection à 8 semaines et persiste de 1 à 4 mois. Une seconde injection à 8 semaines d'intervalle est possible, mais sera en fonction de la récupération de la fonction médullaire du patient, de la réponse au premier traitement et des signes cliniques.

d) Rhénium-186-Étidronate (Re-Bone®) [46, 70, 71]

Le ^{186}Re est un émetteur β^- et γ , de courte période physique. Il est complexé à un vecteur osseux, l'étidronate (l'hydroxy-éthylène-di-phosphonate (HEDP)). Il est Indiqué principalement pour le traitement palliatif des douleurs liées aux métastases osseuses.

La présence d'une émission γ permet d'obtenir une image de la distribution du complexe ^{186}Re -HEDP et de faire un calcul dosimétrique pour chaque malade.

La dose administrée est de 1295 MBq (35 mCi).

e) **Tolérance-toxicité** : [70, 71]

La principale toxicité de ces traitements est hématologique, les cytopénies sont dose-dépendantes, elles surviennent vers la quatrième et la cinquième semaine avec le Métastron[®] et vers la troisième semaine avec le Quadramet[®].

La récupération se produit vers la sixième et la septième semaine. Le risque leucémique entraîné par le ³²P se manifeste au bout de 5 à 10 ans alors que la survie des cancers de prostate avec métastases osseuses ne dépasse guère 2 à 3ans.

La baisse la plus nette concernant les plaquettes est en moyenne de 30% avec les doses standards de Métastron[®] et de Quadramet[®].

L'effet sur l'hémoglobine est difficile à juger car il s'agit souvent de patients anémiques au départ.

La toxicité hématologique sévère (stade III et IV) est observée surtout chez des patients ayant eu récemment reçu une radiothérapie externe ou une chimiothérapie et dont les réserves médullaires étaient limitées lors de l'injection soit du fait d'un envahissement médullaire métastatique, soit du fait de la lourdeur des traitements.

Certaines études, ont montré que la plupart des toxicités hématologiques sévères après radiothérapie interne vectorisée sont en relation avec un envahissement tumoral osseux massif, avec une CIVD ou bien avec la présence de métastases hépatiques.

Pour ces raisons, il n'est pas indiqué d'utiliser le Métastron[®] et le Quadramet[®] si les plaquettes sont en nombre inférieur à 100.000/mm³ et/ou si les leucocytes sont en nombre inférieur à 2000/mm³.

Actuellement, avant chaque injection, une numération formule sanguine est réalisée, mais une recherche de coagulation intra-vasculaire disséminée et de métastases hépatiques serait souhaitable car d'une part la radiothérapie interne vectorisée sera probablement moins efficace et d'autre part la CIVD est une contre indication et dans les deux cas le risque de toxicité hématologique sera majoré.

III.2.2.4 Traitement des lymphomes malins non hodgkinien à cellules B et des tumeurs solides par la radio-immunothérapie bêta :

a) **Principe de la radio-immunothérapie** : [20, 39, 73, 77]

La radio-immunothérapie (RIT) est une forme de radiothérapie interne vectorisée, utilisant comme agent de vectorisation un anticorps monoclonal, reconnaissant un antigène exprimé par les cellules tumorales, couplé à un radionucléide.

Son efficacité provient essentiellement de la radioactivité émise par ce radio-immunoconjugué, qui provoque selon une exponentielle décroissante, une irradiation à bas débit de dose.

L'anticorps monoclonal peut aussi contribuer à l'effet tumoricide en stimulant les mécanismes effecteurs du système immunitaire et en induisant une mort apoptotique.

Lorsque les anticorps monoclonaux (AcM) sont radiomarqués, l'effet anti-tumoral augmente car les mécanismes de toxicité radio-biologique se conjuguent aux mécanismes immunologiques et les cellules non directement ciblées par les anticorps monoclonaux peuvent être détruites par le mécanisme dit de **''feu croisé''**.

La radio-immunothérapie est une approche thérapeutique développée depuis plus de 20 ans, ayant connu de nombreux progrès notamment en chimie et en immunologie avec la synthèse de chélates de plus grande stabilité, l'humanisation des AcM ou les techniques de préciblage.

L'approche thérapeutique est d'autant plus efficace qu'elle est mise en place chez des patients présentant une petite masse tumorale, idéalement à un stade très précoce de récidence ou dans une situation clinique de rémission clinique complète après un premier traitement.

b) Traitement des lymphomes non hodgkiniens à cellules B :

Le lymphome non hodgkinien est une tumeur cancéreuse qui apparaît dans le système lymphatique. Elle a pour origine les lymphocytes B et les lymphocytes T. Chez les adultes, environ 85% des cas des lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont d'immunotypes B. LNH peut être divisé en deux catégories cliniques : [74, 75, 76]

- ◆ **Lymphome indolent** : qui est plutôt lent à se développer, comprend le LNH folliculaire ou de bas grade (représente 45 à 50% de tous les LNH).
- ◆ **Lymphome malin** : qui se développe plus rapidement.

Il s'agit d'hémopathies lymphoïdes caractérisées par une infiltration ganglionnaire ou extra-ganglionnaire par des cellules lymphoïdes malignes issues de la lignée B. [108]

La propagation des LNH se fait par voie hématogène. Ils s'observent à tous âge, mais surtout après 40 ans et il existe une certaine prédominance masculine.

↳ **Traitement initial** : [74, 75]

En fonction de la masse tumorale et de l'évolutivité de la tumeur, le traitement d'un LNH à cellules B de type folliculaire ne bénéficie pas systématiquement d'un traitement anticancéreux.

En revanche, un lymphome de forte masse tumorale doit bénéficier d'une thérapeutique active dont le traitement conventionnel est :

- ◆ Soit une monothérapie alkylante (chlorambucil).
- ◆ Soit d'une polychimiothérapie de type COP (cyclophosphamide, vincristine, prédenisolone), CHVP (cyclophosphamide, doxorubicine, étoposide, prédenisolone) ou CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prédenisolone).

↳ Rechute :

Les rechutes localisées font appel à des associations de molécules de type Fludarabine et Novantrone ou à l'anticorps monoclonal anti-CD₂₀ (rituximab MabThera®). Qui se lie à une protéine de surface appelée l'antigène CD₂₀ présent à la surface des cellules B normales et malignes.

Une nouvelle approche dans les lymphomes CD₂₀ positifs en rechute après rituximab est le traitement par radio-immunothérapie.

Actuellement, la RIT peut être délivrée en routine clinique à des activités non-myéloablatives, de l'AcM murin anti-CD₂₀, marqué à l'yttrium-90 (Zevalin®), pour les lymphomes folliculaires CD₂₀₊, chez les adultes réfractaires ou rechutant après traitement par rituximab ou en consolidation après un traitement d'induction.

b.1) l'ibritumomab tiuxétan marqué à ¹⁹⁰Y (Zevalin®): [74, 75, 76]

Zevalin®, il s'agit d'une trousse constituée d'un anticorps monoclonal anti-CD₂₀ murin, l'ibritumomab, auquel est lié de façon covalente le tiuxétan, chélateur capable de complexer l'⁹⁰Y.

Le principe de traitement est fondé sur le ciblage spécifique des cellules lymphomateuses, en mettant en jeu, d'une part, la spécificité des Anticorps monoclonaux reconnaissant les antigènes CD₂₀ exprimés à la surface des lymphocytes B et d'autre part l'action irradiante des rayonnements émis par l'⁹⁰Y.

La cible de l'anticorps est l'antigène CD₂₀ qui est une protéine transmembranaire hydrophobe de masse moléculaire d'environ 35KDa, exprimé à la surface des lymphocytes B malins et normaux matures.

L'antigène CD₂₀ apparaît au stade des cellules pré-B de différenciation cellulaire, le traitement par l'anticorps anti- CD₂₀ n'affecte donc ni le développement des cellules souches, ni celui des cellules pro-B. [20]

Une fois les cellules B éliminées, une population des cellules B normales peut se reconstituer à partir des cellules souches et des cellules pro-B.

La récupération des lymphocytes normaux commence dans les 6 mois suite à l'irradiation et leur population redevient normale dans les 9 mois.

À ce jour, Zevalin[®] marqué à l'yttrium-90 est le seul disposant d'une AMM dans le traitement des patients adultes atteints d'un LNH à cellules B CD₂₀⁺ de type folliculaire, en rechute ou réfractaire après un traitement par rituximab. [20]

En raison de sa toxicité hématologique, il ne peut pas être administré aux patients présentant un envahissement médullaire supérieur à 25%

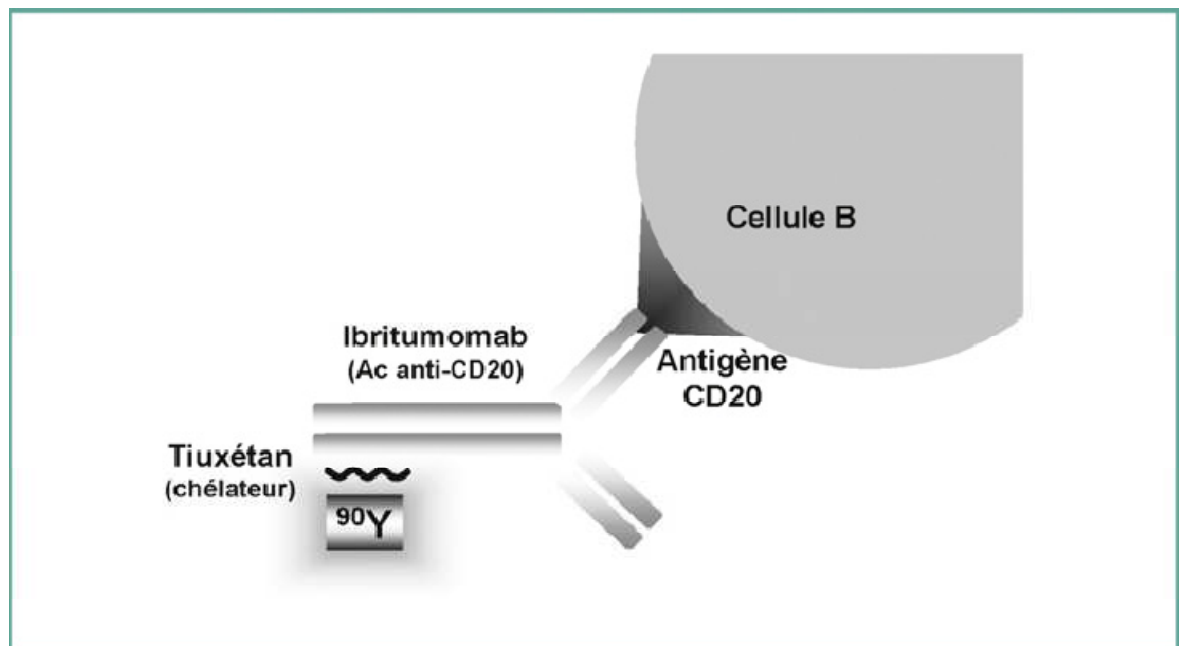


Figure 39 : Anticorps ibritumomab tiuxétan-[⁹⁰Y] lié à l'antigène CD20 (75).

Chez des patients porteurs de lymphomes folliculaires récidivants naïfs, le Zevalin[®] marqué à l'yttrium-90, apparaît plus efficace que le rituximab en termes de taux de réponse objective (80% pour Zevalin[®] contre 56% pour le rituximab) et de réponse complète (30% pour Zevalin[®] contre 16% pour le rituximab).

L'indication de la RIT proposée dans le cadre de l'AMM n'est probablement pas la plus favorable. Plusieurs données cliniques ont, en effet, établi que l'efficacité thérapeutique est augmentée lorsque l'approche est utilisée plus précocement dans l'évolution de la maladie, en consolidation après une chimiothérapie ou dans un protocole de conditionnement de greffe de la moelle osseuse.

Tableau 11: Constituants de la trousse de Zevalin[®] (75)

Zevalin[®]			
Trousse	-	Flacon de réaction vide stérile	
	-	Solution tampon*	10ml solution d'arrêt de la réaction, assure l'isotonicité et le PH avant l'injection.
	-	Acétate de sodium	2ml solution tampon du milieu réactionnel.
	-	Ibritumomab tiuxétan	3,2 mg solution d'AcM anti-CD ₂₀ .

L' ^{90}Y est commercialisé sous forme de solution stérile de chlorure d' ^{90}Y (Ytracis[®], IBA-CIS bio international, 1850 MBq/ml à date et heure de calibration, 0,5 à 2 ml).

Avant radiomarquage, la trousse Zevalin[®] se conserve entre +2 et +8 °C, à l'abri de la lumière. Elle doit être ramenée à la température ambiante avant la réalisation de la préparation de radiopharmaceutique (au moins une heure avant le début du radiomarquage).

↳ **Schéma thérapeutique** : [20, 108]

Le traitement par Zevalin[®] est effectué sur une période de 8 ± 1 jours selon le schéma thérapeutique suivant (Figure 40):

NB : L'administration préalable de rituximab à concentration infra-thérapeutique ($250\text{mg}/\text{m}^2$ contre $375\text{ mg}/\text{m}^2$ en thérapie), permet d'éliminer les lymphocytes B circulants et d'améliorer la sélectivité tumorale de l'Ibritumomab Tiuxétan- ^{90}Y .

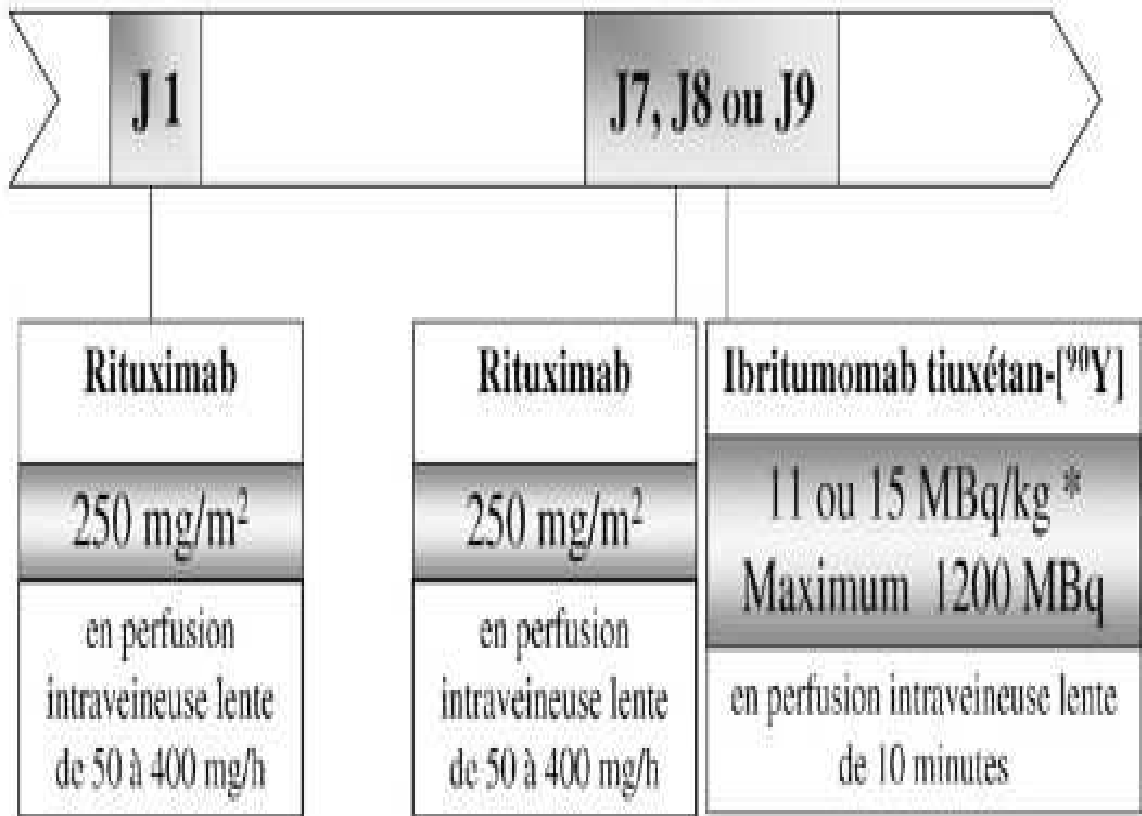


Figure 40 : Schéma thérapeutique d'une RIT par Zevalin® (20)

***la posologie de l'ibritumomab tiuxétan-[⁹⁰Y] est en fonction de la numération plaquettaire :**

-11 MBq/Kg en cas de numération plaquettaire comprise entre 100.000 et 150.000/mm³.

-15MBq/Kg en cas de numération plaquettaire ≥150.000/mm³.

L'ibritumomab tiuxétan-[⁹⁰Y] ne doit pas être administré en traitement de consolidation dans le cas d'une numération plaquettaire < à 150.000/mm³.

b.2) Autres radionucléides et anticorps d'intérêt en RIT :

b.2.1) le Tositumomab-¹³¹I :

Plusieurs études ont été menées avec un autre anticorps anti-CD₂₀, le Tositumomab, radiomarqué à l'iode-131 (Bexxar[®]), prouvant son efficacité, notamment en première ligne de traitement dans les LNH folliculaires (76 patients, taux de réponse objective (RO) et de réponse complète (RC) est de 95% et 75%) ou en consolidation après chimiothérapie dans les LNH folliculaires (90 patients, traités par 6 cures (CHOP) suivie 4 à 8 semaines plus tard de la RIT par Bexxar[®] : le taux de RO et de RC est de 90% et 67%.

Par rapport à l'⁹⁰Y, l'¹³¹I présente plusieurs inconvénients : [20]

- ◆ Les particules bêta émises sont de plus faible énergie (0,6 MeV contre 2,3 MeV) et le parcours maximum dans le tissu est plus court (2,9 mm versus 11mm pour ⁹⁰Y). De ce fait, il est moins adapté aux tumeurs volumineuses
- ◆ Sa période physique plus longue présente une toxicité potentielle plus importante vis-à-vis des tissus sains.
- ◆ En plus du rayonnement bêta moins, l'¹³¹I émet des rayonnements gamma de forte énergie indésirables pour le patient et son entourage, ce qui nécessite une hospitalisation des patients dans des services spécialisés disposant de chambres protégées. Cependant ces rayonnements gamma rendent possible la réalisation des images scintigraphique afin de vérifier la biodistribution de l'anticorps radiomarqué dans l'organisme.

Tableau 12 : Comparaison des caractéristiques de l'Ibritumomab tiuxétan-[⁹⁰Y] et du Tositumomab-[¹³¹I]. (20)

	Ibritumomab tiuxétan- [⁹⁰Y]	Tositumomab-[¹³¹I]
Anticorps	IgG ₁ murin	IgG _{2a} murin
Cible	CD ₂₀ (lymphocytes B)	CD ₂₀ (lymphocytes B)
Radionucléide	Yttrium-90	Iode-131
Couplage	Par un chélateur (Tiuxétan)	Par iodation directe
Rayonnements	β ⁻	β- et γ
Énergie maximale du bêta moins (MeV)	2,3	0,6
Période physique (jrs)	2,7	8
Période effective moyenne (heure)	27	66
Parcours maximum dans les tissus (mm).	11	2,9
Imagerie par scintigraphie : possible	Non	Oui

b.2.2) Anticorps radiomarqués en expérimentation dans le traitement des LNH :

Anticorps	Cible	Radionucléide marqueur	Expérimentations cliniques
Epratuzumab (ou LL2) (anticorps humanisé)	CD22	Yttrium 90	Phase I/II LNH indolent 55 patients Phase I/II LNH agressif 56 patients Phase II LNH en rechute ou réfractaire 65 patients
		Rhénium 186	Phase I LNH 18 patients
		Iode 131	Phase I/II LNH en rechute 21 patients
Lym-1 (anticorps murin)	HLA-DR	Yttrium 90	Phase I LNH 8 patients
		Cuivre 67	Phase I/II LNH 12 patients
		Iode 131	Phase I LNH en rechute ou réfractaire 13 patients

Figure 41 : Anticorps radiomarqués en cours de développement clinique dans le traitement des LNH. (20)

c) Traitement des tumeurs solides : [74]

Si l'intérêt thérapeutique de la RIT est établi pour les tumeurs hématologiques (LNH), il reste encore à confirmer pour les tumeurs solides (exemple cancer médullaire de la thyroïde).

Des résultats encourageants ont récemment été rapportés avec des systèmes de ciblage plus complexes, appelés **systèmes de préciblage**, ce qui permet de réduire la fixation non spécifique. La technique *Affinity Enhancement System (AES)* est la technique de préciblage ayant atteint le stade le plus avancé du développement clinique. [77]

c.1) Principe de la technique AES : [45, 77]

La technique AES consiste à injecter dans un premier temps un immunoconjugué non radioactif il s'agit "**d'anticorps bispécifiques**", possédant une double spécificité, l'une envers un antigène tumoral et l'autre envers une molécule de bas poids moléculaire. Cet immunoconjugué, se fixe sur la cible par son site de liaison anti-antigène-tumoral.

Le second temps intervient après l'élimination physiologique des molécules d'immuno-conjuguées présentes dans la circulation et les tissus normaux.

Une molécule radiomarquée de bas poids moléculaire, il s'agit de **l'haptène bivalente marquée**, est alors injectée. Elle va diffuser rapidement du fait de sa petite taille, vers sa cible, c'est-à-dire l'immunoconjugué pré-localisé sur la tumeur et être éliminée rapidement du sang et des tissus sains.

Donc, cela donne trois paramètres à optimiser sont: la dose de l'anticorps bispécifiques, la dose de l'haptène bivalente marquée et le délai entre les deux injections. Ce délai doit permettre une bonne distribution de l'anticorps, sa fixation dans la tumeur et puis l'élimination de l'excès inévitable d'anticorps.

L'anticorps bispécifique a un comportement pharmacocinétique proche de celui de $F(ab')_2$, chez l'homme, il faut un minimum de 24 heures pour les deux premières étapes c'est-à-dire la distribution et la fixation de $F(ab')_2$ et quelques jours pour la troisième étape c'est-à-dire l'élimination de son excès présent dans la circulation.

◆ **Les anticorps bispécifiques (AcBs) :** [77, 109]

De nombreux formats ont été développés depuis l'avènement des anticorps bispécifiques en raison des contraintes de qualité et de quantité.

Les premiers anticorps bispécifiques proposés pour le ciblage d'effecteurs immunologiques étaient des anticorps produits par fusion cellulaire de deux hybridomes.

Cependant, des problèmes de purification ont fait préférer des techniques chimiques de couplage de fragments Fab' à l'aide de Bismaléimides. Ces procédés sont longs et coûteux car les rendements restent limités. En revanche la qualité des produits est bonne de même que leur stabilité.

Des productions à une échelle quasi-industrielle ont été réalisées par le génie génétique et données naissance à des anticorps bispécifiques recombinants avec une meilleure reproductibilité et une meilleure homogénéité, mais les nombreuses constructions proposées sont la plupart du temps mal exprimées que ce soit en systèmes bactériens ou eucaryotes.

Une nouvelle approche, repose sur un nouveau système baptisé *Dock and Lock* dans lequel des protéines de fusion entre un Fab' et une séquence d'une protéine régulatrice de la kinase cAMP-dépendante et entre Fab' et le domaine d'ancrage des protéines d'ancrage de la kinase A.

Exemple : association de deux Fab' anti-ACE (antigène carcino-embryonnaire) et un Fab' anti-haptène par un simple mélange (phase Dock), par la suite des ponts disulfure intermoléculaires sont formés pour bloquer de façon covalente la structure (phase Lock).

◆ **Les haptènes bivalentes : [77]**

Dans l'approche AES, les haptènes sont utilisées pour transporter les atomes radioactifs. Elles sont bivalentes ce qui signifie que la molécule comporte deux groupes haptènes, liés de façon covalente par une chaîne de connexion, afin de permettre une fixation simultanée de deux molécules d'AcBs préalablement fixées sur une même cellule tumorale.

L'haptène bivalente utilisée jusqu'à aujourd'hui dans les essais cliniques a été obtenu en couplant : du DTPA (diéthylènetriamine pentaacétate) sur le groupe alpha-NH₂ de la tyrosine et epsilon- NH₂ de la lysine tyrosyl-lysine, le complexe DTPA-indium est reconnu par l'anticorps 734. Depuis d'autres haptènes bivalentes ont été développées sur la base d'haptène histamine-succinyl-glycine reconnu par l'anticorps 679, pour permettre le marquage d'autres isotopes

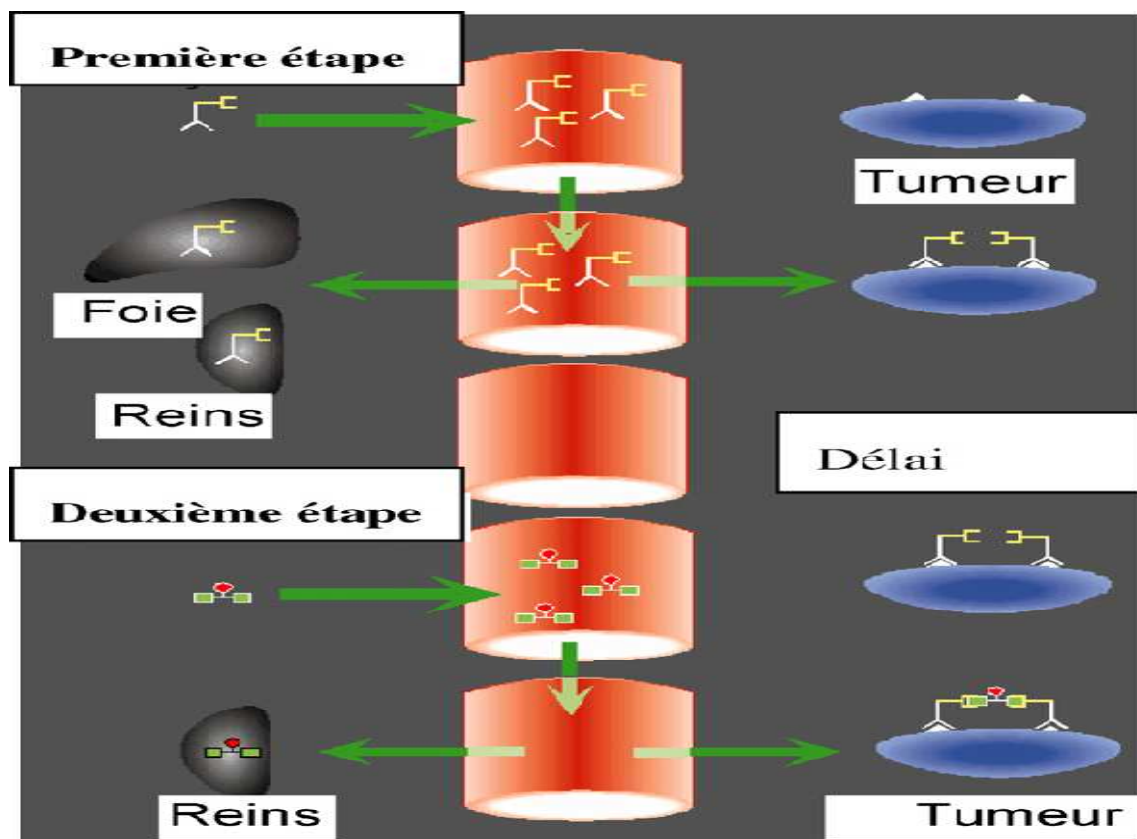


Figure 42 : Principe de la technique AES (77).

- **L'essai de la technique :** [77]

Cette approche a été évaluée dans des études cliniques de phase I/II sur des patients atteints de cancer médullaire de la thyroïde avancé, en progression documentée par des temps de doublement court de la calcitonine sérique.

→ **Le cancer médullaire de la thyroïde et ses marqueurs :**

Le cancer médullaire de la thyroïde est un cancer de mauvais pronostic lorsque la tumeur n'a pas été entièrement enlevée par chirurgie car elle répond mal à toute forme de traitement chimio ou radio-thérapeutique.

La calcitonine est alors un marqueur extrêmement spécifique car elle est produite uniquement par les cellules thyroïdiennes. Un taux de calcitonine restant élevé après chirurgie signe la présence d'une maladie résiduelle. Les taux résiduels de calcitonine ou d'antigène carcino-embryonnaire (ACE) ne sont pas non plus de bons facteurs pronostiques :

Sur une série de patients opérés pour un cancer médullaire de la thyroïde ayant accepté leur enregistrement dans la base de données du GTE (contient des informations sur les taux de calcitonine et d'ACE mesurés au cours de la vie du malade après le diagnostic), ils ont constaté une grande disparité dans l'évolution de ces taux :

- Certains patients voyaient leur calcitonine se normaliser en quelques mois, pour d'autres elle restait inchangée ou progressait lentement sur des années.
- D'autres encore voyaient leur taux de calcitonine progresser rapidement. C'est dans cette dernière population que les décès étaient de façon évidente.

Donc, ils ont rationalisé ces observations et montré que la vitesse de progression du taux de calcitonine (qui peut se mesurer plus intuitivement par son inverse, le temps de doublement) est un excellent facteur de pronostic.

- Pour un temps de doublement inférieur à 6 mois : le risque de décès est maximum.
- Pour un temps de doublement compris entre 6 et 2 ans, le risque est encore élevé.
- Alors que le risque chute pour les malades dont le temps de doublement est supérieur à 2 ans.

Ces observations ont permis de stratifier la population des malades traités par radio-immunothérapie (groupe 1 et 2) en deux niveaux de risque (temps de doublement < à 2ans ou > à 2 ans), et de comparer leur survie aux patients de risque équivalent non traités (groupe 3 témoin)

→ **Traitement :**

Groupe 1 et 2: ont reçu un AcBs anti-ACE (anti-antigène carcino-embryonnaire) et anti-DTPA-indium (anti-diéthylènetriamine pentaacétate-indium ou hMN14-734) en perfusion lente, suivie 4 à 5 jours par une perfusion de l'haptène di-DTPA-indium marqué avec l'iode-131.

Groupe 3 : groupe témoin n'ont pas été soumis à une RIT

→ **Résultats:** Chez des patients à haut risque ayant reçu un RIT, la survie globale a été significativement plus longue que celle des patients à haut risque non traités (110 versus 61 mois).

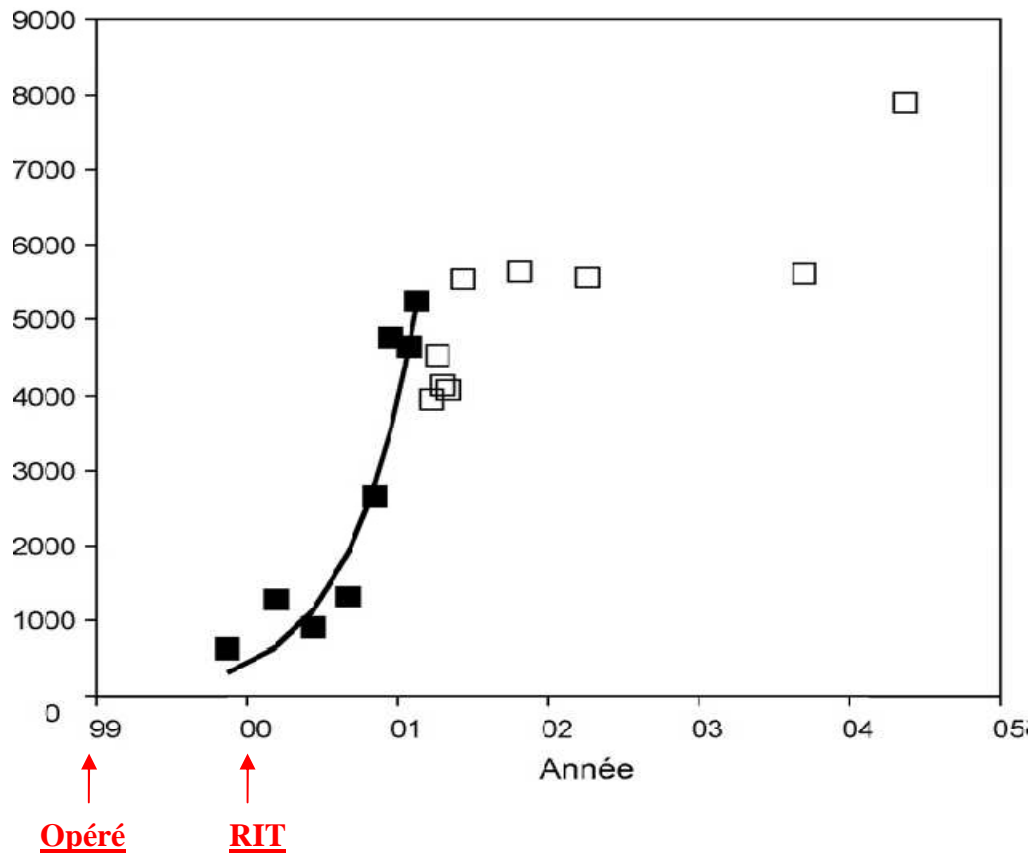


Figure 43 : Un exemple d'évolution temporelle du taux de calcitonine chez un patient diagnostiqué pour un cancer médullaire de la thyroïde et opéré en 1999. (77)

Les carrés pleins montrent les différents dosages de calcitonine effectués avant la radio-immunothérapie AES et les carrés vides les dosages effectués après RIT.

Par régression non linéaire, on calcule à partir de ces valeurs un temps de doublement très court ($0,31 \pm 0,05$ an). L'exponentielle ajustée est représentée par la courbe en trait plein. Après le traitement réalisé début 2001, on distingue nettement une stabilisation du taux de calcitonine sur au moins trois ans. [77]

III.2.2.5 Les avancées récentes : traitement par RIT alpha [78]

L'utilisation des particules de haut transfert linéique d'énergie (TEL) dans le traitement des cancers connaît un développement remarquable que ce soit par irradiation ou par le biais d'un agent vectorisant tel un anticorps dans le cas de la radio-immunothérapie alpha.

En 1926, Claudius Regaud et Al. Lacassagne avaient prédit que <<l'agent idéal du traitement du cancer serait constitué d'éléments lourds, capables d'émettre des rayonnements d'ordre moléculaire, qui seraient administrés dans l'organisme et se fixeraient dans le protoplasme des cellules que l'on cherche à détruire>>.

Cette définition caractérise parfaitement le radio-immunothérapie alpha qui combine un radioélément émetteur alpha avec un anticorps spécifique de cellules tumorales.

a) Radioéléments émetteurs de particules alpha : [45, 71, 78]

Il existe approximativement une centaine de radioéléments émetteurs alpha, pour la plupart des noyaux lourds de numéro atomique supérieur à 82, seul un nombre réduit de ces radioéléments sont disponibles pour une utilisation clinique éventuelle.

À l'heure actuelle, la littérature internationale reste encore pauvre concernant la RIT alpha, très probablement en raison de l'absence ou de la non disponibilité d'isotopes appropriés et de leur coût.

Seuls quelques uns ont fait l'objet d'études précliniques : Bismuth-212, Bismuth-213, Astate-211, Actinium-225 et le terbium-149.

a.1) Bismuth-212 et le Plomb-212 :

Le Bismuth-212 peut être produit à partir d'un générateur de radium-224, mais la libération du radon-220, gaz radioactif, oblige à réaliser les expérimentations sous atmosphère contrôlée.

De plus, la désintégration du thallium-208, émet un rayonnement gamma de 2,6MeV rendant nécessaire une radioprotection efficace.

La production récente de générateur de plomb-212 représente une source alternative de bismuth-212 qui s'affranchit du radon.

Le plomb-212 présente une demi-vie intéressante, mais la production d'électrons Auger et d'électrons de capture peuvent déstabiliser la structure chimique du vecteur et du ligand.

a.2) Bismuth-213 :

Le bismuth-213 est le radioélément le plus étudié, principalement en raison de sa disponibilité (produit à partir d'un générateur d'actinium-225) et de la possibilité d'une chélation stable par CHX-A''-DTPA.

Son utilisation a abouti à la seule étude clinique ayant démontré la faisabilité de la RIT alpha chez l'homme. Mais sa courte demi-vie (45min), a limité son utilisation puisque pendant la désintégration il libère 20% de son énergie pendant les 15 premières minutes et 3 heures après l'injection il ne persiste seulement que 6% de son énergie.

a.3) Astate-211 :

Il représente actuellement l'alternative la plus intéressante au bismuth-213, avec une demi-vie plus longue (7 heures).

Des études cliniques sont en cours (aux États Unis, en Suède) et des études débutent en France.

a.4) Actinium-225 :

L'Actinium-225 a abouti à la production de 5 particules alpha, ce qui a conduit au concept de "nanogénérateur", extrêmement puissant lors de son utilisation préclinique.

Le développement de ce radioélément reste toutefois limité par la disponibilité d'un agent chélatant suffisamment dans le sérum, capable de résister à l'énergie libérée lors de ces désintégrations.

a.5) Terbium-149 :

Le Terbium-149, d'une demi-vie de 4 heures, il porte de nombreux espoirs malgré la difficulté de son approvisionnement, essentiellement parce que son parcours (28 μ m) est un des plus faibles des émetteurs, ce qui limiterait l'irradiation non désirée des cellules voisines.

Tableau 14 : Principaux radioéléments émetteurs alpha et leurs caractéristiques. (78)

Radioélément	Demi-vie	Énergie (MeV)	Avantages	Inconvénients
Astate-211	7,2 h	6,8	Une demi-vie longue	Faible disponibilité
Bismuth-212	60,6 min	6	Disponible sous forme de générateur	Une demi-vie courte
Bismuth-213	45,6min	6-8,38	Disponible sous forme de générateur	Une demi-vie courte
Actinium-225	10 jours	6-8,38	5 particules alpha émises	Stabilité du ligand
Plomb-212	10,6 h	7,8	Disponible sous forme de générateur	Émission d'électrons déstabilisant le vecteur
Terbium-149	4,1 h	4	Faible irradiation non spécifique	Faible disponibilité

b) Comparaison de la RIT alpha et la RIT bêta : [78]

La RIT alpha représente une approche comparable à la RIT bêta, mais de nombreuses spécificités radiophysiques les séparent :

1. Les particules alpha ont un parcours moyen de 50 à 100 μm dans les tissus biologiques, alors que le parcours d'émissions bêta est de l'ordre de quelques millimètres, ce qui permet de limiter l'irradiation non désirée des tissus environnants.
2. La désintégration alpha permet de délivrer une plus grande quantité d'énergie dans un volume plus réduit ce qui confère à l'irradiation alpha une plus grande cytotoxicité à nombre de désintégration équivalent : l'énergie des particules alpha est de l'ordre de plusieurs MeV et le transfert d'énergie linéique a été mesuré de 20 à plusieurs centaines de $\text{KeV}/\mu\text{m}$, alors qu'il n'est que de 0,2 $\text{KeV}/\mu\text{m}$ pour les particules bêta.
3. Troisième point de différence avec la RIT bêta concerne l'approche dosimétrique. Puisque seulement quelques particules alpha traversent la cellule tumorale, une approche micro dosimétrique doit être considérée : par exemple la désintégration d'une seule particule alpha émise par l'Astate-211 sur la surface d'une cellule a permis d'obtenir le même degré de destruction cellulaire que 1000 désintégrations d'Yttrium-90

En conséquence :

↳ Le parcours limité et le fort dépôt d'énergie laissent espérer un ciblage cellulaire beaucoup plus précis et plus cytotoxique dans le cas de la RIT alpha que dans le cas de la RIT bêta. Cette grande capacité de destruction rend les particules α intéressantes dans le traitement des tumeurs radio-résistantes telles que les glioblastomes.

↳ La désintégration multiple des particules alpha, offre à la RIT alpha un grand avantage pour cibler la maladie résiduelle hématologique, des micro-métastases de quelques cellules ou des tumeurs radio-résistantes, par contre la RIT bêta qui semble plus adaptée à des lésions de plusieurs millimètres.

**LA RADIOPROTECTION ET LA GESTION
DES DECHETS RADIOACTIFS**

I La radioprotection :

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

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

Actuellement, la radioprotection est devenue un système complexe dont la finalité est d'assurer à tout individu une protection optimale selon son statut par rapport à l'exposition. [1, 85]

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

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

I.1 Les principes de la radioprotection : [1, 85, 86, 94]

L'objectif principal de la radioprotection est de fournir un niveau approprié de protection aux êtres humains contre les effets nocifs des rayonnements ionisants.

C'est la raison pour laquelle la commission internationale de protection radiologique (CIPR) fait reposer son système de radioprotection sur 3 principes non hiérarchisés qui s'appliquent simultanément : principe de justification, d'optimisation et de limitation

C'est les principes de base de la protection contre les rayonnements ionisants qui s'appliquent aux expositions professionnelles, du public et des patients.

♣ **Le principe de justification :**

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

Historiquement, ce principe a d'abord été appliqué à la radioprotection des patients – tout examen non justifié étant interdit- avant d'être étendu à l'ensemble de la radioprotection.

♣ **Le principe d'optimisation :**

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

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

Historiquement, ce principe d'optimisation a d'abord été appliqué à la radioprotection des travailleurs avant d'être étendu à l'ensemble de la radioprotection.

♣ **Le principe de limitation :**

<<L'exposition d'une personne aux rayonnements ionisants résultant d'une de ces activités ne peut porter la somme des doses reçues au-delà des limites fixées par voie réglementaire, sauf lorsque cette personne est l'objet d'une exposition à des fins médicales ou de recherche biomédicale>>.

Les expositions induites par les activités nucléaires pour la population générale ou les travailleurs font l'objet de limites strictes.

Dans le cas des expositions médicales, aucune limite stricte de dose n'est fixée dans la mesure où cette exposition à caractère volontaire est justifiée par le bénéfice attendu en termes de santé par la personne exposée.

I.2 Les structures de contrôle et de décision : [94]

↳ Le Centre National de Radioprotection (CNRP) :

Le ministère de la santé publique a créé le CNRP dans le cadre de la politique menée en matière de protection contre les rayonnements ionisants et le respect de la réglementation (la loi 12/10/71) et lui a attribué les missions suivantes :

- La surveillance dosimétrique du personnel D.A.T.R.
- Le contrôle des établissements où sont installées les sources.
- Le contrôle des importations, du stockage, du transfert et de l'utilisation des sources des rayonnements ionisants.
- L'intervention dans les situations d'urgence radiologique.
- Le contrôle de la radioactivité dans l'environnement.
- Le contrôle de la radioactivité dans les denrées alimentaires.
- La surveillance de la gestion des déchets radioactifs.
- L'étude et la recherche en radioprotection.
- La participation à l'élaboration des textes en matière de radioprotection et de sûreté nucléaire.
- La participation à l'enseignement de la radioprotection.

↳ La Commission Nationale de protection radiologique:

Siégeant auprès du Ministère de la Santé, cette commission est habilitée à donner son avis sur toute question relative à la protection radiologique.

↳ Le service de l'énergie nucléaire du Ministère de l'Énergie et des Mines :

Il est chargé de la Sûreté Nucléaire, en qualité d'autorité de sûreté pour les installations nucléaires.

↳ La Commission Nationale de Sûreté Nucléaire :

Cette commission donne son avis sur les demandes d'autorisations et sur les conditions s'imposant à chacune de ces autorisations ainsi que sur toute modification ayant trait à la sûreté d'une installation nucléaire. Cette Commission siège auprès du Ministère chargé de l'Énergie, qui est l'autorité de sûreté pour les installations nucléaires.

I.3 La radioprotection professionnelle :

I.3.1 La nature des risques encourus par les travailleurs :

❖ Exposition externe :

Elle a lieu :

- ↳ Lorsque les travailleurs se trouvent exposés à des rayonnements ionisants qui leurs sont extérieurs. L'exposition externe peut concerner tout l'organisme ou une partie de celui-ci seulement. Elle diminue si l'on s'éloigne de la source et disparaît si celle-ci est supprimée.
- ↳ Ou par la présence de substances radioactives sur la peau.

Exemples :

- Déballage du matériel radioactif.
- Stockage et transport interne des sources.
- Préparation des produits radiopharmaceutiques.
- Examen et soin du patient injecté.
- Manipulation de déchets radioactifs.



❖ Exposition interne :

Elle est possible lorsque des substances radioactives se trouvent à l'intérieur de l'organisme. Celles-ci provoquent une irradiation interne.

L'exposition interne dure tant que les substances radioactives demeurent dans le corps. Elle diminue avec le temps en fonction de la décroissance radioactive des radioéléments incorporés et de leur élimination naturelle par excrétion.

Exemples :

- Inhalation des substances radioactives dans l'air (^{131}I , ^{123}I) ;
- Ingestion des produits contaminés.
- Pénétration transcutanée d'une contamination externe, lors d'un examen médical.

I.3.2 Classification des travailleurs :

Même si des risques existent pour l'ensemble du personnel en service de médecine nucléaire et dans les établissements radiopharmaceutiques, leur importance et leur nature est en fonction du poste de travail.

Des limites d'exposition sont fixées par voie réglementaire (l'arrêté n° 920-01 (14/11/2000) B.O N°4906 du 7/6/2001) fixant les limites de doses) : "la somme des doses efficaces reçues par exposition externe et interne ne doit pas dépasser 20 mSv sur 12 mois consécutifs" [112]

En fonctions du niveau d'exposition, les travailleurs sont classés en deux catégories : [1, 2, 94]

- **Catégorie A** : pour les travailleurs susceptibles de recevoir une dose supérieure ou égale aux trois dixièmes des limites annuelles autorisées.
- **Catégorie B** : concerne les travailleurs susceptibles de recevoir une dose comprise entre les 1/10 et les 3/10 des limites annuelles autorisées.

Le classement ou le reclassement est décidé par le chef d'établissement, sur avis de la PCR (la personne compétente en radioprotection), qui réalise des études de poste justifiant cette décision, en informant le médecin du travail de l'établissement.

La décision de reclassement s'appuiera utilement, en plus des études de poste, sur la revue de la dosimétrie des années passées (5 dernières années). [1]

Tableau 14: Catégorisation des travailleurs directement affectés sous RI (2)

	Les travailleurs (mSv/an)		public
	Catégorie A	Catégorie B	
Corps entier	20	6	1
Extrémités et peau	500	150	50
cristallin	150	45	15

À titre indicatif les travailleurs du service de médecine nucléaire sont classés comme suit :

Tableau 15 : Classification des travailleurs en médecine nucléaire (2)

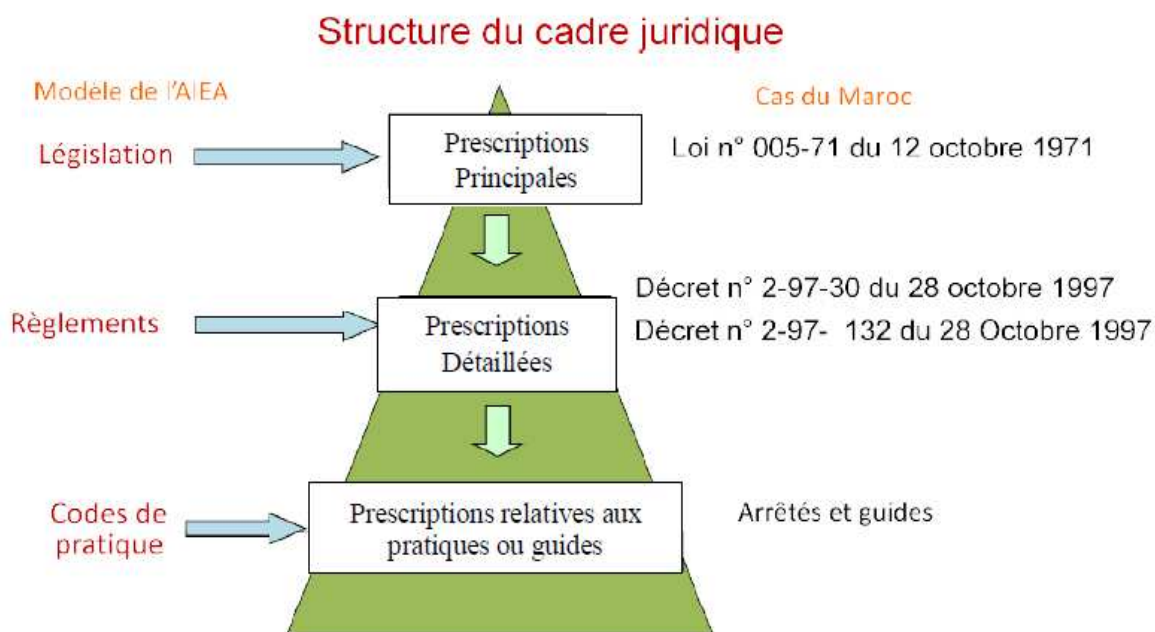
Personnel concerné	Catégorie proposée
Médecin nucléaire	A ou B en fonction des pratiques.
Cardiologue surveillant un examen	B
Manipulateur, technicien de laboratoire, infirmier	A B en absence de manipulation de source et en fonction des études de poste.
Radiophysicien (personne spécialisée en radiophysique médicale ; PSRPM)	B
Personnel d'entretien	B
stagiaire	A ou B selon les catégories professionnelles et l'âge.
Autres personnes susceptibles de pénétrer occasionnellement en zone surveillée ou contrôlée	Appréciation au cas par cas avec la PCR.

I.3.3 Les mesures prises pour la radioprotection des travailleurs :

L'exposition des personnes aux rayonnements ionisants doit être maintenue à un niveau le plus bas qu'il est raisonnablement possible d'atteindre en application du principe d'optimisation.

Le chef d'établissement doit prendre les mesures nécessaires pour assurer la prévention des accidents du travail et faire appliquer les mesures de prévention nécessaires à la radioprotection de son personnel (article 26 du décret N° 2-97-30).[94]

I.3.3.1 Cadre réglementaire national :



Au Maroc, l'application de la radioprotection est régie par la loi n° **005-71** du 21 chaabane 1391 (12 octobre 1971) relative à la protection contre les rayonnements, son décret d'application n° **2-97-30** du 25 jourmada II 1418 (28 octobre 1997), fixant les normes de base relatives à la protection de la population et des travailleurs contre le danger des rayonnements ionisants et le décret n° **2-97-132** régissant l'utilisation des rayonnements ionisants et concernant le secteur de la radiologie médicale. [115, 94]

I.2.3.2 Différents acteurs de la radioprotection professionnelle [1, 86, 94]

↳ L'exploitant : titulaire de l'autorisation

Responsabilité et obligation de l'exploitant titulaire de l'autorisation (article 26 à l'article 38 du décret précité).

Le chef de l'établissement prend les mesures générales administratives et techniques nécessaires pour assurer la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles. Ses responsabilités peuvent être listées ci-après :

- Il réalise les évaluations des risques et les analyses des postes de travail.
- Il effectue le classement des travailleurs.
- Il délimite les zones contrôlées et surveillées.
- Il réalise la signalisation des sources.
- Il participe à la protection des travailleurs en définissant les moyens de protection collective et individuelle.
- Il désigne le PCR après avis du comité d'hygiène sécurité et des conditions de travail (CHSCT).
- Il met en place une surveillance de l'exposition individuelle.
- Il prend en charge les examens médicaux demandés par le médecin de travail.
- Il veille à l'application du règlement intérieur.
- Il est responsable de la radioprotection....

↳ Le médecin du travail :

- Il assure la surveillance médicale du personnel exposé.
- Il remet une attestation médicale d'aptitude et tient à jour le dossier médical spécial.
- Il donne un avis sur le classement des travailleurs.
- Il remet aux travailleurs une carte individuelle de suivi médical.
- Il assure un contrôle des postes de travail.
- Il participe à la formation et à l'information des travailleurs.
- Il donne un avis sur le choix des équipements de protection individuelle (EPI) et détermine la durée maximale de leur port de manière ininterrompue.
- Il reçoit les résultats du suivi dosimétrique nominatif passif des travailleurs et opérationnel et les reporte dans le dossier individuel, qui doit être conservé pendant au moins 50 ans après la fin de période d'exposition.

↳ **La Personne Compétente en Radioprotection : (PCR)**

La PCR est désignée par l'employeur, qui doit lui donner les moyens nécessaires à l'exécution de ses missions (temps, moyens de contrôle...). Elle Nommée par le chef de l'établissement (conformément aux dispositions de décret n°2-97-30)

La PCR est titulaire d'un certificat, délivré à l'issue d'une formation à la radioprotection, dispensée par des personnes dont la qualification est certifiée par des organismes accrédités.

- Elle définit les objectifs collectifs et individuels de dose pour les opérations prévues sous la responsabilité de l'employeur.
- Elle effectue les contrôles techniques de radioprotection.
- Elle réalise un suivi des résultats des dosimétries actives.
- Elle participe à la gestion des situations d'urgences.
- Elle participe à la formation des travailleurs.
- Elle participe à la délimitation des zones, classification du personnel

↳ **La Personne Spécialisée en Radiophysique Médicale : (PSRPM)**

La PSRPM, aussi appelée radiophysicien ou physicien médical, elle assure que les équipements, les données et les procédés de calcul utilisés pour déterminer et délivrer les doses et les activités administrées au patient dans les procédures d'exposition aux rayonnements ionisants sont appropriés.

En radiothérapie, elle garantit que la dose de rayonnements reçue par les tissus faisant l'objet de l'exposition correspond à celle prescrite par le médecin demandeur.

En imagerie, elle procède à l'estimation de la dose reçue par le patient au cours des procédures radiologiques.

En médecine nucléaire, elle contribue à l'élaboration des conseils donnés en vue de limiter l'exposition des patients, de leur entourage, du public et les éventuelles atteintes à l'environnement

↳ **Le Comité d'Hygiène Sécurité et des Conditions de Travail : (CHSCT)**

Le CHSCT contribue à la protection de la santé et de la sécurité des personnels et à l'amélioration des conditions de travail.

En matière de radioprotection, le CHSCT exerce sa mission en articulation avec la PCR et le médecin du travail.

Il émet un avis sur la nomination de la PCR, sur la politique de la radioprotection et sur les protections individuelles et collectives. Il donne des avis, il est consulté sur des moyens de protection et il est informé des risques d'exposition.

I.2.3.3 Organisation de la radioprotection professionnelle :

I.2.3.3.1 Contrôle des expositions par dosimétrie :

La dosimétrie consiste à mesurer les doses reçues par les personnes exposées, c'est-à-dire attribuer une valeur aux grandeurs telles que "dose équivalente" ou "dose efficace". [1, 86]

Elle permet de vérifier que les expositions restent, pour chaque travailleur exposé, de l'ordre de grandeur des doses prévisionnelles pour le poste de travail. Si ce n'était pas le cas, il faudrait identifier les expositions non maîtrisées et prendre les mesures nécessaires pour les éviter.

Chaque travailleur intervenant en zone surveillée doit faire l'objet d'un suivi dosimétrique (dosimétrie passive) pour déterminer son exposition externe (article 40 du décret N°2-97-30 et de l'arrêté N° 922-01 du 14/11/2001 (B.O N° 4606 du 7/6/2001) fixant les modalités d'utilisation des dosimètres). [114]

En outre, s'il intervient en zone contrôlée, il devra bénéficier d'une dosimétrie opérationnelle, qui doit être réalisée à l'aide de dosimétrie électronique permettant d'intégrer et de lire les doses reçues et comportant des seuils d'alarmes. [85]

a) **La mesure de l'exposition externe** : [1, 86]

La mesure de l'exposition externe se fait à l'aide de dosimètres portés par les travailleurs, plusieurs types sont disponibles.

↳ **Dosimètres photographiques** :

Faits d'émulsions photographiques placées dans un boîtier ou un sachet scellé et protégé par des écrans, adaptés aux différents types de rayonnements et à leurs caractéristiques.

Ces dosimètres sont portés au niveau de la poitrine, puis développés en laboratoires spécialisés. Après développement, la mesure des densités optiques des émulsions photographiques et la comparaison avec des films étalonnés permet d'obtenir la dose d'exposition externe.

↳ **Dosimètres thermoluminescents** : (appelés aussi TLD)

Ils utilisent des matériaux (pastilles, frittés, poudres) qui, soumis à une irradiation puis chauffés, émettent de la lumière, proportionnellement à la dose reçue.

Les TLD sont utilisés pour des dosimétries corps entier ou extrémités. Ils sont plus sensibles que les dosimètres photographiques et sont réutilisables plusieurs centaines de fois.

La lecture pouvant se faire à l'aide d'un lecteur automatique. L'émission de lumière entraîne la 'remise à zéro' du TLD.

↳ **Dosimètres opérationnels ou actifs à lecture directe** :

Permettant le suivi et l'optimisation de l'exposition en temps réel. Ils doivent être choisis en fonction du type de rayonnement à mesurer et de ses caractéristiques.

Ces dosimètres électroniques doivent être pourvus d'alarmes auditives et visuelles et ces alarmes doivent être activées lors de toute utilisation.

b) La mesure de l'exposition interne : [1, 86]

L'importance de l'exposition interne liée à la présence d'une substance radioactive dans le corps humain cela dépend à la fois de la période physique du radioélément ainsi que de sa période biologique.

Cette exposition interne est difficile à mesurer, elle fait appel à plusieurs techniques de mesures afin d'évaluer la nature et la gravité de l'exposition on distingue :

- ↳ **L'anthropogrammétrie** : Permet par comptage externe du corps ou d'une partie du corps de quantifier les rayonnements émis par l'organisme et donc d'identifier le ou les radioéléments contaminants. Utilisable pour la recherche d'émetteurs X ou gamma.
- ↳ **La radiotoxicité des urines** : Permet un recueil urinaire de 24 heures, utilisable pour identifier et quantifier une émission de rayonnements et donc une contamination interne par des émetteurs alpha ou bêta.

I.2.3.3.2 L'aménagement des locaux : [44, 86, 79]

Le danger radioactif est lié principalement à la présence des sources radioactives (générateurs ou substances radioactives).

Le risque "rayonnements ionisants" étant invisible et impalpable, le repérage rigoureux des zones à risque d'exposition et des sources revêt une importance particulière.

La délimitation des zones, définies en fonction de l'exposition potentielle aux rayonnements ionisants, permet de hiérarchiser les niveaux d'exposition.

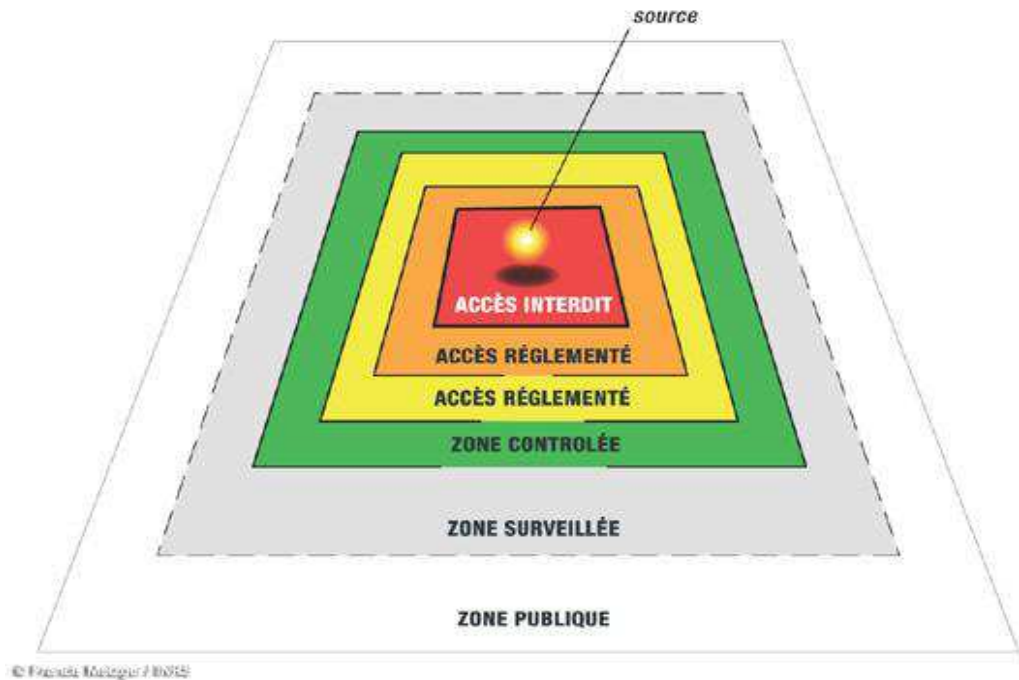


Figure 44 : le zonage radiologique (79)

Les locaux où sont manipulés les radiopharmaceutiques doivent être individualisés des locaux ordinaires, regroupés et hiérarchisés par activités décroissantes selon l'arrêté N° 921-01 (14/11/2000. B.O N°4606 du 7/6/2001) fixant la délimitation et la signalisation particulière des zones contrôlées et surveillées. [113]

- ◆ **Zone contrôlée** : regroupe tous les lieux où l'exposition du personnel est susceptible, dans les conditions normales de travail, de dépasser 3/10 de l'une des limites annuelles d'exposition fixées pour les travailleurs exposés. Elle comprend notamment le laboratoire de préparation et de contrôle, la salle d'injection, la salle d'attente....
- ◆ **Zone surveillée** : regroupe tous les lieux où l'exposition du personnel est susceptible, dans les conditions normales de travail, de dépasser un dixième de l'une des limites annuelles d'exposition fixées pour les travailleurs exposés. Elle est contiguë à la zone contrôlée.

L'accès à ces locaux doit être réglementé par un panneau comportant le trèfle indiquant la présence des rayonnements ionisants.

Les panneaux appropriés à la désignation de délimitation des zones sous RI, sont conformes aux dispositions suivantes : [86]

- a.** Gris bleu pour la zone surveillée.
- b.** Vert pour la zone contrôlée.
- c.** Jaune et orange pour les zones spécialement réglementées.
- d.** Rouge pour la zone interdite

Ces locaux doivent être séparés par des locaux ordinaires (sas vestiaire) pour le personnel, avec séparation des vêtements de ville et de travail. Ce sas, doit être : [54, 118]

- Doté de lavabos, douches et de détecteurs de contamination radioactive.
- Ventilé en dépression de manière indépendante du reste du bâtiment en respectant des taux de renouvellement horaire réglementaire, pour minimiser le risque de contamination atmosphérique.

Les murs des locaux doivent être revêtus de peinture lisse et lavable pour éviter la rétention d'une éventuelle contamination ; les sols recouverts d'un revêtement imperméable et lisse ne présentant aucune discontinuité dans sa structure et pourvus de bandes d'évacuation des eaux directement reliées aux cuves de décroissances des effluents radioactifs ; les surfaces de travail réalisées en matériaux facilement décontaminables ; les éviers de type monobloc avec robinet à commande non manuelle dans toute les zones de travail présentant un risque de contamination.

Voir un plan type d'un service de médecine nucléaire (annexe III).

I.2.3.3.3 Le contrôle de l'ambiance des lieux de travail : [1, 86]

Le contrôle des lieux de travail désigne notamment la surveillance de contamination des locaux, des surfaces et la contamination atmosphérique, dont le but de s'assurer de l'efficacité de l'organisation et des dispositions techniques mises en place dans l'établissement

A ce titre, chaque unité de travail doit avoir des détecteurs de rayonnements (débitmètres et contaminamètres) adaptés aux sources radioactives utilisées.

Des contrôles techniques d'ambiance doivent être réalisés afin d'évaluer l'exposition interne ou externe de personnel en poste dans les zones surveillées ou contrôlées :

↳ En cas de risque d'exposition externe, le contrôle peut être exercé à l'aide de détecteurs fixes ou mobiles. Les techniques doivent permettre l'évaluation du débit d'équivalent de dose.

↳ En cas de risque d'exposition interne, le contrôle peut être exercé sur la contamination du lieu de travail et de l'atmosphère :

- ♣ Vérification de l'absence de contamination radioactive à l'aide de détecteurs adaptés aux rayonnements en cause et si une contamination est mise en évidence, un prélèvement sur frottis, puis si possible une identification du radioélément. Ces contrôles doivent avoir lieu au niveau des surfaces de travail, des enceintes de stockage, des locaux de travail et de stockage...
- ♣ Vérification de l'absence de contamination radioactive de l'atmosphère, par des poussières radioactives, effectuée par prélèvement sur filtre. Le prélèvement doit porter au moins sur une journée de travail et 10 m³ d'air filtré.

Les contrôles techniques d'ambiance sont effectués par la personne compétente en radioprotection (au moins une fois par mois) ou par un organisme agréé (au moins une fois par an).

I.2.3.3.4 La surveillance médicale des travailleurs exposés aux RI : [1]

La visite initiale :

Elle a pour but de déterminer l'aptitude, en recherchant les contre indications éventuelles à l'exposition chronique aux rayonnements. S'agissant d'exposition externe, ce seront essentiellement des affections hématologiques et des opacités cristalliniennes.

Outre les antécédents familiaux et personnels, l'interrogatoire recherche d'éventuelles affections ou prise de médicaments pouvant avoir un effet sur la lignée sanguine. Un examen clinique général et un examen hématologique seront pratiqués à titre des examens de référence.

Lors de cette première visite, le travailleur est informé des risques de l'exposition aux rayonnements ionisants, avec une mention particulière, pour le personnel féminin (en cas de grossesse, il est nécessaire de déclarer afin de prendre les mesures de protection optimale).

Le dossier médical :

Il est constitué par le médecin du travail pour chaque travailleur exposé, il comporte :

- Le double de la fiche d'exposition rédigée par l'employeur, mentionnant la nature des RI auxquels est exposé le travailleur.
- Les dates et les résultats de la dosimétrie de l'exposition individuelle aux RI.
- Les dates et les résultats des examens médicaux complémentaires.

Les dossiers médicaux devraient être confidentiels et conservés selon les modalités approuvées par l'organisme de réglementation. Il doit être conservé 50 ans après la fin de la période d'exposition.

- **Des visites périodiques :**

Chaque travailleur exposé aux rayonnements ionisants (catégorie A ou B) doit bénéficier d'une visite annuelle d'aptitude.

Les examens complémentaires ne sont pas obligatoires au cours de cette visite. Ils seront demandés par le médecin de travail en cas d'anomalie clinique ou de pathologie intercurrente.

Cette visite est consignée sur la carte individuelle de suivi médical.

I.2.3.3.5 Formation et information des travailleurs : [85, 86]

Les travailleurs susceptibles d'intervenir en zone surveillée ou en zone contrôlée doivent bénéficier d'une formation à la radioprotection organisée par le chef d'établissement.

Cette formation porte sur les risques liés à l'exposition aux rayonnements ionisants, les procédures générales de la radioprotection, ainsi que sur les règles de prévention et de protection applicables.

La formation doit être renouvelée périodiquement et au moins une fois tous les 3 ans. Et chaque fois que nécessaire (nouvelle affectation, mise en œuvre de nouvelles techniques...).

I.3 La radioprotection des patients et de leur entourage: [85]

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

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

- ♣ Les activités à administration doivent être évaluées pour chaque patient en tenant compte notamment de facteurs individuels (âge, taille, poids), physiologiques (grossesse, allaitement), pathologiques (IR, ...).
- ♣ Une protection préalable de certains organes sensibles doit être effectuée chaque fois que nécessaire.
- ♣ Des contrôles de qualité peuvent être effectués sur les radiopharmaceutiques avant leur administration au patient afin de s'assurer de leur qualité et de l'absence d'impuretés préjudiciables sur le plan dosimétrique.
- ♣ Les appareils utilisés pour la mesure des activités doivent être tenus en bon état de fonctionnement et doivent faire l'objet d'étalonnage et de contrôle périodique.

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

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

I.4 La radioprotection de l'environnement :

Il s'agit essentiellement des problèmes liés à l'élimination des déchets radioactifs (traités dans le paragraphe suivant).

II. La gestion des déchets radioactifs : [54, 85, 86]

Comme toute activité humaine, les activités nucléaires génèrent des déchets.

L'utilisation des sources radioactives en médecine nucléaire ou en industrie est à l'origine de la production de déchets solides:

- Des petits matériels de laboratoire utilisés pour la préparation des sources (tubes, plaques, gants...),
- Des matériels médicaux ayant servi à l'administration (seringues, aiguilles, coton...).

Et des effluents liquides radioactifs qui proviennent :

- Des résidus radioactifs liquides.
- De l'eau de rinçage de matériels contaminés.
- Des sanitaires de l'unité de médecine nucléaire et des chambres protégées réservées à l'hospitalisation des patients faisant l'objet d'une radiothérapie...).

La gestion de ces déchets radioactifs commence au stade de la conception des installations mettant en œuvre des substances radioactives et se poursuit lors de leur exploitation, avec la nécessité de limiter le volume des déchets produits.

Elle se termine par une élimination des déchets (recyclage ou stockage définitifs), en passant par des étapes d'identification, de tri, de traitement, de conditionnement, de transport et d'entreposage provisoire.

Chaque type de déchets nécessite un traitement et un procédé d'élimination adapté afin de maîtriser les risques radiologiques.

Deux paramètres principaux définissant le risque radiologique : d'une part l'activité, qui contribue à la toxicité du déchet et d'autre part la période radioactive, qui est fonction de la décroissance radioactive des radioéléments présents dans les déchets

II.1 La réglementation nationale :

La gestion des déchets radioactifs s'inscrit dans le cadre général défini par la **loi n° 005-71** (12/10/1971) relatives à la protection contre les rayonnements ionisants.

Ce texte institue les principes d'utilisation et d'autorisation des activités mettant en jeu des matières radioactives. Il édicte que les conditions de déclaration et d'autorisation seront fixées par des décrets.

Les décrets sont les suivants :

↳ **Décret n°2-97-30** (28/10/1997): relatif à la protection contre les rayonnements ionisants: les dispositions du présent décret a pour objet de fixer les principes généraux de protection contre les dangers pouvant résulter de l'utilisation des rayonnements ionisants. [94, 115]

↳ **Décret n°2-94-666** (7/12/1994): relatif à l'autorisation et au contrôle des installations nucléaires: ce décret établit un processus d'autorisations préalable, permet de procéder à un contrôle effectif des aspects de sûreté et de sécurité des installations nucléaires destinées au développement technologique et énergétique, ainsi que celle du cycle du combustible. [94]

⇒ **Texte en projet:**

Deux textes réglementaires en projet l'un relatif à la gestion des déchets radioactifs. Il a été transmis en février 2001 au Secrétariat général du Gouvernement, l'autre relatif au transport de la matière radioactive.

II.2 Procédés applicables à la gestion des déchets et des effluents radioactifs :

II.2.1 Les déchets solides : [54]

◆ Tri et conditionnement :

Les déchets solides sont triés et conditionnés en tenant compte de l'activité et de la période physique du ou des radioéléments qu'ils contiennent.

Il est impérativement d'effectuer le tri des déchets le plus en amont possible dans le service :

- ♣ Les déchets provenant de l'utilisation de radionucléides de période supérieure ou égale à 100 jours seront pris en charge par un organisme d'élimination. (CNESTEN au Maroc).
- ♣ Les déchets provenant de l'utilisation de radionucléides de période supérieure à 100 jours proviennent essentiellement des laboratoires d'analyse et de recherche.
- ♣ Les déchets provenant de l'utilisation de radionucléides de période inférieure à 100 jours seront différenciés pour permettre une gestion sur place, en attente de décroissance.

Les déchets triés sont ainsi recueillis dans des "poubelles chaudes", munies d'un couvercle à pédale et portant le trèfle conventionnel rouge (symbole de la présence des rayonnements ionisants).

Ces poubelles sont protégées intérieurement par un sac de polyvinyle. Après remplissage le sac est ligaturé, à l'exception des déchets d'activité inférieure aux normes de rejets destinés à l'évacuation locale immédiate.

Tous les sacs doivent être soigneusement étiquetés, en mentionnant le service d'origine, la nature des radioéléments présents et leurs activités, la date de fermeture et la durée d'entreposage ou la date d'élimination prévue.

Pour l'organisation d'un tri efficace et permettre son contrôle, le service doit conformément à la réglementation en vigueur, disposer d'un règlement intérieur et tenir à jour les registres de suivie des mouvements des déchets.

◆ **Le stockage :**

Les déchets triés, conditionnés et collectés, doivent être évacués au plus vite vers un local de stockage adapté dans l'attente de leur élimination après décroissance radioactive ou de leur prise par un organisme d'élimination.

Ce local doit présenter des caractéristiques spécifiques d'aménagement en ce qui concerne la sécurité et la protection, notamment :

- Il doit présenter une surface d'au moins 20 m², couverte, clôturée et réglementairement balisée.
- Il doit contenir deux zones affectées aux déchets radioactifs solides et liquides mis en récipients appropriés et comporter un drainage de sécurité vers les cuves de stockage.

◆ **Contrôle et élimination :**

Les déchets solides qui contiennent des isotopes à période physique courte doivent être entreposés dans un local de stockage spécialement aménagé en attente de décroissance. Après, ces déchets peuvent être éliminés dans des circuits de déchets conventionnels ou hospitaliers.

Les déchets solides et contaminés par des isotopes à période longue doivent être stockés dans des conditions analogues, en attente d'une prise en charge par le C.N.E.S.T.E.N

Le protocole de gestion de déchets devra imposer un contrôle des poubelles chaudes et notamment une mesure de l'activité du sac au moyen d'un détecteur adapté.

L'élimination ne pourra se faire que si l'activité détectée ne dépasse pas 1,5 à 2 fois le bruit de fond ambiant. [117]

- **Transport des déchets radioactifs** : [117]

Le transport des déchets radioactifs ne peut avoir lieu qu'après l'obtention d'une autorisation de transport officielle délivrée par le CNRP.

Lors du transport, les déchets radioactifs doivent être confinés afin d'empêcher leur dispersion compte tenu de la conception et de la résistance de l'emballage, ainsi que de la forme et de l'activité des déchets radioactifs

Le rayonnement émis par le colis doit être réduit, en signalant cette intensité par une étiquette appropriée.

Le véhicule de transport doit contenir un gyrophare, des balises et des outils de manutention et le conducteur doit avoir obligatoirement un dosimètre TLD délivré par le CNRP.

La charge du véhicule de transport ne doit pas dépasser celle indiquée par le constructeur ou celle permise selon l'état mécanique du véhicule.

Les agents de contrôle doivent être munis des appareils de mesure de débit de dose étalonnés et calibrés soit par le CNRP soit par un organisme capable de donner un certificat d'étalonnage.

La date du transport doit être communiquée au détenteur ou au producteur des déchets radioactifs deux jours à l'avance afin de prévoir les moyens de manutention sur place.

Une fiche où est consigné la radioactivité du colis, les radioéléments présents dans les déchets, la dose à la surface, la dose à un mètre, type de colis, le poids et le type de déchets transportés, doit être collée sur chaque côté du colis d'une façon visible et lisible de loin

- Le débit de dose à l'intérieur de la cabine de conduction ne doit pas dépasser 0.02 mSv/h
- Le débit de dose à la surface externe du véhicule et à deux mètres du véhicule ne doit pas dépasser respectivement 2 mSv/h et 0.1 mSv/h

II.2.2 Les déchets liquides:

On distingue 3 filières d'élimination peuvent être envisagées pour les solutions aqueuses : [54, 117]

(1) Pour les effluents liquides contenant des radioisotopes d'activité inférieure :

Ils peuvent être éliminés directement dans les conduits d'évacuation de l'évier qui doivent être directement reliés au collecteur principal de l'établissement.

Les matières radioactives insolubles ou en suspension ne doivent pas être rejetées dans ces conduits d'évacuation. Elles doivent être recueillies par filtration et traitées comme des déchets radioactifs solides.

Le pH des solutions doit être ajusté de manière à assurer au rejet un haut degré de solubilité et de dispersion dans l'eau.

(2) Pour les effluents liquides contenant des isotopes d'activités plus importantes :

L'entreposage peut s'effectuer :

- Dans des bonbonnes, fabriquées en matériau incassable et inattaquable par les liquides en cause, munies d'une fermeture hermétique, portant le trèfle conventionnel rouge et étiquetées comme les sacs de déchets solides. Ces bonbonnes seront placées dans le local de stockage prévu.
- Il peut également s'effectuer dans des cuves de dilution.

Les effluents liquides sont alors dirigés, à partir d'un nombre restreint de points d'évacuation réservés uniquement à cet effet et signalés en conséquence, par des canalisations spécialisées, dans au moins 2 cuves-tampon de stockage. Celles-ci, installées dans un local indépendant.

Ces cuves doivent présenter les garanties d'étanchéité et disposent d'une capacité totale permettant au moins le stockage des effluents produits en une année. Elles fonctionnent alternativement en remplissage et en stockage de décroissance

(3) Pour les effluents liquides contenant des isotopes d'activités longues :

Le rejet ne peut être effectué dans les conditions définies précédemment, les effluents liquides radioactifs doivent faire l'objet d'une prise en charge par le C.N.E.S.T.E.N

Comme pour les déchets solides, l'évacuation des effluents liquides radioactifs ne peut être réalisée qu'après un contrôle de leur radioactivité résiduelle.

II.2.3 Les déchets gazeux: [54]

Les effluents gazeux doivent être rejetés par une cheminée d'évacuation unique, équipée de filtres (filtres à charbon actif) et d'un dispositif permettant l'enregistrement de l'activité.

Les concentrations de gaz radioactifs aux points d'évacuation dans le milieu environnant ne doivent pas être supérieures aux concentrations maximales admissibles pour les personnes non exposées professionnellement, c'est à dire au tiers de la LDCA (limite dérivée de concentration dans l'air) pour le radioélément considéré.

**LA RADIOPHARMACIE ET LA GESTION
DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Les médicaments radiopharmaceutiques sont aujourd'hui gérés dans les établissements de santé par la radiopharmacie, qui fait partie intégrante de la pharmacie à usage interne (PUI).

La radiopharmacie donc constitue une activité optionnelle de la PUI, gérée par un radiopharmacien responsable ou un pharmacien qualifié, délégué par le pharmacien gérant la PUI.

Cette unité de la radiopharmacie est étroitement liée à celle de médecine nucléaire, pour divers raisons :

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

I. Les missions de la radiopharmacie :

Les missions de la radiopharmacie et les interactions médecine nucléaire-radiopharmacie doivent être définies clairement et formalisées, dans un objectif consensuel de sécurité et d'efficacité.

↳ **Les activités spécifiques à la radiopharmacie** : [44, 86]

Certaines activités sont gérées exclusivement par la radiopharmacie comme :

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

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

↳ **Les activités à organiser en commun** : [44]

Un certain nombre d'activités, même si elles sont gérées en pratique par la radiopharmacie, doit être organisé conjointement par le service de médecine nucléaire par exemple:

- ◆ Les commandes des médicaments radiopharmaceutiques doivent être validées par le radiopharmacien et le médecin titulaire de l'autorisation.
- ◆ L'analyse technique et financière des offres.
- ◆ La mise en place et la validation des procédures de radioprotection, de suivi dosimétrique et de gestion des incidents.
- ◆ La définition des règles d'hygiène communes.

II. La gestion de la radiopharmacie : [44, 85, 86]

L'organisation et la gestion de la radiopharmacie est sous la responsabilité d'un pharmacien diplômé en radiopharmacie.

Le radiopharmacien est chargé d'assurer une prestation pharmaceutique axée sur la sécurité et la qualité pour le patient.

Pour la réalisation de ses missions, le radiopharmacien doit définir l'organisation générale de la radiopharmacie qui doit répondre à plusieurs objectifs :

- Organiser le fonctionnement de la radiopharmacie en tenant compte de la réglementation, des obligations professionnelles et des ressources allouées.
- Animer l'équipe impliquée dans la réception, la préparation, le contrôle et la dispensation des radiopharmaceutiques.
- Évaluer l'activité radiopharmaceutique...

III. La gestion des médicaments radiopharmaceutiques

III.1 La gestion en matière d'achat et d'approvisionnement :

Les médicaments radiopharmaceutiques constituent les produits de bases utilisés en médecine nucléaire à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.

En matière de choix de fournisseur, le radiopharmacien doit définir et proposer une politique discutée avec l'équipe de médecine nucléaire. Dans les mêmes conditions, il doit évaluer techniquement et économiquement la performance des produits en achat.

Le radiopharmacien participe aux commissions d'appels d'offre, ainsi que l'analyse technique (ou analyse qualitative des produits radiopharmaceutiques) et financière des offres.

Après le choix des fournisseurs, les procédures d'achat se fait par des commandes fermes et annuelles et concernent notamment : les générateurs, les troussees froides et les précurseurs.

Ces commandes sont élaborées en fonction de l'activité prévisionnelle du service de médecine nucléaire et en fonction des prescriptions.

Le radiopharmacien doit assurer le flux des documents administratifs, comptables et réglementaires qui permettent de vérifier la conformité par rapport aux règles précédemment établies avec les fournisseurs, le service comptable et le service utilisateur (médecine nucléaire). [54, 85, 86]

En matière d'approvisionnement, la commission des stocks et la programmation des commandes de produits sont réalisées en fonction : [86]

- Du rythme de production et de leur disponibilité.
- De leur délai de péremption.
- Des demandes des services cliniques...
- Des stocks existants.
- Du planning des examens scintigraphiques.

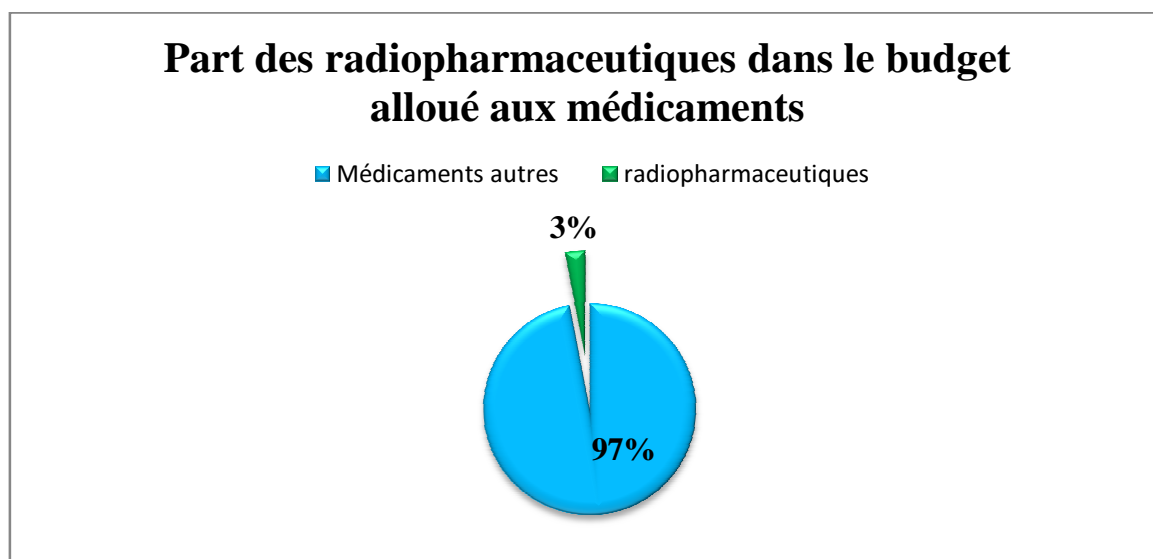
III.2 La gestion de stock des radiopharmaceutiques : [85, 86]

Les radiopharmaceutiques ont des spécificités qui reposent sur plusieurs propriétés :

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

Ces spécificités rendent complexes les circuits de marché, de commande et de livraison. Ce qui nécessite de réaliser des estimations régulières tenant compte des spécificités de chaque fabricant et des besoins du service afin d'optimiser la gestion de ces produits.

Concernant l'hôpital militaire à Rabat, le budget des radiopharmaceutiques est estimé à 3% du budget total de médicament de l'hôpital.



III.3 Modalité de dispensation des radiopharmaceutiques :

L'acte de dispensation doit contribuer à garantir le bon usage des produits radiopharmaceutiques, après en avoir assuré l'approvisionnement, le stockage, la préparation pour certains et le contrôle de qualité.

Toute dispensation ne peut être initiée qu'à partir d'une prescription médicale : "seuls les médecins spécialisés en radioisotopes ou en médecine nucléaire peuvent administrer à des patients des radioéléments à des fins thérapeutiques ou diagnostics" (énoncé de l'article 11 du décret N° 2-97-132 du 25 jourmada II 1418 (28 octobre 1997) relatif à l'utilisation des rayonnements ionisants à des fins médicales ou dentaire). [116]

Les prescription médicales sont individuelles et permettent la dispensation nominative des radiopharmaceutiques. La prescription doit comprendre au minimum : [41, 86]

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

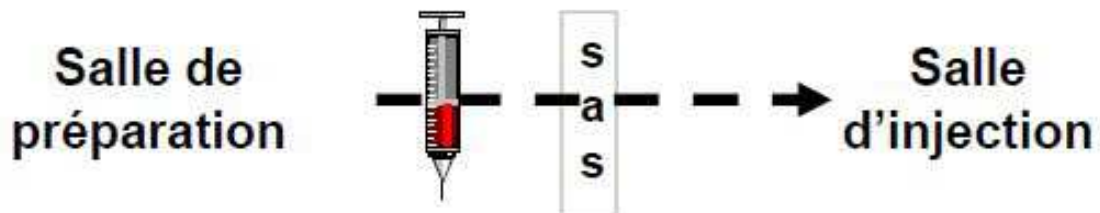
NB : Si l'activité prescrite se situe au-delà de la borne supérieure de l'AMM, le médecin prescripteur, doit le mentionner sur l'ordonnance ou faire référence à un protocole préétabli. [41]

La prescription a pour principal objectif de protéger le patient. Il s'agit de l'un des moyens pouvant être mis en œuvre pour s'assurer que le patient se voit administrer le bon médicament, à la bonne dose et au bon moment.

La dispensation des radiopharmaceutiques doit être réalisée par un radiopharmacien qualifié ou tout personnel placé sous sa responsabilité.

Les médicaments radiopharmaceutiques dispensés sont parfois des spécialités pharmaceutiques prêtes à l'emploi, mais le plus souvent, ce sont des préparations réalisées extemporanément en raison de la brève demi-vie de la plupart des radioéléments employés.

Quelle que soit la forme galénique, tout radiopharmaceutique délivré doit être placé dans un dispositif de protection, répondant aux normes de radioprotection.



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

III.4 La traçabilité des radiopharmaceutiques : [9, 43, 54, 85, 86]

Afin d'assurer la traçabilité des radiopharmaceutiques et d'objectiver les mesures de radioprotection, un certain nombre de registres doivent être tenus en permanence à jours et les présenter éventuellement aux autorités de contrôles :

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

CONCLUSION

Les produits radiopharmaceutiques sont des médicaments dont l'utilisation s'élargit de plus en plus dans les services de médecine nucléaire à des fins diagnostiques et thérapeutiques.

En raison des rayonnements qu'ils émettent et qui peuvent être nocifs pour l'homme et l'environnement, leur manipulation est soumise à une réglementation rigoureuse et qui doit être contrôlée afin d'assurer une protection optimale contre les radiations ionisantes.

Au Maroc, le cadre juridique concernant les radiopharmaceutiques n'a cessé d'évoluer : des textes de loi sont actuellement en projet et d'autres sont en cours de reconstruction :

- ↳ Deux textes réglementaires, l'un relatif à la gestion des déchets radioactifs et l'autre relatif au transport de la matière radioactive.

- ↳ Un autre texte de loi qui délègue les responsabilités du centre national de radioprotection (CNRP) à l'agence de santé radiologique, un organe indépendant du ministère de la santé publique, ce qui assure la neutralité d'exercice de ses fonctions.

Les radiopharmaceutiques sont des produits qui cumulent à la fois les contraintes du domaine pharmaceutique et celles du domaine nucléaire.

Des contraintes essentiellement liées aux brèves périodes physiques des radionucléides, aux coûts élevés des radiopharmaceutiques et au nombre limité des infrastructures radiopharmaceutiques (au Maroc, il existe deux établissements radiopharmaceutiques : C.N.E.S.T.E.N et RIM (Filiale de polymédic).

Ces contraintes compliquent la mise en œuvre des radiopharmaceutiques, leur logistique et encore plus leur distribution. Par conséquent, elles limitent l'accessibilité des patients aux traitements.

Cependant, un nombre non négligeable des molécules prometteuses et des traceurs est mis à la disposition des médecins et des patients soit à destination de diagnostics et/ou de thérapie.

Les contraintes liées aux patients sont effectivement rendues au manque d'équipement, au nombre réduit des centres radiologiques publics et privés et du personnel. Les malades se voient le plus souvent proposés une autre alternative.

Quant aux pharmaciens et plus particulièrement les radiopharmaciens, ils doivent être perçus comme les garants de la sécurité et de la qualité des médicaments radiopharmaceutiques administrés aux patients.

Les technologies liées aux radiopharmaceutiques sont promises à un bel avenir mais des progrès restent à assurer dans ce domaine nécessitant d'importants investissements au niveau des infrastructures, des équipements, des locaux et du personnel.

Résumé

Titre : LES MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES A USAGE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE

Auteur : ZAITAR Meriem

Mots clés : Radiopharmaceutiques- scintigraphie gamma – TEP – RIV - radioprotection.

Les radiopharmaceutiques sont des médicaments contenant un ou plusieurs radio-isotopes émetteurs de rayonnements ionisants, utilisés en médecine nucléaire à des fins diagnostiques et/ou thérapeutiques.

Ces médicaments sont produits dans des établissements ayant une autorisation spécifique d'activité nucléaire.

Ces établissements doivent fonctionner conformément aux principes généraux des BPF, qui imposent à :

- Définir les précautions et les moyens à appliquer en matière de locaux, d'équipements et de personnel.
- Établir un système d'assurance qualité efficace relatif à la production, aux contrôles et à la libération des lots.

Les radiopharmaceutiques destinés aux services de médecine nucléaire peuvent être utilisés soit sous forme de radionucléides seuls, soit après marquage d'un vecteur par un radionucléide désigné par le médecin prescripteur.

Les radiopharmaceutiques à usage diagnostique (émetteurs de rayonnements gamma ou de positons), doivent avoir une activité la plus faible possible afin de limiter l'exposition des patients aux radiations indésirables, et un grand pouvoir pénétrant afin d'obtenir des images fonctionnelles ou métaboliques par comptage externe de la fraction de radioactivité administrée.

En revanche, les radiopharmaceutiques à destination thérapeutique, doivent contenir des radioéléments à forte énergie (en général des émetteurs bêta moins), pouvant irradier de façon sélective et détruire les cibles tumorales. On parle de la radiothérapie interne vectorisée.

Ces produits ont la particularité d'émettre des rayonnements qualifiés d'ionisants, pouvant avoir des effets nocifs autant sur les professionnels que sur les patients, d'où l'importance d'un système de radioprotection.

Enfin, la gestion des radiopharmaceutiques est assurée dans les établissements de santé par une radiopharmacie qui fait partie intégrante de la PUI. Cette unité doit être étroitement liée à celle de médecine nucléaire et elles agissent en constante collaboration.

Summary

Title: Radiopharmaceuticals used for diagnostic and therapeutic.

Author: ZAITAR Meriem

Key words: Radiopharmaceuticals- Scintigraphic gamma- TEP – RIV - radioprotection.

Radiopharmaceuticals are drugs containing one or more radioactive isotopes emitting ionizing radiation, primarily used in nuclear medicine for diagnostic and / or therapeutic.

These drugs are artificially produced in institutions with a specific authorization of nuclear activity.

These institutions must operate in accordance with general principles of Good Manufacturing Practice, which require:

- ↳ Identify the precautions and how to apply for premises, equipment and personnel.
- ↳ Establish an effective quality assurance system on the production, inspection and batch release.

Radiopharmaceuticals for nuclear medicine services can be used either as a radioisotope alone or after labeling of a vector by a radionuclide designated by the prescribing physician.

Radiopharmaceuticals for diagnostic procedures (usually containing radionuclides emitting gamma or positron emitters), an activity must be as small as possible in order to minimize patient exposure to radiation reaction, and a great penetrating power to obtain external scintigraphic images by counting the fraction of radioactivity administered.

However, radiopharmaceuticals for therapeutic procedures, must contain radionuclides with high energy (typically less beta emitters), which may radiate to selectively target and destroy the tumor. We talk about internal radiotherapy vectorized, including clinical outcomes are promising.

All these products have the characteristic of emitting radiation qualified by ionizing can have harmful effects on both the professional and the patient, hence the importance of a radiological protection system.

Finally, management of radiopharmaceuticals is assured in hospitals by a radiopharmacy integral part of pharmacy for internal use. This unit should be closely linked to nuclear medicine and they work in constant collaboration.

ملخص

العنوان: الأدوية الإشعاعية المستعملة لأغراض علاجية وتشخيصية.

الكاتب: زعيتر مريم

الكلمات الأساسية: الدواء الإشعاعي - جاما مضان - التصوير المقطعية بالإصدار البوزيتروني - الوقاية الإشعاعية.

المواد المشعة هي أدوية تحتوي على واحد أو أكثر من النظائر المشعة التي ينبعث منها إشعاعات مؤينة، وتستخدم في المقام الأول في مجال الطب النووي لأهداف تشخيصية وعلاجية يتم إنتاج هذه الأدوية بشكل مصطنع في مؤسسات مع ترخيص محدد للنشاط النووي هذه المؤسسات يجب أن تعمل وفقا للمبادئ العامة لممارسات التصنيع الجيدة، والتي تتطلب

• تحديد الاحتياطات والوسائل للتطبيق في إدارة المعدات والمباني والموظفين

• وضع نظام فعال لضمان الجودة في التفتيش والإنتاج وإطلاق سراح المنتج النهائي

يمكن استخدام هذه المواد المشعة في خدمة الطب النووي إما على شكل نظائر مشعة وحدها أو من بعد وسم متجه بنويدات مشعة يعينها الطبيب الذي وصف الدواء

المواد المشعة لأغراض التشخيص، تحتوي عادة على نويدات مشعة تنبعث منها أشعة "غاما أو بواعث بوزيترون" يجب على هذا الإشعاع أن يكون صغير قدر الإمكان من أجل تقليل تعرض المريض للتفاعل الإشعاعي، وقدرة على الاختراق للحصول على صور وظيفية أو استقلابية بواسطة حساب جزء خارجي من النشاط الإشعاعي

في المقابل، يجب على أن المواد المشعة لاستعمالات علاجية، أن تحتوي على نظائر مشعة ذات طاقة عالية، عادة "بواعث بيتاأقل" التي قد تشع لاستهداف انتقائي وتدمير الورم نتحدث عن العلاج الإشعاعي الداخلي ذات نتائج سريرية واعدة

جميع هذه المنتجات تنبعث منها إشعاعات لديها سمة المؤينة ، يمكن أن يكون لها آثار ضارة على المهنية على حد سواء والمريض، ومن هنا جاءت أهمية وجود نظام الحماية من الإشعاع أخيراً، المواد المشعة في المستشفيات تدار من قبل صيدلية المشعات التي تعتبر جزءاً لا يتجزأ من الصيدلية للاستخدام الداخلي، وينبغي على هذه الوحدة أن ترتبط ارتباطاً وثيقاً بالطب النووي وأن تعمل في تعاون مستمر معها

Les annexes

- ↪ **Annexe I** : Schéma de la production d'un radiopharmaceutique type.

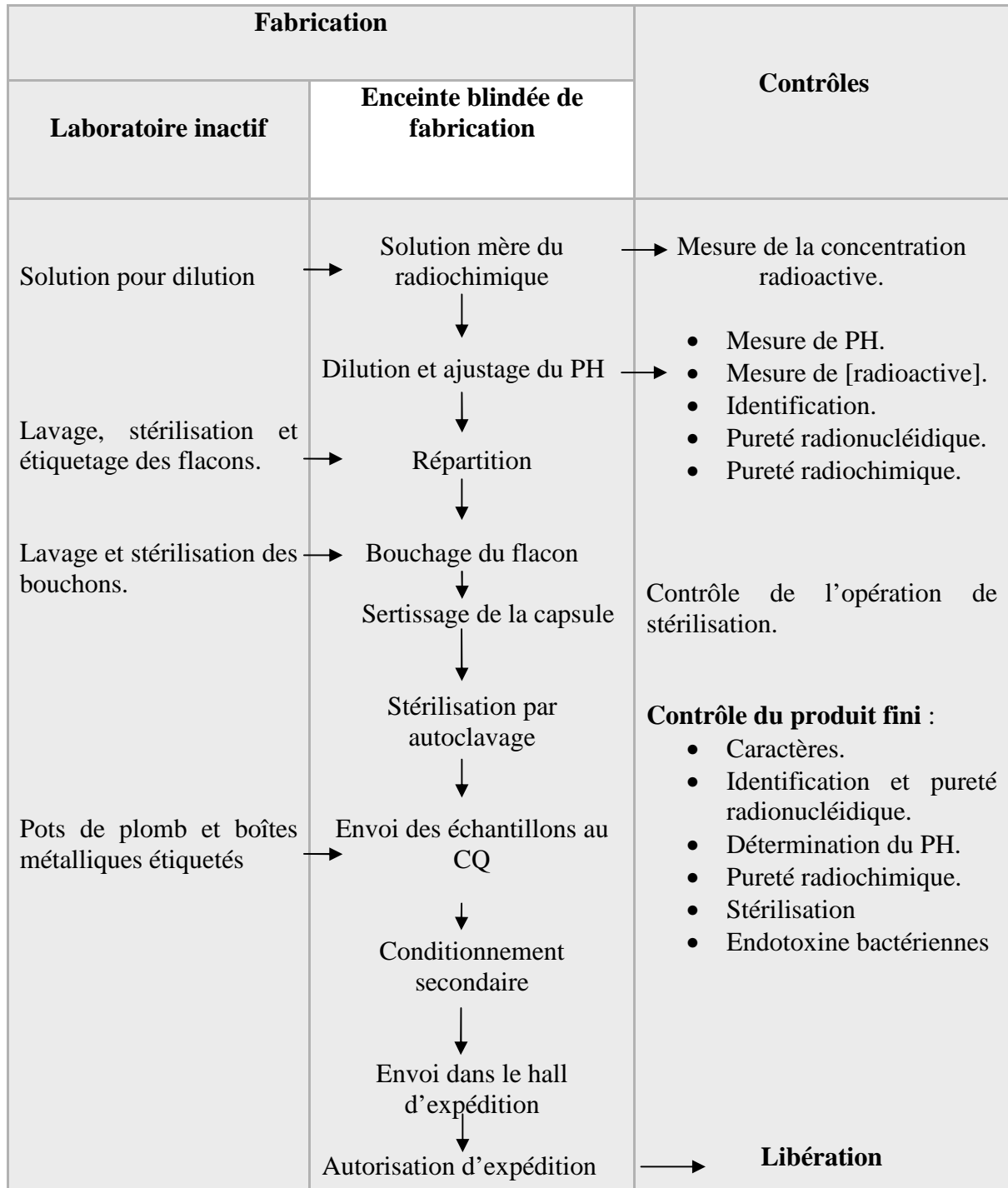
- ↪ **Annexe II** : Schéma de la production d'une trousse type.

- ↪ **Annexe III** : Plan type d'un service de médecine nucléaire

- ↪ **Annexe IV** : Doses efficaces et équivalente susceptibles d'être reçues.

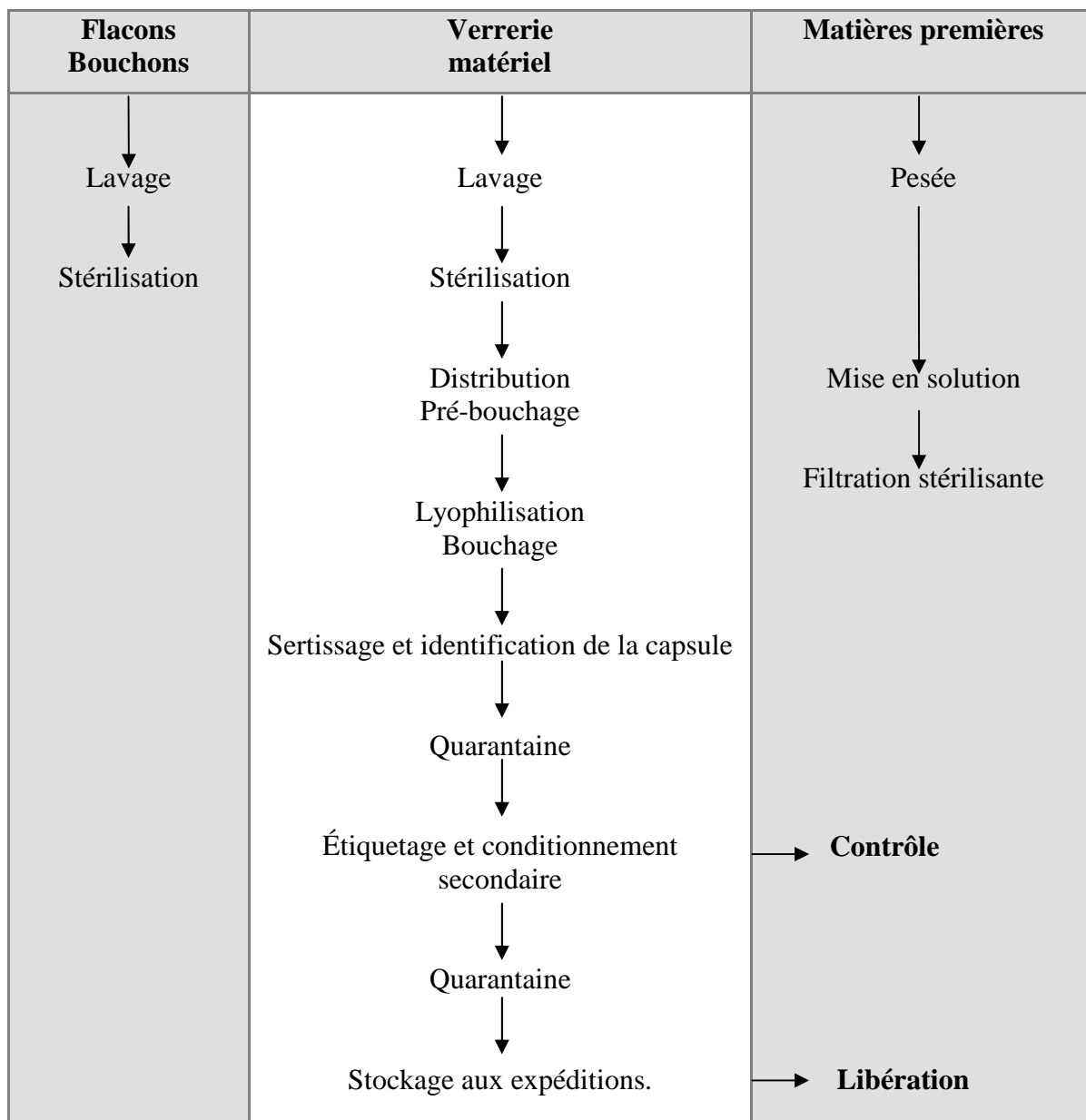
Annexe I

↳ Schéma de la production d'un radiopharmaceutique type :



Annexe II

↳ Schéma de la production d'une trousse type :



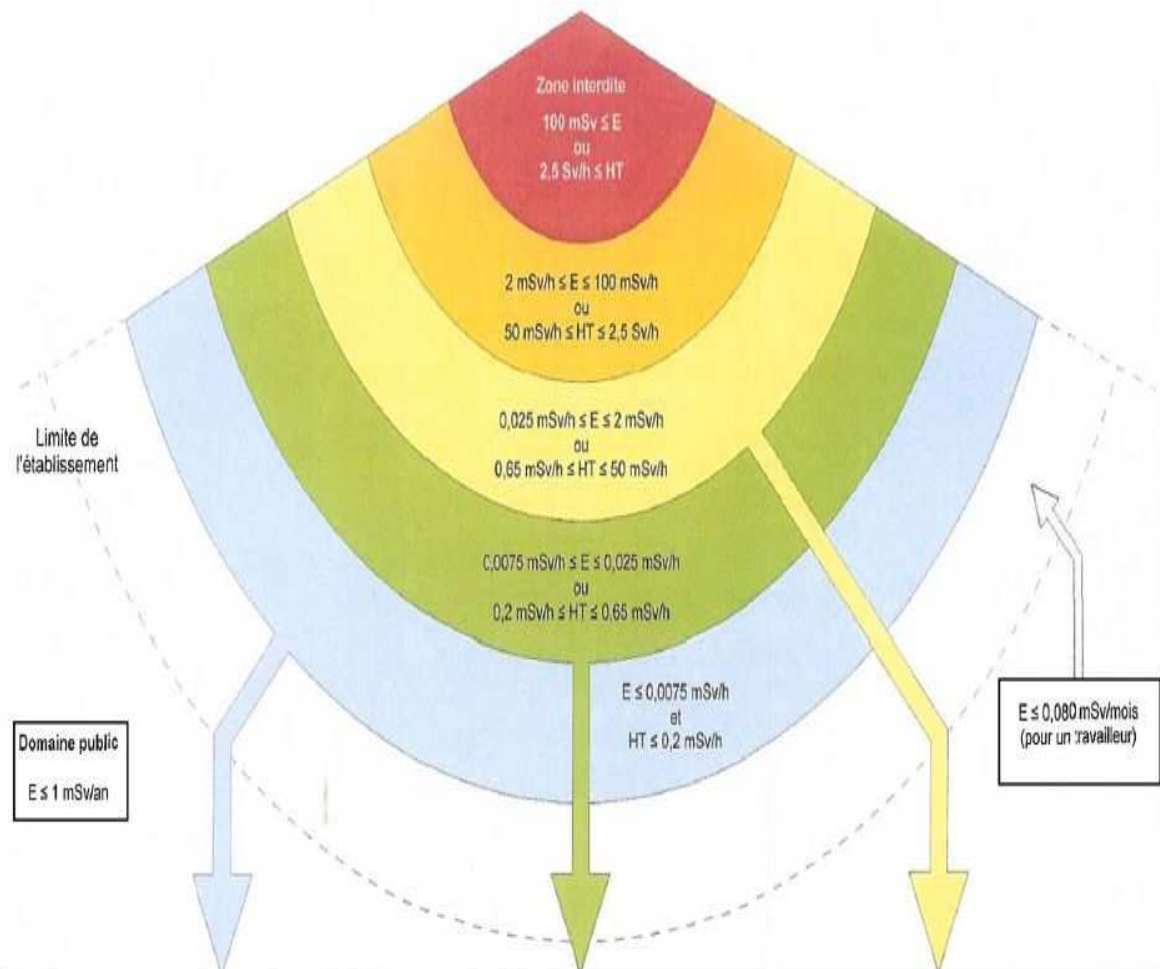
Annexe III

↳ Plan type de service de médecine nucléaire :



Annexe IV

↳ Doses efficaces et équivalente susceptibles d'être reçues :



<u>Limite de la zone surveillée</u>	<u>Limite de la zone contrôlée</u>	<u>Limite de la zone spécialement réglementée.</u>
<p>Crée dès que les travailleurs sont susceptibles de recevoir dans les conditions normales de travail une dose annuelle efficace dépassant 1 mSv ou une dose équivalente dépassant 1/10^{ème} des limites fixées.</p> <p style="text-align: center;">$1\text{mSv/an} \leq E \leq 6\text{mSv/an}$ Ou $50\text{mSv/an} \leq HT \leq 150\text{mSv/an}$</p>	<p>Crée dès que les travailleurs sont susceptibles de recevoir dans les conditions normales de travail une dose annuelle efficace dépassant 6 mSv ou une dose équivalente dépassant 3/10^{ème} des limites fixées.</p> <p style="text-align: center;">$6\text{mSv/an} \leq E$ Ou $150 \text{ mSv/an} \leq HT$</p>	<p>Domaine de la zone dans lequel l'exposition est susceptible de dépasser certains niveaux fixés. Compte tenu notamment des débits de dose et de la contamination radioactive.</p>

REFERENCES

- (1) **Y-S. Cardolian, H. Foehrenbach.** Radioprotection en milieu médical: principes et mises en pratique. 2^{ème} édition 2008 Masson.
- (2) **André Aurengo, Thierry Petitclerc.** Biophysique. 3^{ème} édition 2006 Médecine science –Flammarion-.
- (3) Informations sur la radioactivité : <http://www.laradioactivité.com/>- septembre 2010.
- (4) **D. Le Bars.** Production du FDG. Revue de l'ACOMEN, n°1, vol.4 ; 1998, pages 27-33.
- (5) Dahir n° 1-06-151 Chaoual 1427 (22 novembre 2006) portant promulgation de la loi n° 17-04 portant code du médicament de la pharmacie.
- (6) **P. Payoux, M. Alanso, J-P. Esquerré, M. Tafanies.** Les nouveaux radiopharmaceutiques. Médecine nucléaire, volume 32 ; 2008, pages 456-461.
- (7) **P. Payoux, A. Prigent.** Radiopharmaceutiques et réglementations. Médecine nucléaire, volume 33 ; 2009, pages 122-127.
- (8) **I. Quelven, J. Monteil, J-A-M. Tafani.** Les médicaments radiopharmaceutiques. Actualités pharmaceutiques hospitalières, volume 1 ; Mars 2005, pages 45-56.
- (9) Les médicaments radiopharmaceutiques. Dossier CNHIM ; 2005, XXVI, p 4-5.
- (10) **C. Wastiel, M. Kosinski.** Contrôle de qualité des produits radiopharmaceutiques par HPLC. Analisis Magazine n°2, volume 26, 1998.
- (11) **Richard Zimmermann.** La médecine nucléaire : radioactivité au service du diagnostic et de la thérapie. EDP sciences, 2006.
- (12) <http://www.cea.fr/>- Septembre 2010.

- (13) **A. Fernandez, M. Cortès, A.P. Coresia, R. de Juan, A. Vidaller.** TEP au ^{18}F -FDG dans la pathologie inflammatoire et infection. Médecine nucléaire, volume 32 ; 2008, pages 523-529.
- (14) **J-N. Talbot, F.Montravers, F.Gutman, K.Kerrou, V.Huchet, Dany Grahek, A. Thierry, Sydney Houry, E. Touboul, O. Rosmorduc, R. Poupon, Ph. Ruzniewski, Ph. Rougier, Jean-Didier Grange.** Tomographie par émission de positons et cancers digestifs. Presse médecine ; 2008, pages 1-24.
- (15) **F. Giammarile.** TEP et optimisation de la radiothérapie : comment ? quels traceurs ? pourquoi faire? Médecine nucléaire, volume 3 ; 2007, pages 516-520.
- (16) **J.M. Derlon.** Imagerie métabolique et fonctionnelle in vivo des tumeurs cérébrales par TEP par tomographie à émission de positons. Encyclopédie médico-chirurgicale n°17, 2001.
- (17) **V. Huchet, F. Paychat, S. Balogova, K.Kerrou, O. Pascal, J-N. Talbot, A.Halimi.** TEP/TDM au fluorure (^{18}F) de sodium pour la détection des métastases osseuses du cancer de la prostate. Description de l'étude au fluorure (^{18}F) de sodium à l'IRM corps entier dans cette indication. Médecine nucléaire, volume 33 ; 2008, pages 388-397.
- (18) **F.Montravers, K.Kerrou, E. Zerbib, D. Grahek, N. Younsi.** Tomographie par émission de positons au ^{18}F -FDG en cancérologie digestive. 2002.
- (19) **M. Soret, G. Bonardel, E. Gontier, H. Feohrenbach.** Principe et technique de la TEP couplée à la TDM. 2010.
- (20) **N.Rizzo-Padoin.** Apport de la radio-immunothérapie au traitement de lymphomes. Annales pharmaceutiques française, Vol 66 ; 2008, pages 300-308.
- (21) **J. Vergote, S Chalon, P. Emond, J. Vercouillie.** Les nouveaux traceurs TEMP et TEP de la démence. Médecine nucléaire, Vol33 ; 2009, pages 137-141.
- (22) **F.Montravers, K.Kerrou, V. Huchet, O. Pascal, J-N. Talbot, V. Nataf, S. Balogova.** Tomographie d'émission de positons et radiopharmaceutiques spécifiques en oncologie : exemples d'applications. Médecine nucléaire volume 33 ; 2009, pages 152-160.

- (23) **R. Sanchez, J-I. Rayo, J. Serrano, J. Infante.** Difficulté et aspect à prendre en compte dans la production, l'utilisation et la distribution des nouveaux radiopharmaceutiques TEP. Médecine nucléaire volume 32 ; 2008, pages 536-545.
- (24) **F. Giammarile, L. Bodei.** Traitement des tumeurs neuroendocrines par les peptides radiomarquées. Médecine nucléaire volume 33 ; 2009, pages 142-147.
- (25) **R. Lebtahi, M. Calzada, B.O.Helal, G. Cadiot, E. Mitry, P. Raszneiwski.** Guide pour la rédaction de protocole pour la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine. Médecine nucléaire volume 34 ; 2010, pages 148-155.
- (26) Notice d'emploi d'Octréoscan[®] France.
- (27) **J-P. Veuillez, M-D. Destruet, O. Mundler.** Radiopharmaceutiques : situations et perspective depuis la 8^{ème} conférence internationale de l'ACOMEN. Médecine nucléaire volume 33 ; 2009, pages 115-121.
- (28) **F. Courbon.** Évaluation des thérapeutiques ciblées en tomographie par émission de positons, médecine nucléaire Vol 31 ; 2007, pages 521-525.
- (29) **N. Andriamisandratsoa, M. Anheim, C. Tranchant, D. Grucker, I.J. Namer.** Interêt de la tomoscintigraphie cardiaque à la ¹²³I-MIBG couplée à la perfusion myocardique dans le diagnostic de l'atrophie multi-systématisée. Médecine nucléaire volume 34 ; 2010, pages 203-210.
- (30) **K.Kerrou, V. Huchet, O. Pascal, J-N. Talbot, V. Nataf, S. Balogova, F. Bumsel.** Fluorocholine (¹⁸F) a une utilisation clinique dans le cancer de la prostate et le carcinome hépatocellulaire. médecine nucléaire Vol 34 ; 2010, pages 378-382.
- (31) **N.Rizzo-Padoin, H. Feohrenbach, O. Aupée, C. de Labriolle-Vaylet.** Radiomarquage in vitro des leucocytes au ¹⁸F-FDG : première expérience à l'hôpital d'instruction des armées Val-de-Grâce. Médecine nucléaire volume 35; 2011, pages 406-410.
- (32) **S. Billouet, S. Dorbes, S. Silvente-Poirot, B. Mestre-Voegtlié.** Ciblage peptidique en oncologie nucléaire : intérêt de la modélisation moléculaire. Médecine nucléaire volume 34 ; 2010, pages 289-294.

- (33) **J. Tafani, J. Monteil, M. Balard, I. Quelven.** Les médicaments radiopharmaceutiques fluorés. Volume n° 4 ; 2005, pages 46-55.
- (34) **C. Bretaudeau, G. Davy.** Scintigraphie à l'octréoscan : aspect pratique de point de vue de manipulateur. Volume 33 ; 2009, pages 706-711.
- (35) **M. Ben Reguiga, H. Besse, J.L. Stievenart, D. Leguludec, M. Sinigre.** Utilisation du système Take-Set® pour le radiomarquage des médicaments radiopharmaceutiques : exemple de préparation de l'Octréoscan®. Volume 33 ; 2009, pages 580-583.
- (36) **F. Giammarile, F. Borson Chazot.** Traitement des tumeurs neuroendocrines par MIBG et peptides radiomarqués. Pathologie/biologie54 ; 2006, pages 130-136.
- (37) <http://www.asn.fr>
- (38) **F. Paycha, S. Maia, Najla. Ayachi, Maggy Grossin.** Quelle est la signification des anomalies observées en scintigraphie osseuses ? Médecine nucléaire 31 ; 2007, pages 356-365.
- (39) **J-P. Vuillez, C. Gallazini-Crepin, J-C. Bourre, A. Calizzano.** L'avenir de l'oncologie passe-t-il par le médecine nucléaire ? Médecine nucléaire 32 ; 2008 pages 249-253.
- (40) **C. Colombet, C. Croizet, F. Bourrel, Y. Coulois.** Instrumentation et radiopharmacie. Revue de l'ACOMEN, volume 5 ; 1999, n°9.
- (41) **M.L. Biechlin, S.Lao, C. bolot, A, François. Joubert.** La prescription médicale des radiopharmaceutiques au sein d'un service de médecine nucléaire. Médecine nucléaire 34 ; 2010, pages 608-611.
- (42) **Serge Maia, Benoît nicol, Annick Rouleau, Denis Guilloteau, N.V.D. Marquet.** Contamination microbiologique en radiopharmacie. Le pharmacien hospitalier, volume 43 ; 2008, pages 11-17.
- (43) Les bonnes pratiques de fabrication (bulletin officiel N° 2011/8Bis).

- (44) **M. Pelegin, A. François. Joubert, M-L. Chassel, C. Bolot, S. Lao.** Structuration des liens entre médecine nucléaire et radiopharmacie. Médecine nucléaire 34 ; 2010, pages 598-603.
- (45) **J-P. Veuillez.** Traitement à visée palliative ou curative : la radiothérapie vectorisée des tumeurs endocrines. Médecine nucléaire 31 ; 2007, pages 506-513.
- (46) **B. George, M.C. Douard, J.D.Rain.** Radiothérapie métabolique: quel rôle en 2001?. Cancer/Radiothérapie, volume 6 ; 2002, pages 188-200.
- (47) **Hélène Carpenet, Assemae El Badaoui, Isabelle Quelven.** Diagnostic et thérapie des pathologies thyroïdiennes en médecine nucléaire. Actualités pharmaceutiques hospitalières n°19, août 2009.
- (48) **W. Zouaoui , H. Ouldzein, D. Carrié.** Étude de la viabilité myocardique dans le post-infarctus et indications de la revascularisation. Annales de Cardiologie et d'Angéologie 59 ; 2010, pages 79–85.
- (49) **Y. Jacquot, Br. Zoubir, A. Xicluna, A. Cl. Bidet.** Analyse radiopharmaceutique : recherche de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ et de $^{99m}\text{TcO}_2$ dans les solutions injectables de ^{99m}Tc -HMPD par HPLC en phase inverse. Edition Masson, Paris, 2006.
- (50) **M-D. Desruet, C. Bolot, F-Bourrel, A. François-joubert, I. Couret, M. Pelegrin, E. Ouhayon, M. L. Biechlin-chassel.** Préparations magistrales en radiopharmacie : contraintes liées à la mise en place. Médecine nucléaire, volume 34 ; 2010, pages 620-624.
- (51) **Françoise Baulieu, Gérard Lorette, Jean-Louis Baulieu, Loïc Vaillant.** Exploration lympho-scintigraphique dans la maladie dans la maladie lymphatique des membres. Lymphologie normale et pathologique, Vol 39 ; 2010, pages 1292-1304.
- (52) **A. Bourdon, M.-C. Eberlé-Pouzeratte, S. Guillemard, F. Portales, F. Quenet, P. Faurous, J.-C. Artus.** La scintigraphie de perfusion hépatique dans la prise en charge des patients traités par chimiothérapie intra-artérielle hépatique. Médecine Nucléaire 35 ; 2011, pages 232–238.

- (53) **Richard Zimmermann.** Développement des radiopharmaceutiques et les contraintes industrielles. Médecine nucléaire-imagerie fonctionnelle et métabolique-, volume 29, n°4, 2005.
- (54) **Dominique Desuzinges.** Les radiopharmaceutiques et la radiopharmacie : aspect réglementaire et technique. 2000.
- (55) **N. Valli.** Évaluation de l'innervation sympathique cardiaque par la scintigraphie myocardique à la ^{123}I -MIBG. Médecine nucléaire, volume 34 ; 2010, pages 184-190.
- (56) **N. Valli, Dominique Ducassou, Jean Louis Barat.** La scintigraphie myocardique à la ^{123}I -MIBG dans les arythmies. Médecine nucléaire, volume 31 ; 2007, pages 631-637.
- (57) **D. Agostini.** Imagerie cardiaque adrénérgique de l'insuffisance cardiaque par la scintigraphie à la MIBG- ^{123}I - à propos de l'étude ADMIREHF. Médecine nucléaire 35 ; 2011, pages 344- 346.
- (58) **D. Agostini, Alain Manrique, Alexis Hugentobler, Rémi Sabatier, Annette Belin, Sylvie Casta, Gilles Grollier, Gérard Bouvard.** Scintigraphie cardiaque à la ^{123}I -métabenzyl guanidine et cardiomyopathie. Médecine nucléaire 31 ; 2007, pages 464-472.
- (59) Résumé des caractéristiques du produit: Iodure [^{123}I] de sodium, CIS bio international member of IBA group 2008.
- (60) **W. Zouaoui, H. Ouldzein, D. Carrié.** Étude de la viabilité myocardique dans le post-infarctus et indication de la revascularisation. Annales de cardiologie et d'angéologie, volume 59 ; 2010, pages 79-85.
- (61) **M. Calzada, I. Keller, L. Potier, V. Gaura-schmidt, G. Maurel, T. Kiffel, A.Dumont, J-Y Devaux.** Médecine nucléaire et imagerie multi-modalités des tumeurs endocrines. Médecine nucléaire 34 ; 2010, volume 444-450.
- (62) **M. Duet, F. Lioté.** Somatostatine et scintigraphie des récepteurs de la somatostatine : quel intérêt pour le rhumatologue ? Revue du rhumatisme 71, 2004, pages 1136-1142.

- (63) **F. Berehou, I. Ghfir, N. Ben Rais.** Ectopie de la parathyroïde objectivée par la scintigraphie au MIBI-Tc 99m. À propos de deux cas. Expérience du service de médecine nucléaire – CHU Ibn Sina-Rabat. *Médecine Nucléaire* 33, 2009 ; pages 450–455.
- (64) **D. Vilain, D. Papathanassiou.** Imagerie fonctionnelle des nouveaux traceurs en médecine nucléaire. *Revue de médecine interne* ; 2011, pages 2-3.
- (65) **G. Bonardel, O. Aupée, E. Gontier, O. Morel, F. Montravers.** Guide pour la rédaction de protocoles pour la tomographie par émission de positons à la 6-Fluoro-[18F]-L-dihydroxy phénylalanine ou 6-Fluoro-[18F]-L-DOPA. *Médecine nucléaire* ; 2011, pages 1-8.
- (66) **I. Morelec, P. Lafont, C. Houzard, O. Pellet, F. Giammarile.** ¹⁸F-FDG et infection. *Médecine nucléaire*, volume 32 ; 2008, pages 173-189.
- (67) **P. Vera, S. Thureau, P. Bohn.** Traceurs de l'hypoxie en tomographie par émission de positons. *Médecine nucléaire* 35 ; 2011, pages 433-444.
- (68) **O. Couturier, F. Lacoëuille, C. Lefebvre, F. Hindre, L. Vervueren, F. Bouchet, J-J Le Jeune.** Imagerie phénotypique et peptidique radiomarqués au gallium-68 au-delà des analogues de la somatostatine. *Médecine nucléaire* 34 ; 2010, pages 299-306.
- (69) **J-P. Vuillez.** Nouvelles molécules non émettrices des positons : traceurs gamma. *Médecine nucléaire*, volume 35 ; 2011, pages 617-620.
- (70) **I. Quelven, P. Treuil.** Radiothérapie métabolique en traitement antalgique des métastases osseuses. *Actualité pharmaceutique hospitalière* n° 13 ; février 2008, pages 33-38.
- (71) **L. Tessonier, C. Ciais, L. Valerio, X. Fontana, P. Carrier, J. P. Chaborel, F. Bussière, J. Darcourt.** Traitement antalgique des métastases osseuses douloureuses par radiothérapie interne vectorisée. *Médecine nucléaire*, volume 31 ; 2007, pages 262-270.
- (72) **F. Kraeber-Bodéré, A. Pallardy, M. Lacombe, T. Eugène, C. Ansquer, J. Barbet, M. Chérel, F. Davodeau, P-Y. Salaum, C. Rousseau.** Radiothérapie vectorisée : les nouvelles molécules. *Médecine nucléaire*, volume 35 ; 2011, pages 613-616.

- (73) **P-Y. Salaum, F. Kraeber-Bodéré, M. Chérel, F. Davodeau, C. Rousseau, F. Paris, J-Gaschet, C. Bodet-Milin.** Radiothérapie interne vectorisée : seule ou en association. Médecine nucléaire, volume 31 ; 2007, pages 526-528.
- (74) **F. Kraeber-Bodéré, C. Bodet-Milin, A. Oudoux.** La radio-immunothérapie. Médecine nucléaire-imagerie fonctionnelle et métabolique-, volume 33, pages 148- 151, 2009 ;
- (75) **François Bourrel.** Utilisation de l'ibritumomab tiuxétan marqué à l'Yttrium-90 dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens à cellules B. actualités pharmaceutiques hospitalières n°7, volume 2 ; 2006, pages 37-41.
- (76) **D. Robu, D. Huglo, S. Tricot, E. Malek, J-P. Jouet, F. Morschhauser.** Stratégies de consolidation par Zevalin® en traitement des lymphomes malins non hodgkiniens. Médecine nucléaire, volume 33, issue 8 ; 2009, pages 491-498.
- (77) **F. Kraeber-Bodéré, J. Barbet, A. Faivre-Chauvet, J-F. Gestin, M. Bardiès Loic-Campion, J-F. Chatal.** La radio-immunothérapie préciblée des tumeurs solides : une démarche pluridisciplinaire. Médecine nucléaire, volume 31 ; 2007, pages 498-505.
- (78) **F. Kraeber-Bodéré, J. Barbet, M. Chérel, S. Supiot, F. Thillays, E. Rio, M-A. Mahé.** Le point sur les avancées récentes de la radio-immunothérapie alpha. Cancer/ radiothérapie 11 ; 2007, pages 252-259.
- (79) **O. Ferrand, G. Brouquières, B. Puech, E. Bussy.** Zonage radiologique d'un service de médecine nucléaire : exemple de l'hôpital d'instruction des armées Sainte-Anne. Médecine nucléaire, volume 34 ; 2010, pages 664-674;
- (80) **J-C. Bourre, A. Calizzano, M-D. Destruet, C. Gallazzini-Crepin, V-P. Vuillez.** Pathologie de la prostate : actualités en médecine nucléaire (diagnostique et thérapeutique). Médecine nucléaire, volume 35 ; 2011, pages 390-395.
- (81) **C. Voyant.** Mise en œuvre du contrôle de qualité en médecine nucléaire. médecine nucléaire 34 ; 2010, pages 158-164.
- (82) **P. Dubois.** Historique de l'imagerie en médecine nucléaire. IRBM 30 ; 2009, pages 40-46.

- (83) **D. Huglo, F. Morschhauser, T. Prangère, D. Robu, E. Malek, G. Petyt, M. Steinling.** Radio-immunothérapie des lymphomes non hodgkiniens : expérience lilloise. *Médecine nucléaire* 33 ; 2009, pages 469-472.
- (84) **Eric Guedj.** Imagerie scintigraphique de la démence : technique d'acquisition. *Médecine nucléaire* 31 ; 2007, pages 302-303.
- (85) **A. Dumont, N. Rizzo-Padoin, D. Darsin, Colombet-Lamau Cécile, K. Felice, F. Moati.** Référentiel de radiopharmacie. Société française de pharmacie clinique, 2000.
- (86) **Najla Ayachi, Ridha Hamdane, Mounira Riba, Habib Essabbah.** Spécialisation du pharmacien hospitalier en médecine nucléaire en Tunisie. *Actualités pharmaceutiques hospitalières* n° 22, Mai 2010 ;
- (87) **S. Hapdey, I. Gardin, A. Salles, F. Rousselière, P.Véra, A. Edet-Sanson.** Imagerie hybride : principe, dosimétrie et contrôle de qualité. *Médecine nucléaire*, volume 33 ; 2010, pages 285-289.
- (88) **F. Gosso, P. Tritz.** L'imagerie moléculaire et quantitative : les équipements sont prêts pour la prise en compte des nouveaux traceurs. *IRBM news*, volume 31 ; 2010, pages 26-27.
- (89) **F. Rouzet, T. Bechara, K. Ben Ali, P. Nassar, J.-F. Grellier, S. Burg, F. Hyafil, D. Le Guludec.** Les nouvelles gamma-caméras en cardiologie nucléaire : D-Spect. *Médecine Nucléaire* 34 ; 2010, pages 480-484.
- (90) **C. Merlin, P. Motreff, S. Levesque, S. Bertrand, A. Kelly, S. Askienazy, A. Veyre, D. Mestas, F. Cachin.** La caméra à semi-conducteur D-Spect : aspects techniques et applications cliniques. *Médecine Nucléaire* 34 ; 2010, pages 171-177.
- (91) **Christine Do Cao, Jean-Louis Wémeau.** Aspects diagnostiques et thérapeutiques actuels des cancers thyroïdiens. *Endocrinologie/ Cancérologie Presse Med*, volume 38 ; 2009, pages 210-219.
- (92) **Pierre Payoux, Michel Zanca.** Exploration de la neurotransmission dopaminergique par TEMP cérébrale. Enquête française. *Médecine Nucléaire* 31 ; 2007, pages 63-70.

- (93) **A. Dumont, N. Rizzo-Padoin, J-R. Jourdain, J-M. Scherrmann.** Exercice de la radiopharmacie : spécificités et particularités. *Journal de pharmacie clinique*, n° 19 ; 2000, pages 137-142.
- (94) Cours régional supérieur de formation sur la sûreté radiologique et le contrôle des sources de rayonnements.
- (95) **J-P. Vuillez.** Radiothérapie interne : présent et avenir. *Médecine nucléaire-imagerie fonctionnelle et métabolique* n°09 ; 2006, pages 558-562.
- (96) **Gaëtane Nocturne, Jérémy Ora, Hang-Korng Ea, Frédéric Lioté.** L'imagerie par tomographie d'émission monophotonique couplée au scanner (TEMP/TDM) améliore le diagnostic de la maladie de Paget osseuse. *Revue du rhumatisme* 77 ; 2010, pages 404–414.
- (97) **B. Scarwell, S. Burg, M.-H. Bouin-Pineau, R. Perdrisot.** Intérêt de l'imagerie hybride TEMP/TDM pour la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine dans le bilan des tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques. *Médecine Nucléaire* 33 ; 2009, pages 425–439.
- (98) **B. Bresson, P. Tritz.** Des modalités toujours plus rapides et plus sensibles : sont-elles déjà prêtes pour l'imagerie moléculaire ?. *Médecine nucléaire* 30 ; 2009, pages 28-29.
- (99) **Jean-Noël Talbot, Khaldoun Kerrou, Nicolas Gault, Fabrice Gutman, Dany Grahek, Emmanuel Touboul, Michel Schlienger, Françoise Montravers.** La TEP dans les tumeurs malignes cérébrales. *Presse Med.* volume 35 ; 2006, pages 1347-1353.
- (100) **J.N. Talbot, D. Grahek, K. Kerrou, N. Younsi, V. de Beco, C. Colombet-Lamau, Y. Petegnief, N. Cailleux, F. Montravers.** La TEP au [18F]-fluoro-2-désoxy-glucose dans l'imagerie des cancers gynécologiques. *Gynécol Obstét* 29 ; 2001, pages : 775-798.
- (101) **V. de Beco, D. Le Bars, J.-M. Scherrmann.** Le fluor 18 en radiopharmacie. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 66 ; 2008 ; pages 60-65.

- (102) **Couturier O, Leost.F, Campone .M, Carlier T, Chatal JF, Hustinx R.** La 3'-désoxy-3'-[18F] fluoro-thymidine ([18F]-FLT) est-elle le prochain traceur utilisé en routine pour la TEP après le [18F]-FDG ? Bull Cancer 92 ; 2005, pages 789-798.
- (103) **L. Puybasset, M, Gosgnach, J.F. Baron, P. Coriat, P. Viars.** Intérêt de la scintigraphie myocardique au thallium-dipyridamole chez le coronarien en chirurgie non cardiaque. Annales françaises anesthésie-réanimation 12 ; 1993, pages 409-420.
- (104) Notice d'emploi de : Chlorure de thallium-201. MALLINCKRODT MEDICAL (France).
- (105) Notice d'emploi de générateurs de technétium (^{99m}Tc). ULTRA-TECHNEKOW (France).
- (106) Pharmacopée européenne- 5ème édition-version 5.0-Avril2006.
- (107) Monographie du produit : Métastron : chlorure de strontium (⁸⁹Sr). Amersham Health Inc. 2004
- (108) **P. Brice.** Utilisation thérapeutique des anticorps monoclonaux en hématologie. EMC-Hématologie 2, pages 276-285, 2005.
- (109) **André Pèlegri , Bruno Robert.** Les anticorps bispécifiques : quel avenir? Médecine/sciences 25 ; 2009, pages 1-6.
- (110) Arrêté du ministre de la santé n° 918-01 du 17 Chaabane 1412 (14 novembre 2000) fixant les cas d'exemption des autorisations et des déclarations.
- (111) Arrêté du ministre de la santé n° 919-01 du 17 Chaabane 1412 (14 novembre 2000) fixant les valeurs des facteurs de pondérations radiologique et tissulaire.
- (112) Arrêté du ministre de la santé n° 920-01 du 17 Chaabane 1412 (14 novembre 2000) fixant les limites de doses.
- (113) Arrêté du ministre de la santé n° 921-01 du 17 Chaabane 1412 (14 novembre 2000) portant les délimitations et signalisations particulières des zones contrôlées et surveillées.

- (114) Arrêté du ministre de la santé n° 922-01 du 17 Chaabane 1412 (14 novembre 2000) fixant les modalités d'utilisation des dosimétries.
- (115) Décret n° 2-97-30 du 25 Joumada II 1418 (28 Octobre 1997) pris pour l'application de la loi n° 005-71 du 21 chaabane 1391 (12 Octobre 1971) relative à la protection contre les rayonnements ionisants.
- (116) Décret n° 2-97-132 du 25 Joumada II 1418 (28 Octobre 1997) relatif à l'utilisation des rayonnements ionisants à des fins médicales ou dentaires.
- (117) Règlement de transport des matières radioactives collection sécurité n°6, AIEA.
- (118) Les bonnes pratiques de préparations : AFSSAPS 03/12/2007.
- (119) www.sante.gov.ma

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- 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 méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أحسب بالعلم العظم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيّاً لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

الأدوية الإشعاعية المستعملة للأغراض التشخيصية والعلاجية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم

من طرف

السيدة : أزغيتير مريم

المزداة في : 9 يوليوز 1986 الدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراة في الصيدلة

الكلمات الأساسية : الدواء الإشعاعي – النويدات المشعة – جاما مضان - التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني – العلاج الإشعاعي الداخلي الموجه - الوقاية الإشعاعية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد : علي بن عمر
أستاذ في الأمراض العصبية
السيد : عبد القادر لعتريس
أستاذ في الصيدلة الجالينوسية
السيد : عبد الرحمن دودوح
أستاذ في الطب الإشعاعي
السيدة : نوال شرقاوي
أستاذة مبرزة في الصيدلة الجالينوسية
السيد : إبراهيم زوبير
عضو مشرف