

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 18 octobre 2022 à 18h15  
Par Monsieur Mohammed MEJDEDDINE**

---

**Titre**

**La qualité des préparations radiopharmaceutiques  
marquées au technétium métastable**

---

**Membres du jury:**

**Président** : Dr. Youness KARROUT, Maître de Conférences, Pharmacien- HDR, Pharmacotechnie Industrielle, Faculté de pharmacie, Université de Lille.

**Directeur de thèse** : Dr. Youness KARROUT, Maître de Conférences, Pharmacien- HDR, Pharmacotechnie Industrielle, Faculté de pharmacie, Université de Lille.

**Assesseur(s)** : Dr. Mohamed SKIBA, Maître de Conférences, Pharmacien- HDR, Pharmacie Galénique, Faculté de pharmacie, Université de Rouen.

**Membre extérieur** : Dr. Monsieur Zakaria CHAKIB, Docteur en Pharmacie, La grande Pharmacie de Paris, Valenciennes

**Faculté de Pharmacie de Lille**  
**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**  
**03 20 96 40 40**  
**<https://pharmacie.univ-lille.fr>**

#### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Christel BEAUCOURT  
Olivier COLOT  
Kathleen O'CONNOR  
Jérôme FONCEL  
Marie-Dominique SAVINA

#### UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen  
Vice-Doyen Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoires-Partenariats  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen International et Communication  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Guillaume PENEL  
Éric BOULANGER  
Damien CUNY  
Sébastien D'HARANCY  
Hervé HUBERT  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Claire PINÇON  
Vincent SOBANSKI  
Dorian QUINZAIN

#### Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté  
Responsable des Services  
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE  
Benjamin BERTIN  
Stéphanie DELBAERE  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

**Professeurs des Universités (PU)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86

M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86

M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86

M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81



**Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

**Enseignant contractuel**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

## **Faculté de Pharmacie de Lille**

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille  
03 20 96 40 40  
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# Citation

« La vie est courte, la science est longue,  
L'occasion fugitive, le jugement difficile.  
Il faut non seulement faire soi-même ce qui convient,  
mais encore faire que le malade, les assistants  
et les choses extérieures y concourent. »



Hippocrate



## Dédicace

♥ *A mes chers parents* ♥

*Aucun remerciement ne saurait traduire les profonds sentiments d'affection, d'estime et de respect que je vous porte.*

*Sans votre amour, votre patience, votre compréhension et vos énormes sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation, je n'aurais pas pu arriver à ce jour, Merci de m'avoir soutenu tout au long de ces années, Je vous aime de tout mon cœur.*

# Remerciements

La réalisation de cette thèse a exigé beaucoup d'efforts et de dévotion personnelle tout au long des années que j'ai passées au sein de la Faculté de Pharmacie de Lille. Cependant, ceci n'aurait pas pu être possible sans l'aide et le soutien de certaines personnes que je tiens à remercier, chacun à son nom, du fond de mon cœur.

Tout d'abord, je ne pourrais pas commencer les remerciements sans parler de la personne qui a cru en moi, mon directeur de thèse, Monsieur Youness KARROUT. Je le remercie pour sa confiance, sa grande disponibilité et ses commentaires constructives et aussi d'avoir accepté d'assurer la présidence du jury de cette thèse.

Je tiens aussi à remercier Monsieur Zakaria CHAKIB, pour son ouverture d'esprit, ses remarques fructueuses et sa précieuse aide dans l'accomplissement de ce travail.

J'exprime également mes remerciements à Monsieur Mohamed SKIBA pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail, et je suis très reconnaissant envers lui d'avoir bien voulu faire partie de mon jury de thèse.

J'exprime également ma gratitude à Monsieur Jean-François LEGRAND *Radiopharmacien-Praticien hospitalier à Lille* qui m'a fait découvrir ce domaine de radiopharmacie si intéressant et passionnant, et Monsieur Emmanuel MALEK *Radiopharmacien-Praticien hospitalier à Valenciennes* pour les conseils avisés qui m'ont aidé à accomplir ce travail.

J'accorde une pensée particulière à toutes les personnes, que j'ai rencontrées durant mes stages et qui n'ont pas hésité à partager avec moi leurs expertises et leurs expériences.

Un grand merci à mes amis de la faculté de pharmacie pour leur soutien et leurs qualités humaines. Mes remerciements s'adressent également à tous le corps enseignant. Merci à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à l'aboutissement de ma formation théorique et pratique.

Je n'oublierais pas de remercier ma famille qui m'a soutenu pendant les moments difficiles et partagé mes joies et tristesses. En particulier, ma femme Jamila et mes enfants Yassine et Youness. Je remercie également mes sœurs : Fatiha, Sakina et Kawtar et mon frère Mustapha. Enfin, je remercie tous les membres de ma grande famille et mes proches ainsi que tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'aboutissement de ce travail de thèse.

## Table des matières

Liste des figures .....	16
Liste des tableaux .....	18
Liste des abréviations .....	19
Introduction générale .....	20
<b>Chapitre 1 La médecine nucléaire .....</b>	<b>25</b>
1.1. Introduction à la physique nucléaire .....	25
1.1.1. Notions théoriques .....	25
1.1.2. Production d'isotopes radioactifs .....	32
1.1.3. Notions de radiobiologie .....	38
1.2. Médecine nucléaire .....	40
1.2.1. Origine de la médecine nucléaire .....	40
1.2.2. Les applications médicales à visée diagnostique .....	41
1.2.3. Les applications médicales à visée thérapeutique .....	52
<b>Chapitre 2 Radiopharmacie et radiopharmaceutique .....</b>	<b>56</b>
2.1. Les médicaments radiopharmaceutiques .....	56
2.1.1. Le radiomarquage des médicaments radiopharmaceutiques .....	56
2.1.2. Les préparations radiopharmaceutiques .....	60
2.2. Législation radiopharmaceutique .....	61
2.2.1. Aspects réglementaires .....	61
2.2.2. Cadre juridique .....	62
2.3. Les mécanismes d'actions des médicaments radiopharmaceutiques .....	68
2.3.1. Notion de ciblage moléculaire .....	68
2.3.2. Exemple d'imagerie phénotypique .....	69
2.3.3. Exemple d'imagerie métabolique .....	69
2.4. Autres missions liées à la radiopharmacie .....	72
2.4.1. Pharmacovigilance .....	72
2.4.2. Matéiovigilance .....	75
2.4.3. Radiovigilance-radioprotection .....	77
2.4.4. Hygiène .....	78
2.4.5. Toxicologie .....	80
2.4.6. Pharmacocinétique .....	82
<b>Chapitre 3 Qualité des produits radioactifs .....</b>	<b>83</b>
3.1. Assurance de la qualité des radiopharmaceutiques et leur contrôle .....	83
3.1.1. Contrôles de qualités des radiopharmaceutiques .....	83
3.1.2. Les Contrôles pharmacotechniques .....	85

3.1.3.	Les contrôles biologiques.....	85
3.1.4.	Les Contrôles Physiques.....	87
3.1.5.	Les Contrôles chimiques.....	91
3.2.	Cas particulier des troussees marquées au Technétium-99m .....	98
3.2.1.	Description et présentation.....	98
3.2.2.	Contrôle de qualité .....	99
3.3.	Conduite à tenir en cas de non-conformité du contrôle de qualité du médicament radiopharmaceutique .....	102
<b>Chapitre 4</b>	<b>Sécurité de la radioactivité pharmaceutique .....</b>	<b>106</b>
4.1.	Principes et normes de la radioprotection.....	106
4.1.1.	Réglementation de la radioprotection.....	106
4.1.2.	Unités et grandeurs utilisées en radioprotection.....	107
4.2.	Risques d'exposition aux rayonnements ionisants .....	110
4.2.1.	Les modes d'exposition aux rayonnements ionisants .....	110
4.2.2.	Les effets sanitaires des rayonnements ionisants .....	113
4.2.3.	Mesures de protection contre les rayonnements ionisants.....	114
4.3.	Radioprotection en milieu médical .....	120
4.3.1.	Radioprotection des patients .....	120
4.3.2.	Radioprotection du personnel et du public .....	122
4.3.3.	Radioprotection de l'environnement.....	124
	<b>Conclusions et perspectives.....</b>	<b>127</b>
	<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>128</b>
	<b>Annexes .....</b>	<b>131</b>

## Liste des figures

Figure 1 : La structure de l'atome (source OMIRIS [3]) .....	26
Figure 2 : Courbe de décroissance radioactive [3] .....	27
Figure 3 : Décroissance radioactive de la famille de l'Uranium-238 [5].....	28
Figure 4 : Le diagramme de Segrè des nucléides (source : <a href="http://www.astrolabe-science.fr">www.astrolabe-science.fr</a> ) .....	30
Figure 5 : Désintégration radioactives par émissions de rayonnements [7] .....	30
Figure 6 : Principe du Cylotron [3] .....	32
Figure 7 : Le cyclotron RFT-30, un accélérateur de particules de l'Institut coréen de l'énergie atomique. Les techniciens nucléaires ont réussi à utiliser l'équipement pour produire du cuivre (Cu)-67 .....	33
Figure 8 : L'évolution de la section efficace en fonction de l'énergie des protons pour le Tellure-124 [3].....	34
Figure 9 : Différents procédés de fabrication des cibles [3].....	35
Figure 10 : Générateur du Technétium-99m dans le container de transport [10].....	37
Figure 11 : Principe de l'élution dans un générateur de Technicium-99m [3] .....	38
Figure 12: Evolution des dispositifs d'imagerie nucléaire (source : <a href="https://laradioactivite.com">https://laradioactivite.com</a> ) .....	41
Figure 13 : Tomoscintigraphie cérébrale de la circulation du flux sanguin cérébral (source A. Aurengo / Hôpital Pitié-Salpêtrière ).....	43
Figure 14 : Exemple de scintigraphie osseuse (source CHU Amiens).....	45
Figure 15 : Exemple de scintigraphie myocardique (sources CHU Avicenne).....	46
Figure 16 : TEP-scan montrant une tumeur cancéreuse dans la région du larynx (source IN2P3).....	48
Figure 17 : Exemple de Tomographie par émission de positons (TEP) (source IN2P3) .....	49
Figure 18 : Exemple d'examen TEP au FDG-18 (source DOE/BER) .....	51
Figure 19 : Gélule pour le traitement à l'Iode-131 (CHU Nantes).....	54
Figure 20 : Scintigraphie thyroïdienne à l'Iode-123 (source CHU Avicenne) .....	57
Figure 21 : Molécule de glucose marquée directement au Fluor-18 [3].....	57
Figure 22 : Scintigraphie rénale au Technetium-99m MAG [3].....	58
Figure 23 : Médicament radiopharmaceutique prêt à l'emploi (CHU Nantes).....	58
Figure 24 : Contenu d'une trousse pour préparations radiopharmaceutique (CHU Nantes).....	59
Figure 25 : Imagerie TEP avec un analogue de la somatostatine marqué au Gallium-68 [3] .....	69
Figure 26 : Fusion entre imagerie métabolique et anatomique d'une liaison tumorale [3] .....	70
Figure 27 : Spectre $\gamma$ pour l'Iode 131 .....	88
Figure 28 : Impuretés $^{99}\text{Mo}$ dans un éluat de pertechnétate de sodium. ....	90
Figure 29 : Chromatographie sur couche mince [40] .....	93
Figure 30 : Pénétration des rayonnements dans l'organisme par exposition externe (Source OMIRIS [3]).....	111



Figure 31 : Contamination interne des poumons par Inhalation (Source K.G.Gerber)	111
Figure 32 : Modèle représentant la « relation linéaire sans seuil » admise par la CIPR dans le cadre de la gestion du risque de développer un cancer en fonction de la dose efficace [3].	114
Figure 33 : Limites réglementaires de doses efficaces et de doses équivalents pour les travailleurs en France [43].	123
Figure 34 : Exemples de dosimètres électroniques et leur réponse [44]	124

## Liste des tableaux

Tableau 1: La différence principale entre la préparation magistrale et hospitalière .....	61
Tableau 2 : Radioéléments les plus fréquemment utilisés en médecine nucléaire .....	71
Tableau 3 : Interactions médicamenteuse avec les radiopharmaceutiques les plus fréquentes.....	74
Tableau 4 : Effet des différentes interactions sur l'organisme. ....	75
Tableau 5 : Détermination de la PRC du 99mTc-examétazime par deux systèmes chromatographiques .....	94
Tableau 6 : Méthode colorimétrique semi quantitative du dosage de l'aluminium .....	97
Tableau 7 : Premiers contrôles à pratiquer avant administration .....	99
Tableau 8 : Recherche par spectrométrie Gamma des impuretés radionucléidiques	100
Tableau 9 : les conditions de la méthode de chromatographie ascendante.....	101
Tableau 10 : La réaction réalisée pour l'évaluation de la concentration en aluminium .....	102
Tableau 11 : Facteurs de pondération pour les rayonnements retenus par la CIPR 60 .....	108
Tableau 12 : Facteurs de pondération tissulaire retenus par la CIPR 60 .....	109
Tableau 13 : Quelques exemples de radionucléides avec leurs périodes.....	112
Tableau 14 : Quelques exemples de radionucléides avec leur valeur de Kerma.....	116
Tableau 15 : Quelques valeurs du coefficient $\mu_{\ell}$ (en $\text{cm}^{-1}$ ) en fonction de l'énergie des photons.....	117
Tableau 16 : CDA et atténuation des faisceaux de photons .....	118
Tableau 17 : $C_{10A}$ et atténuation des faisceaux de photons.....	118
Tableau 18 : Limites de dose annuelles du public .....	122
Tableau 19 : Limites annuelles de dose pour les travailleurs de catégorie A et B.....	123
Tableau 20 : Exemples de type de déchets .....	125

# Liste des abréviations

- ❖ **Affsaps** : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Devenue ANSM depuis 2018)
- ❖ **AIEA** : Agence Internationale de l'Energie Atomique
- ❖ **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- ❖ **ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- ❖ **AS** : Activité Spécifique
- ❖ **ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation
- ❖ **ASN** : Autorité de Sûreté Nucléaire
- ❖ **Bq** : Becquerel
- ❖ **BPP** : Bonnes Pratiques de Préparation
- ❖ **BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication
- ❖ **CCM** : Chromatographie sur Couche Mince
- ❖ **CIRP** : ou **ICRP** : international commission on radiological protection
- ❖ **CLHP** : Chromatographie Liquide Haute Performance
- ❖ **CSP** : Code de la Santé Publique
- ❖ **DASRI** : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux
- ❖ **DCI** : Dénomination Commune Internationale
- ❖ **DM** : Dispositifs Médicaux
- ❖ **IRSN** : Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire
- ❖ **HAS** : Haute Autorité de Santé
- ❖ **MDS** : Médicament Dérivés de Sang
- ❖ **MRP** : Médicament RadioPharmaceutique
- ❖ **PRC** : Pureté RadioChimique
- ❖ **PRP** : Préparation RadioPharmaceutique
- ❖ **PUI** : Pharmacie à Usage Intérieur
- ❖ **RCP** : la réunion de concertation pluridisciplinaire
- ❖ **Rf** : Rapport frontal en chromatographie
- ❖ **RI** : rayonnements ionisants
- ❖ **TDM** : Tomodensitomètre
- ❖ **TEMP** : Tomographie par Emission Monophotonique
- ❖ **TEP** : Tomographie par Emission de Positron
- ❖ **ZAC** : Zone d'Atmosphère Contrôlée

# Introduction générale

La **radiopharmacie** est une spécialité de la pharmacie qui est en lien étroit avec la médecine nucléaire. Le terme « Radiopharmacie » désigne l'ensemble des moyens humains et matériels requis à la préparation de médicaments radiopharmaceutiques (**MRP**) utilisés en médecine nucléaire.

Le **radiopharmacien** est un pharmacien spécialisé en radiopharmacie, ses responsabilités sont élargies et incluent toute activité inhérente au circuit de fabrication ou de préparation de médicaments radiopharmaceutiques. Ces derniers sont prescrits par des médecins spécialisés en médecine nucléaire. Par contre, Il revient au radiopharmacien la validation des ordonnances, la préparation et la dispensation de ces médicaments, ainsi que de s'assurer de leur qualité. La manipulation des médicaments radiopharmaceutiques peut être effectuée par les préparateurs en pharmacie hospitalière ou les infirmiers en médecine nucléaire.

**Un médicament radiopharmaceutique (MRP)** ou tout simplement un **radiopharmaceutique** est un produit pharmaceutique et radioactif en même temps, c'est pour cela qu'il est régi par une double réglementation, celle de médicament et celle d'une source radioactive. Il est habituellement utilisé en imagerie médicale pour des fins de diagnostic mais aussi en thérapie ciblée de certaines tumeurs.

Un **radiopharmaceutique** est constitué généralement de deux éléments :

- 1- Vecteur : une substance non radioactive qui lui confère la capacité de fixation ou d'affinité avec un organe ou un tissu cible afin de révéler son action physiologique.
- 2- Marqueur : un isotope radioactif (radionucléide ou radio-isotopes) détectable à l'aide de dispositifs telles que les gamma-caméras ou la tomographie d'émission monophotonique (TEMP), et qui assure l'émission radioactive.

Il existe des radiopharmaceutiques dans lesquelles le radionucléide lui-même agit à la fois comme vecteur et comme élément radioactif, comme dans le cas de l'iode <sup>131</sup>I car l'atome lui-même a une concordance avec l'organe cible.

## **Contexte d'utilisation des médicaments radiopharmaceutiques**

L'utilisation des MRP est uniquement justifiable si un bénéfice beaucoup plus important est prévu par rapport au risque associé à l'utilisation d'un traceur radioactif, à l'instar de l'utilisation d'autres médicaments conventionnels, la balance bénéfice-risque doit être compensée. Pour cela, le produit radiopharmaceutique doit se conformer à certain nombre de caractéristiques :

- L'inertie métabolique : les médicaments classiques ont généralement une activité pharmacologique en soi, alors que les produits radiopharmaceutiques visent à rendre la molécule inerte et à se lier à l'organe cible. Une fois qu'il s'est accumulé dans l'organe cible, il peut participer à son métabolisme et révéler des informations fonctionnelles de l'organe.
- Affinité pour l'organe ou le système à étudier : c'est l'aspect le plus important à déterminer dans le choix de la molécule à marquer. Le meilleur test diagnostique ou traitement est obtenu si la captation du produit radiopharmaceutique est maximale dans la zone à étudier, et minimale ou nulle dans les structures juxtaposées.
- Demi-vie courte : ce type de médicament doit avoir une demi-vie courte, mais suffisante pour réaliser l'étude complète. Cela permet d'éviter une longue irradiation du patient. Cette caractéristique peut être obtenue grâce à l'utilisation de radionucléides obtenus à partir de générateurs. Un générateur est un système qui permet d'obtenir un radionucléide à demi-vie courte (radionucléide fils) à partir de la désintégration d'un autre radionucléide à demi-vie plus longue (radionucléide père).
- Disponibilité facile et rapport coût-efficacité : pour pouvoir compter sur l'utilisation de ces médicaments, il faut qu'ils soient facilement disponibles, mais en gardant toujours à l'esprit qu'ils sont des médicaments qui nécessitent une préparation préalable. Ces médicaments doivent également avoir un prix abordable, afin que leur utilisation soit rentable par rapport aux autres possibilités diagnostiques ou thérapeutiques.
- Émission radioactive contrôlée : les produits radiopharmaceutiques sont composés d'un élément qui émet un rayonnement, il est donc très important que la dose absorbée par le patient de ce rayonnement soit adéquate.

## **Forme d'administration**

Les MRP sont majoritairement administrés par voie parentérale. Ils peuvent se présenter soit sous forme d'une spécialité radiopharmaceutique prête à l'emploi, fabriquée par l'industrie pharmaceutique, soit sous forme d'une préparation radiopharmaceutique (PRP) réalisée dans la radiopharmacie.

Par contre, et comme tout autre médicament, les produits radiopharmaceutiques peuvent se présenter sous plusieurs formes :

1. Liquides, qu'il s'agisse de solutions ou de suspensions pour l'administration parentérale.
2. Sous forme solide, on utilise actuellement des gélules, dans lesquelles l'activité réactive est contenue. Cela réduit le risque de contamination ou de dispersion

lors de la manipulation. La grande majorité d'entre eux sont équipés d'un dispositif d'administration spécial afin de minimiser le contact direct avec la capsule.

3. Gaz et aérosols pour l'administration par inhalation. Dans ce type d'administration, les produits radiopharmaceutiques sont utilisés sous forme de suspensions de particules solides ou liquides très fines dans un gaz.

### **Les applications médicales des radiopharmaceutiques**

La médecine nucléaire en général et les médicaments radiopharmaceutiques en particulier ont su s'approprier et utiliser les innovations technologiques faisant de l'imagerie nucléaire un élément incontournable dans le diagnostic et le suivi de nombreuses pathologies.

Les développements des médicaments radiopharmaceutiques à visée diagnostique repose sur une connaissance fine d'ordre moléculaire de la pathologie ou l'organe dont on veut faire une image, d'une connaissance approfondie de la radiochimie pour pouvoir utiliser des vecteurs de plus en plus spécifiques des phénomènes biologiques à étudier, et d'isotopes radioactifs dont les propriétés physiques sont particulièrement adaptés aux vecteurs qui les transportent et adaptés aussi aux techniques de détection.

Les médicaments radiopharmaceutiques permettent aujourd'hui de mieux appréhender les modifications moléculaires de certaines pathologies notamment cancéreuses. Cette information diagnostique apportée par les médicaments radiopharmaceutiques permet une connaissance intime de la maladie et constitue aujourd'hui l'une des voies les plus prometteuses vers la thérapie ciblée et personnalisée des cancers.

### **L'importance de la qualité et de la radioprotection des radiopharmaceutiques**

Comme mentionné précédemment, la durée de vie des médicaments radiopharmaceutiques est très courte, ce qui signifie qu'ils peuvent perdre leur qualité et leur efficacité rapidement. Il est donc tout à fait raisonnable qu'ils soient soumis à des exigences de contrôle de qualité plus importantes par rapport aux autres médicaments. En plus, pour les préparations radiopharmaceutiques à partir de matières premières, les contrôles sont beaucoup plus stricts. L'objectif de ces contrôles est de s'assurer que le comportement du produit radiopharmaceutique sera conforme à ce qui est attendu et que le bénéfice requis sera obtenu.

Cependant, l'utilisation des MRP porte un risque, pour les personnels dans le milieu médical comme pour les patients, ou même pour le public et l'environnement, c'est pour cela que le législateur a mis en place un ensemble de mesures de précautions, appelés la radioprotection, afin de protéger l'homme et l'environnement contre les effets néfastes des rayonnements ionisants.

Le principe de précaution « ALARA : As Low As Reasonably Achievable » en anglais, signifie en français « aussi basse que raisonnablement possible », est applicable aux risques d'exposition aux rayonnements ionisants. De ce principe général, il y a trois grands principes qui en découlent :

- **La justification** : L'utilisation des sources de rayonnements ionisants est conditionnée par l'absence des autres alternatives. Ainsi, le médecin doit faire le compromis entre le bénéfice et le risque, et ne prescrits un examen radiologique que si le bénéfice est bien supérieur au risque.
- **L'optimisation** : l'exposition à ces rayonnements doit être au niveau le plus faible possible.
- **La limitation** : Des limites annuelles d'exposition sont exigées afin de prévenir l'apparition des effets stochastiques. Chaque pays définit ses limites réglementaires en fonction des recommandations de la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR).

### **Le plan de la thèse**

Cette thèse s'intéresse à l'importance de la sécurisation du circuit des préparations radiopharmaceutiques au sein de la radiopharmacie, et surtout à l'étape du contrôle qualité. L'étude portera en particulier sur le contrôle qualité des préparations radiopharmaceutiques marquées au technétium métastable qui sont les plus fréquemment utilisées en médecine nucléaire. Ce mémoire de thèse est élaboré, à partir de mes constats et de mes connaissances acquises tout en long de mes stages effectués au centre hospitalier Roger Salengro à Lille; et au centre hospitalier de Valenciennes, sans oublier les différents ouvrages bibliographiques que j'ai consulté afin de consolider mon expérience et enrichir ce document.

Cette thèse s'articulera ainsi en quatre chapitres :

- Le premier chapitre est consacré à une courte introduction à la physique nucléaire et à la médecine nucléaire. L'accent sera mis sur l'utilisation des médicaments radiopharmaceutiques en médecine nucléaire pour des applications diagnostiques et thérapeutiques.
- L'objectif du second chapitre est de définir les missions radiopharmaceutiques. La première partie sera consacrée à la définition des médicaments et des préparations radiopharmaceutiques, leur cadre juridique et leurs mécanismes d'actions. Dans la seconde partie, sera détaillé les autres missions liées à la radiopharmacie comme la pharmacovigilance, l'hygiène,...
- Le troisième chapitre explore les différents contrôles effectués pour s'assurer de la qualité des radiopharmaceutiques. Une attention particulière sera portée au contrôle qualité des troussees marquées au technétium métastable. La

conduite à tenir en cas de contrôle de qualité non conforme est abordée en dernière partie de ce chapitre

- Le dernier chapitre présente les principes et normes de la radioprotection. En particulier, les mesures de protections contre les rayonnements ionisants en milieu médical pour le personnel, les patients, le public et l'environnement.



# Chapitre 1

## La médecine nucléaire

### 1.1. Introduction à la physique nucléaire

#### 1.1.1. Notions théoriques

##### La structure de l'atome

Depuis la nuit des temps, l'homme s'est posé des questions sur le monde qui l'entoure et la manière dont il était constitué. Les grecs anciens ont ainsi considéré que la matière est composée d'éléments indivisibles ou insécables « les atomes ». Comme le nom indique, un atome en langue grecque, ne peut être coupé et correspond de ce fait à la plus petite partie possible de la matière. Cette conception de la matière, bien qu'apparue plutôt, ne s'est imposée qu'à partir du 19<sup>ième</sup> siècle avec le début de la chimie moderne puis de la physique moderne qui a amené à la découverte de la structure atomique et les particules élémentaires du noyau qu'on appelle les quarks.

La matière se compose d'atomes dont la taille est de l'ordre de  $10^{-10}$  m. Chaque atome est électriquement neutre, bien que composé de charges positives et négatives. La matière est distribuée de manière hétérogène dans l'atome. Elle est principalement concentrée dans son centre, appelé le noyau, de taille de l'ordre de  $10^{-14}$  m et de charge positive. Un ensemble de charges négatives, appelés des électrons, gravitent autour du noyau. Ainsi, la matière est composée majoritairement d'espaces vides. Le noyau est composé de deux types de particules, les protons et les neutrons de même masse beaucoup plus grande que celle des électrons. Le nombre total des protons et des neutrons permet de caractériser la masse d'un noyau. Ce nombre est appelé le nombre de masse ou le nombre des nucléons et est noté A. Seule la charge électrique différencie les protons et les neutrons (Erreur ! Source du renvoi introuvable.).

Ainsi, le proton a une charge électrique positive égale à  $1,6 \times 10^{-19}$  C, tandis que le neutron n'est pas chargé. L'atome étant neutre, il y aura le même nombre d'électrons que de protons dans un atome. En plus, les propriétés chimiques des atomes sont gouvernées par les protons. On utilisera le nombre de protons, qu'on appelle le nombre atomique qu'on notera Z pour caractériser un élément chimique. Tous les atomes ayant le même numéro atomique, c.à.d. le même nombre de protons, auront les mêmes propriétés chimiques. En modifiant le nombre des neutrons dans le noyau, on modifiera l'atome mais celui-ci concernera les mêmes propriétés chimiques. On a pu jusqu'à aujourd'hui identifier dans la nature ou créer en laboratoire 118 éléments différents, pouvant pour chacun entre eux comporter un nombre variable de neutrons

et les travaux se poursuivent pour fabriquer des éléments de plus en plus lourds [1]. Pour un élément chimique donné, et donc pour un nombre de protons donné, la variation du nombre des neutrons est à la base de la définition d'isotope. Les isotopes se définissent donc comme l'ensemble des noyaux présentant le même nombre des protons, donc le même élément chimique, et un nombre de neutrons différent [2].

La physique nucléaire est la discipline qui consiste à modifier la structure des noyaux. Les nucléons ne sont pas les constituants élémentaires de la matière. Des expériences ont été réalisées en physique des particules ont montré que ceux ci étaient composés de quarks. Il existe six sortes de quarks avec les leptons auxquels appartiennent les électrons, ils forment les constituants élémentaires de la matière et sont l'objet de nombreuses études en physique des particules.

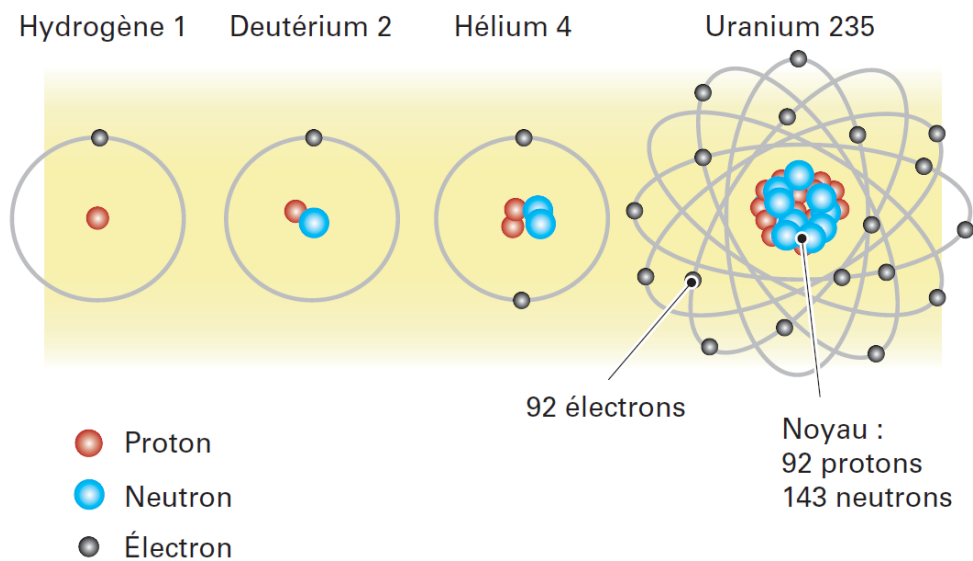


Figure 1 : La structure de l'atome (source OMIRIS [3])

## La radioactivité

La radioactivité est un mécanisme naturel qui est lié à la composition des noyaux. Le groupement des nucléons peut aboutir à des ensembles qui sont pérennes dans le temps, appelés noyaux stables. A contrario, la plupart des agencements qui sont formés sont instables dans le temps car ils présentent un excès d'énergie, on dit aussi qu'ils sont radioactifs. Un noyau radioactif va se transformer au cours du temps, en perdant son excès d'énergie, de manière à arriver à une configuration stable en émettant des radiations par un processus nucléaire. On caractérisera un noyau radioactif par le temps qu'il met pour passer d'un noyau instable à un autre noyau qui peut être stable ou un peu moins instable. Pour cela, on définit plusieurs grandeurs.

On définit l'activité comme le nombre de désintégration par seconde, c.à.d. le nombre des noyaux qui ont disparus en une seconde. Son unité est le Becquerel (Bq) en hommage au physicien français Henri Becquerel qui a découvert le phénomène de la radioactivité à la fin du 19<sup>ième</sup> siècle. Cette grandeur est intéressante car elle peut être mesurée par l'intermédiaire de la détection des radiations émises lors des phénomènes de désintégration radioactive (Erreur ! Argument de commutateur inconnu.). Lorsqu'on trace l'évolution d'un isotope radioactif au cours du temps, on met en

évidence un comportement exponentiel décroissant qui indique que la population radioactive des noyaux diminue avec le temps. La vitesse de cette diminution est caractérisée par la période radioactive du noyau c.à.d. le temps au bout duquel la moitié de l'activité a disparu, on appelle cette grandeur la demi-vie [4]. Plus la période est petite, plus la radioactivité va disparaître rapidement et inversement. Pour être utilisé dans la médecine nucléaire, un noyau radioactif doit avoir une période radioactive, ni trop courte car il faut pouvoir le produire et l'utiliser dans de bonnes conditions, ni trop longue pour limiter la dose reçue par le patient.

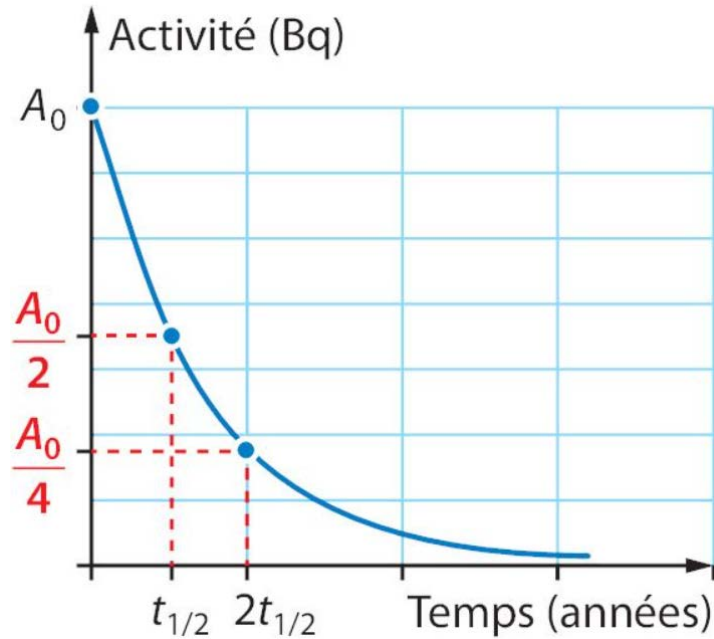


Figure 2 : Courbe de décroissance radioactive [3]

La radioactivité étant un phénomène naturel, on retrouve plusieurs isotopes radioactifs dans la nature. On distingue deux sources de productions. D'un côté, on retrouve les noyaux radioactifs dont la période radioactive est longue de l'ordre de milliards d'années. Ils n'ont pas eu le temps de totalement disparaître après leur création initiale. On retrouve ainsi, le Potassium-40 qui représente 0,0112% du Potassium naturel et qui est présent dans les eaux et dans de nombreux produits alimentaires ou industriels. Certains de ces noyaux, comme par exemple l'Uranium-238, produisent lors de leur décroissance radioactive des noyaux qui sont eux-mêmes radioactifs et ainsi de suite jusqu'à ce que ces décroissances successives forment un noyau stable. On a alors une chaîne de décroissance radioactive qui constitue une famille radioactive avec d'autres chaînes du même type.

La Figure 3 représente la chaîne de décroissance radioactive de l'Uranium-238 dans laquelle une dizaine de noyaux radioactifs sont créés. Même si la période radioactive d'un noyau est courte, il y a en permanence la création de nouveaux noyaux. Un équilibre est alors atteint du fait que tous ces éléments sont présents et le seront tant que l'Uranium-238 sera présent. Il est important de noter que ces différents éléments ont des propriétés chimiques différentes. Ainsi, le Radon-222 est sous forme gazeuse. Il peut représenter un problème car il sera beaucoup plus mobile que ses pères et

pourra potentiellement s'accumuler dans les lieux de vie. C'est une problématique actuelle de santé publique.

L'autre mécanisme de production naturelle des noyaux radioactifs est lié aux bombardements permanents que subie la terre par les rayonnements cosmiques. Ce rayonnement est composé de particules de toute nature et énergie dont certaines ont des énergies suffisantes pour induire des réactions nucléaires dans l'atmosphère. Ces interactions vont produire de nombreux isotopes radioactifs mais seuls ceux ayant une période suffisamment longue sont potentiellement utilisables. On appelle les isotopes produits selon ce mécanisme les isotopes radioactifs cosmo-géniques. On peut citer, comme exemple, le Carbone-14 qui est utilisé pour la datation historique. Ces éléments de part leur période radioactive et leur propriété chimique vont se retrouver dans la chaîne alimentaire et dans la nature. Cela va participer à l'irradiation naturelle que nous subissons en permanence.

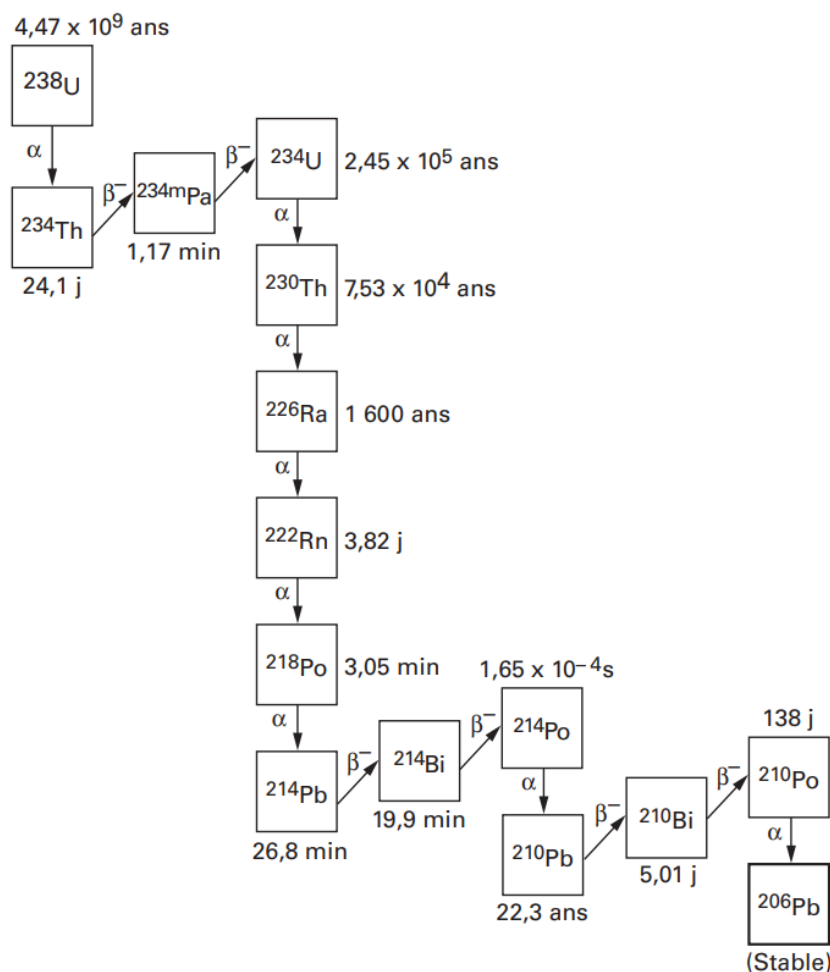


Figure 3 : Décroissance radioactive de la famille de l'Uranium-238 [5]

Il est aussi possible de produire des isotopes radioactifs de manière artificielle. Pour cela, il faut bombarder des noyaux stables avec des projectiles suffisamment énergétiques pour arriver à une réaction nucléaire. La production artificielle des isotopes radioactifs peut se faire en utilisant les réacteurs nucléaires de recherche dont les caractéristiques sont très différentes des réacteurs nucléaires de production d'électricité. Dans ce cas, les projectiles sont des neutrons. On peut aussi utiliser les

accélérateurs, dans ce cas les projectiles sont des particules chargées comme par exemple les protons. On peut également utiliser le principe de la filiation si on réussit à isoler les isotopes pères qui ont une période radioactive longue. C'est le principe du générateur qui peut être mis en place dans quelques cas.

### **Les types d'émissions de désintégration radioactive**

On dénombre jusqu'à présent un peu moins de 300 isotopes stables représentés en rouge sur la [Figure 4](#). Actuellement, les physiciens nucléaires ont observé et inventorié un peu plus de 3800 noyaux atomiques différents. Ces noyaux atomiques représentent une combinaison particulière entre le nombre de protons et le nombre de neutrons, et la grande majorité des noyaux atomiques connus aujourd'hui sont radioactifs.

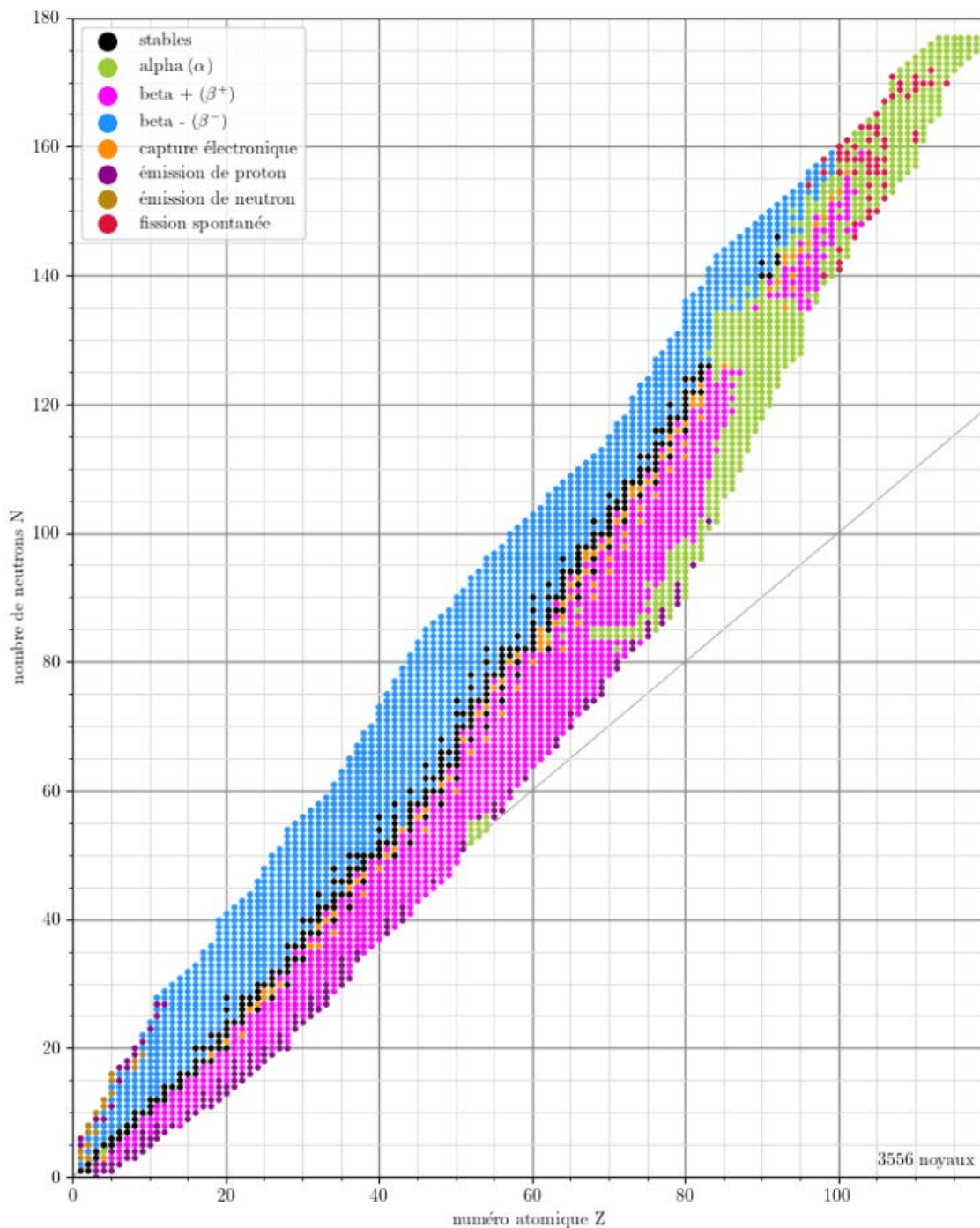


Figure 4 : Le diagramme de Segrè des nucléides (source : [www.astrolabe-science.fr](http://www.astrolabe-science.fr))

Si on représente en 3D ces 3800 noyaux atomiques en tenant compte de leur nombre de protons et de neutrons, et l'énergie nucléaire assurant la cohésion des noyaux, on obtient une courbe au sein de laquelle, les isotopes stables ont l'énergie potentielle la plus basse. Ce sont des isotopes non radioactifs et se situent dans ce qu'on appelle la vallée de la stabilité. Les isotopes qui ne représentent pas cette stabilité, sont radioactifs car ils présentent un excès d'énergie et vont devoir la perdre en transformant leurs noyaux. La façon comment les isotopes radioactifs vont perdre leur excès d'énergie, en se désintégrant, va être à l'origine des différents types d'émissions spontanées radioactives observables.

Le diagramme (N-Z) de la Figure 4 représente le nombre de neutrons N en fonction du nombre de protons Z. Il est appelé le diagramme de Segrè du nom du physicien Emilio Segrè qui a découvert le technétium, premier élément artificiel, en 1936. Ce diagramme permet de visualiser les isotopes stables et instables. Le type de désintégration que subissent les noyaux instables dépend de leur position par rapport à la vallée de stabilité.

A ce stade, on distingue principalement cinq mécanismes différents d'émissions radioactives (Figure 5). Parmi ces mécanismes, le choix d'isotope radioactif intéressant en médecine radioactive se basera sur les propriétés physiques des différents types d'émissions [6].

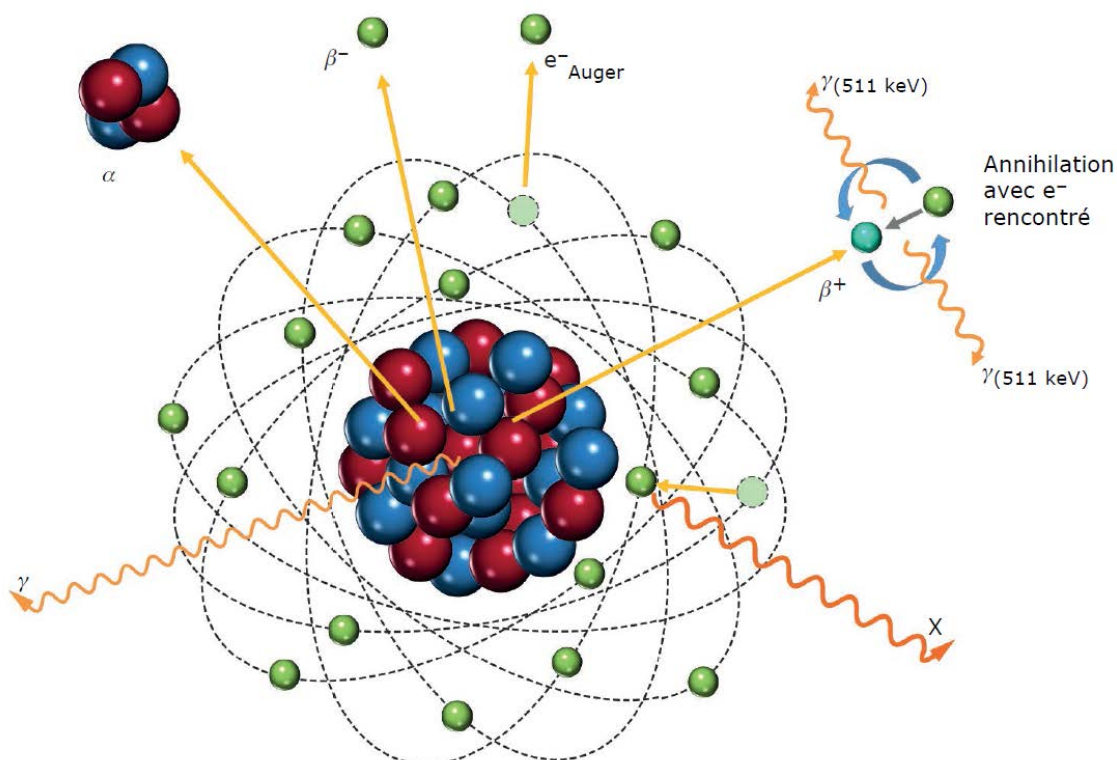


Figure 5 : Désintégration radioactives par émissions de rayonnements [7]

### ***Emission de particules $\alpha$***

Les noyaux les plus lourds qui ont un nombre de protons et de neutrons important, vont perdre et émettre de manière spontanée, des particules composées de deux protons et deux neutrons. Ces noyaux qui présentent deux protons et par conséquent un noyau d'hélium. Ce type d'émission radioactive a été la première découverte et fut baptisée les particules  $\alpha$  par les pionniers de la physique nucléaire.

Les particules  $\alpha$ , qui sont des noyaux d'hélium, peuvent être émises, par exemple, par le Bismuth-213, le Radium-223 ou l'Astate-211. Ces particules déposent une très forte énergie sur un très faible parcours dans la matière. Ce dépôt d'énergie aura pour conséquence la destruction de cellules vivantes et donc une utilisation des particules  $\alpha$  en thérapie anticancéreuse.

### ***Emission de particules $\beta^-$***

Certains noyaux présentent un excès de neutrons et vont subir un réarrangement subatomique où un neutron se transforme en proton, on observe alors l'émission d'une particule  $\beta^-$ .

Les particules  $\beta^-$  peuvent être émises par l'Iode-131, l'Yttrium 90 ou le Lutetium 177. Ces particules qui sont des électrons originaires du noyau, déposent comme les particules  $\alpha$ , une forte énergie sur une distance relativement courte. Les indications cliniques pour ce type d'émissions radioactives sont également orientées vers la thérapie anticancéreuse.

### ***Phénomène de capture électronique***

D'autres noyaux ont, à l'inverse, un excès de protons et vont également subir de façon spontanée un réarrangement subatomique au cours duquel un électron atomique peut être absorbé par le noyau. Ce mécanisme est appelé phénomène de capture électronique).

Le phénomène de capture électronique, que l'on rencontre dans les isotopes radioactifs comme le Thallium-201, conduit notamment par réarrangement du comptage électronique de l'atome à l'émission des rayons X dont le dépôt d'énergie dans la matière est très faible. Les rayons X peuvent alors sortir du corps humain et être détectée par une caméra spécifique. Ce mécanisme radioactif conduit à l'utilisation de ces isotopes en imagerie.

### ***Emission de particules $\beta^+$***

Un autre mécanisme compétitif où un proton se transforme en neutron pour les noyaux qui ont un excès de protons et qui subissent spontanément un réarrangement subatomique. Ce mécanisme aboutit à l'émission d'une particule  $\beta^+$  nommée positon. L'émission des positons qui sont les particules  $\beta^+$ , observé pour les isotopes comme le Fluor-18 ou le Gallium-68, conduit après interaction avec la matière à la formation de deux photons de haute énergie qui sortent facilement du corps humain et pour être détecté en imagerie par une caméra spécifique nommé caméra TEP (Tomographie d'Emissions de Positons).

### ***Emission de rayons $\gamma$***

Enfin, certains noyaux vont éliminer l'excès d'énergie potentielle par l'émission d'un rayonnement électromagnétique. Il s'agit en réalité des photons nettement plus énergétiques que ceux constituant la lumière visible, nommée émission des rayons  $\gamma$ .

L'émission de rayonnement  $\gamma$  par des isotopes radioactifs comme le Technétium 99 métastable, interagît peu avec la matière et peut être par conséquent utilisée dans l'imagerie médicale et être détectée par une caméra spécifique nommée gamma-caméra.

En conclusion, si le type d'émissions radioactives est important dans le choix d'isotope radioactif d'intérêt médical. Ce choix reposerait également sur d'autres paramètres physiques comme la demi vie mais aussi de l'énergie de l'émission radioactive. A ces critères purement physiques s'ajoutent des critères chimiques nécessaires à la conception des médicaments radiopharmaceutiques et des critères logistiques qui prendront en compte la complexité de productions et le coût d'approvisionnement en isotopes radioactifs.

### 1.1.2. Production d'isotopes radioactifs

#### Production en cyclotron

Pour produire de manière artificielle un isotope radioactif, il faut une réaction nucléaire entre un projectile (particules) et une cible judicieusement choisie. Pour agir sur une particule, on peut utiliser un champ électrique ou un champ magnétique mais il est indispensable que la particule soit chargée. Le champ électrique permet de modifier la vitesse de la particule et ainsi l'accélérer. Le champ magnétique permet de changer la trajectoire de la particule sans changer sa vitesse.

Un cyclotron est un accélérateur circulaire qui combine des zones avec un champ électrique et des zones avec un champ magnétique. Grâce au champ magnétique, on fait tourner la particule et la force à repasser dans la zone accélératrice du champ électrique (Figure 6). Ainsi, à chaque tour, la particule subit une augmentation de sa vitesse et plus elle fait de tours plus sa vitesse augmente. En général, il est préférable de raisonner en terme énergie. (L'électronvolt est utilisé comme unité d'énergie qui correspond à l'énergie cinétique acquise par un électron soumis à une différence de potentiel d'un volt.) Lorsque la particule arrive à l'énergie voulue, on la fait sortir et on la dirige vers la cible. Pour ces opérations, on utilise toujours des champs électriques et des champs magnétiques. Quand l'énergie de la particule augmente à chaque tour et que le champ magnétique est constant dans la zone où il est présent, la trajectoire de la particule a une forme spirale.

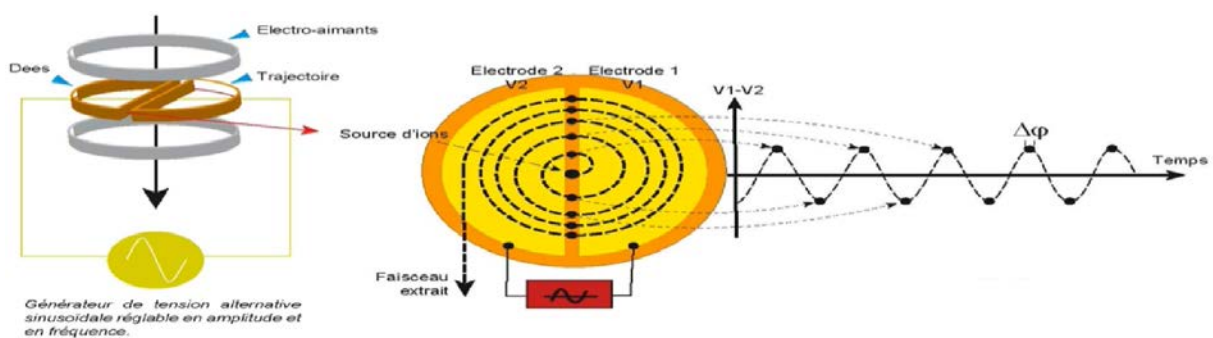


Figure 6 : Principe du Cyclotron [3]



Grâce au cyclotron on peut accélérer des projectiles ou particules à de grandes énergies (Figure 7). Cependant cela n'est possible que si les particules sont chargées et on ne pourra pas utiliser un cyclotron pour accélérer des neutrons, c'est la raison pour laquelle on va être amené à utiliser un autre dispositif qui est le réacteur à neutrons. Pour un champ magnétique donné, la vitesse la plus grande qu'on peut atteindre est directement liée à la taille de l'accélérateur. Plus on veut une vitesse importante, plus il faut que le rayon de l'accélérateur soit grand. Alors, il peut être nécessaire de posséder plusieurs accélérateurs adaptés aux différents besoins, notamment, lorsqu'il s'agit d'optimiser les coûts de production et ainsi réduire le prix des isotopes radioactifs produits [8].



**Figure 7 : Le cyclotron RFT-30, un accélérateur de particules de l'Institut coréen de l'énergie atomique. Les techniciens nucléaires ont réussi à utiliser l'équipement pour produire du cuivre (Cu)-67**

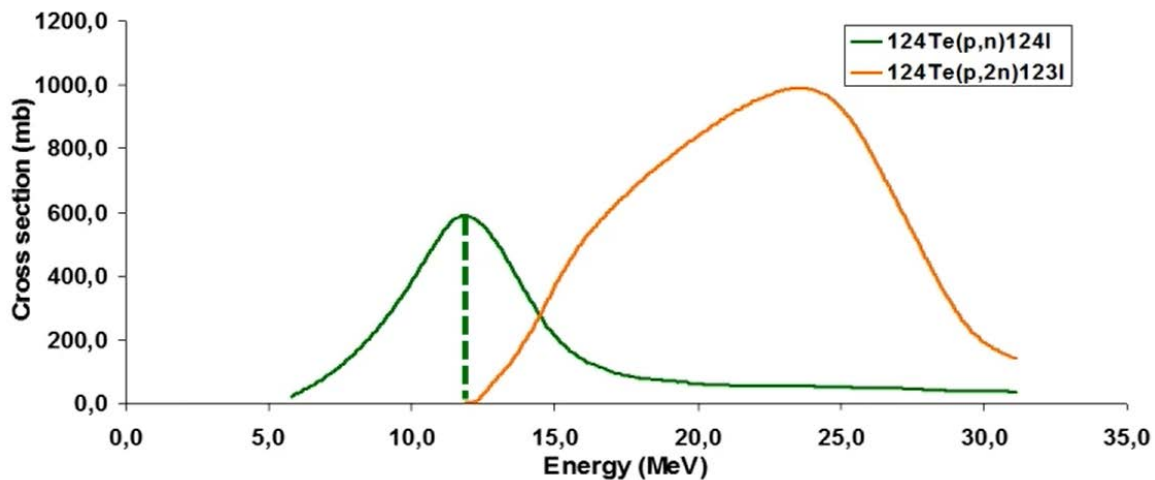
Ainsi, l'activité produite lors de l'irradiation d'une cible par un vaisseau de particule va dépendre de plusieurs facteurs qui sont présentés dans la formule suivante :

$$A(t) = \sigma(E) \cdot N_{cible} \cdot \phi_{proj} \cdot (1 - e^{-\lambda t})$$

Où  $\sigma$  est la section efficace qui représente la probabilité que la réaction nucléaire ait lieu (son unité est le barn),  $N$  est le nombre des noyaux contenus dans la cible,  $\phi$  est le nombre de particules utilisées pour bombarder la cible et où  $1 - e^{-\lambda t}$  est un paramètre qui dépend du temps d'irradiation, appelé décroissance radioactive.

Ce dernier paramètre influence l'activité de manière subtile car les éléments produits sont éphémères et radioactifs et vont disparaître au bout d'un certain temps. Il y a donc un optimum à trouver puisque, plus on bombarde la cible, plus on produit des noyaux radioactifs et en même temps, plus le temps passe, plus nombreux sont les noyaux radioactifs qui vont disparaître. Dans la suite, on va regarder l'effet de chacun de ces paramètres de manière plus détaillée afin d'optimiser la production.

La probabilité d'interaction entre le vaisseau des particules et la cible est une grandeur qui dépend de l'énergie des particules. Prenons l'exemple du Tellure-124 bombardé par un vaisseau de protons. La Figure 8 représente l'évolution de la section efficace en fonction de l'énergie des protons. On constate que la courbe verte, qui correspond à la production de l'Iode-124, passe par un maximum pour une énergie de 12,5 MeV. Ce sont donc des protons qui ont cette énergie qui sont utilisés pour produire efficacement l'Iode-124 à partir d'une cible de Tellure-124. En utilisant des protons d'énergie supérieure à 13 MeV et la même cible de Tellure-124, on peut produire de l'Iode-123 dont l'optimum de production se situe autour de 24 MeV (Voir la courbe orange de la Figure 8).



**Figure 8 : L'évolution de la section efficace en fonction de l'énergie des protons pour le Tellure-124 [3]**

Pour les applications médicales, il est important d'avoir un isotope radioactif le plus pur possible en évitant la production d'autres isotopes radioactifs qui sont identifiés comme des contaminants. Certains contaminants peuvent être éliminés ultérieurement en mettant en place une phase d'extraction chimique mais d'autres ne pourront pas être retirés. Il est donc important de minimiser leur production dès le départ et cela peut se faire en choisissant judicieusement l'énergie des particules qu'on utilise et le couple proton-cible. Dans notre cas, pour avoir de l'Iode-124 le plus pur, on évitera d'utiliser une énergie des protons supérieure à 12,5 MeV. On maximise, ainsi, la production de l'Iode-124 et on minimise la présence des contaminants radioactifs.

Pour augmenter la production, on peut aussi modifier la composition de la cible de manière à utiliser une forme chimique et un composé qui contient le plus possible d'éléments cible souhaités. On peut dans le cas où plusieurs isotopes stables existent, utiliser les cibles enrichies en un isotope donné.

Quelques exemples de cibles solides, qui sont utilisées dans la production de différents isotopes radioactifs, sont donnés dans la Figure 9. Ces cibles ont des formes diverses en fonction du matériau utilisé et elles sont fabriquées en utilisant des procédés différents.

Le premier exemple est une cible de Chlorure de rubidium obtenue par compactage sous haute pression de poudre de RbCl. Le deuxième exemple est une cible de Nickel-64 enrichie à 99,3%. En effet, le Nickel-64 n'est présent qu'à environ 2% dans le nickel naturel et il est important dans ce cas d'utiliser une cible enrichie. Ce Nickel-64 est électro-déposé sur un support en or. Enfin, le dernier exemple est une cible de Bismuth fabriquée par la technique de dépôt sous vide et présentée sur un support en céramique.

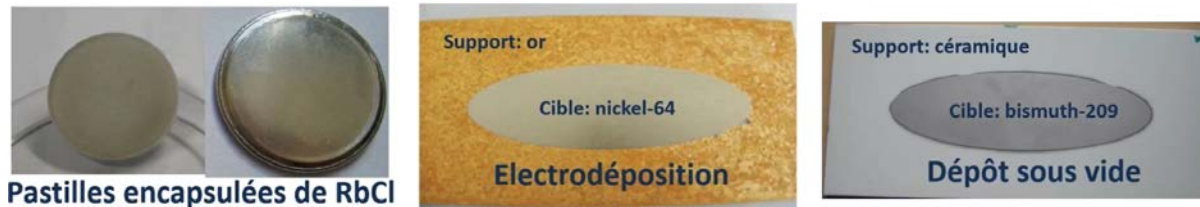


Figure 9 : Différents procédés de fabrication des cibles [3]

Le nombre de particules qu'on envoie bombarder la cible peut être également optimisé pour augmenter la production. Ce nombre est traduit souvent sous la forme d'un courant électrique puisqu'on a des particules chargées qui se déplacent. Il a été remarqué, pour le Fluor-18 par exemple, que plus on augmente le courant, plus la quantité produite de cet isotope radioactif augmente.

Le temps est le dernier paramètre qu'on peut considérer pour optimiser la production d'un isotope radioactif. Plus on augmente le temps, plus la production augmente mais comme indiqué précédemment cela va jusqu'à un certain point puisqu'on produit des isotopes radioactifs qui disparaissent au fur et à mesure que le temps passe. Au bout d'un temps d'irradiation égal à environ 5 fois la demi-vie des isotopes radioactifs qu'on cherche à produire, on atteint une saturation de la production, c.à.d. le nombre de noyaux qu'on produit compense exactement le nombre de noyaux qui disparaît par décroissance radioactive.

### **La production en générateur**

Dans la plupart des cas, les isotopes radioactifs produits se transforment en une étape pour donner directement des éléments stables et dans ces cas la planification de la production fait que ces radionucléides ne peuvent pas être disponibles à volonté dans les services utilisateurs. Il existe toutefois des exceptions car certains de ces isotopes radioactifs constituent des filiations radioactives. Ces filiations peuvent être utilisées pour concevoir des générateurs de radio-isotopes qui permettent aux services de médecine nucléaire de s'affranchir des problèmes d'approvisionnement [9].

En effet, dans une filiation radioactive un premier isotope instable, que l'on appelle père de la filiation, se transforme pour engendrer un nouvel isotope instable, que l'on appelle fils, et même engendre un nouveau membre de la filiation et ainsi de suite jusqu'à obtenir un élément stable. On obtient une cascade de radio-isotopes dépendant les uns des autres. Les familles de l'uranium et du plutonium sont les exemples les plus connus de filiation radioactive naturelle. Dans une filiation

radioactive qu'elle soit naturelle ou obtenue artificiellement, certains membres peuvent être d'intérêt en médecine et il faut les isoler de la filiation.

Ainsi, pour concevoir un générateur il faut une filiation courte de trois ou quatre membres dont le père possède une période physique beaucoup plus longue que celle de ses descendants mais ce n'est pas suffisant, il faut aussi un dispositif médical capable de séparer efficacement un des descendants radioactifs de la filiation.

Pour comprendre le mode de fabrication et de fonctionnement de ces générateurs on prend l'exemple du générateur le plus utilisé dans le monde dans la médecine nucléaire : le générateur Molybdène Technétium. Pour fabriquer ce générateur, on utilise la filiation à trois membres : Molybdène-99, Technétium-99 métastable et Technétium-99. Le Molybdène est le père de la filiation et se caractérise par une période de 66 heures. Il se transforme majoritairement en émettant une particule  $\beta^-$  pour donner un nouveau noyau le Technétium-99 métastable qui est le fils de la filiation. Ce dernier est lui-même instable et se transforme avec une période de 6 heures en émettant un rayonnement  $\gamma$  pour donner un noyau de Technétium-99 qui est stable à l'échelle humaine.

Pour séparer le Technétium du Molybdène-99, nous avons besoin d'un dispositif contenant une colonne pré-remplie d'un absorbant qui va retenir spécifiquement le père de la filiation mais pas ses descendants. L'industriel en charge de la fabrication du générateur va injecter dans la colonne une solution purifiée de Molybdène et de ses descendants. La solution est un mélange homogène de solutés (ici les radio-isotopes) et de solvant (ici de l'eau salée). L'absorbant de la colonne va retenir efficacement le Molybdène et le solvant va entraîner les descendants qui seront éliminés. On peut ainsi charger le générateur par une activité calculée du Molybdène-99.

Les industrielles du secteur produisent des générateurs de quelques giga Becquerels à quelques dizaines de giga Becquerels mais ceci n'est toujours pas suffisant pour pouvoir utiliser le générateur de façon sécurisée.

Pour assurer la qualité pharmaceutique des générateurs, les opérations de chargement sont réalisées avec des solutions et des matériels stériles de façon automatisée et dans des salles et isolateurs sans poussière. De plus, une fois le chargement du générateur est effectué, il est placé dans une enceinte plombée capable de protéger les futurs utilisateurs des rayonnements issus du futur générateur. Le générateur est alors prêt à être expédié vers les centres utilisateurs. Pour éviter sa détérioration dans le transport, le générateur est placé dans un container capable d'absorber les chocs et clairement identifié de façon à que le transporteur puisse visualiser facilement qu'il transporte une matière radioactive dangereuse. De cette façon plus de 3000 générateurs par semaine sont livrés aussi bien par route que par avion permettant l'approvisionnement de plus de 1000 services de médecine nucléaire dans le monde (Figure 10).

Une fois arrivé dans le service utilisateur, juste après le chargement du générateur, les noyaux du Technétium-99 métastable sont absents puis ils augmentent jusqu'à un maximum pour décroître ensuite avec une période qui n'est pas la sienne mais celle

proche du Molybdène-99. Ce phénomène est dû au fait que les radio-isotopes d'une filiation dépendent tous les uns des autres et que la période du père est la plus longue de la filiation. Cette caractéristique fait que chaque fois qu'un noyau père se transforme, on est sûr qu'en même temps au moins un noyau fils se transformera aussi. On aboutit à un équilibre qui explique qu'au bout d'un certain temps, le Technétium semble décroître sur le générateur avec la même période que celle du Molybdène. Il y a un passage du Technétium-99 métastable par un maximum car les noyaux du Technétium sont engendrés par le père de la filiation, ils ne pourront donc jamais le dépasser en nombre.



**Figure 10 : Générateur du Technétium-99m dans le container de transport [10]**

Pour pouvoir obtenir un maximum de radioactivité en Technétium-99 métastable, il faut faire passer le solvant dans le générateur lorsque la radioactivité de cet isotope passera par son maximum. Cette opération s'appelle faire de l'élution qu'on peut pratiquer plusieurs fois dans le même générateur et on s'arrange à ce que ces élutions soit faites à chaque passage au maximum du Technétium-99. Bien sûr, on peut procéder à une élution du générateur à un autre moment, on aura simplement moins de radioactivité disponible (Figure 11).

Les services de médecine nucléaire ont ainsi une source de Technétium disponible à tout moment pour fabriquer des médicaments radiopharmaceutiques dont ils ont besoin et ceci tant que l'activité en Molybdène-99 présente sur le générateur est suffisante. Les générateurs épuisés sont alors renvoyés au fournisseur qui pourra les recycler.

Le Technétium-99 métastable est un médicament radioactif alors l'étape d'élution du générateur doit se faire dans une pharmacie spécialisée, appelé radiopharmacie, qui

est équipée par des isolateurs radio-protégés afin de garantir la sécurité des personnels. Ces isolateurs sont également contrôlés pour garantir la qualité de ce médicament injectable qui est réservé à un usage hospitalier.

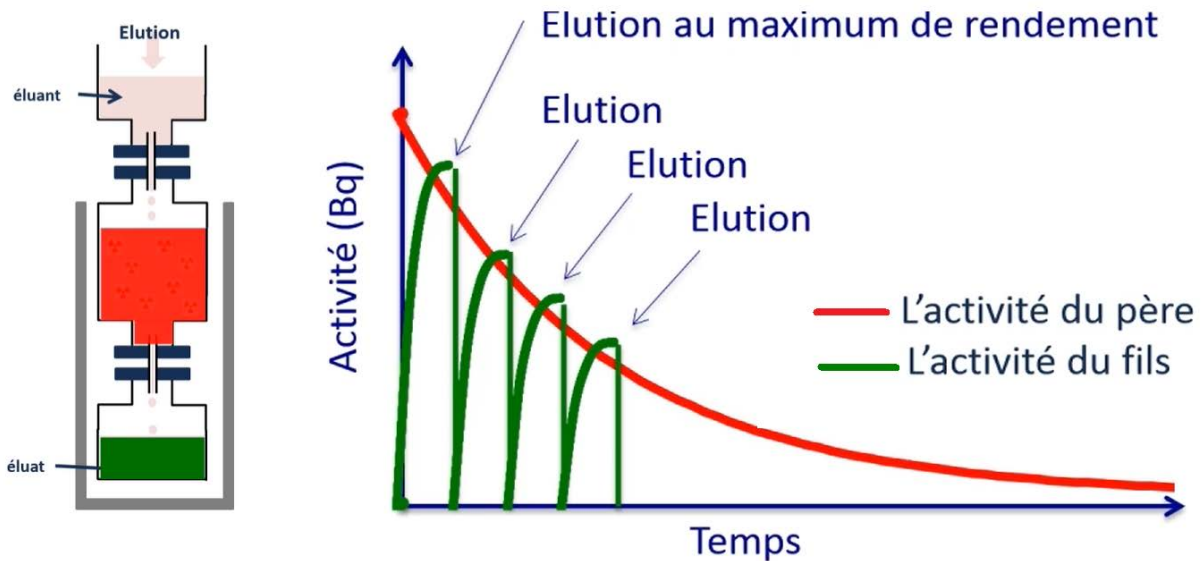


Figure 11 : Principe de l'élution dans un générateur de Technicium-99m [3]

Le Technétium-99 récupéré à partir du générateur est appelé par son nom chimique 99m pertechnétate de sodium. Il peut servir directement à réaliser des examens scintigraphiques ou à fabriquer d'autres médicaments radioactifs.

Chaque année environ 35 millions d'examens diagnostiques sont réalisés en médecine nucléaire à l'échelle mondiale avec du Technétium-99 métastable issu du générateur car ce radionucléide présente des qualités physicochimiques bien adaptées pour ces applications.

### 1.1.3. Notions de radiobiologie

La radiobiologie est la discipline qui étudie les effets biologiques des rayonnements, en particulier les rayonnements ionisants, sur les êtres vivants. Cette interaction des rayonnements avec la matière va engendrer ce qu'on appelle des ionisations. L'ionisation est la réaction qui va consister à enlever ou à ajouter des charges à un atome ou une molécule. Ces ionisations dépendront de l'énergie incidente des électrons et en fonction de cette énergie on peut avoir plus ou moins des ionisations. Si on avait utilisé des particules  $\alpha$ , on aurait des ionisations beaucoup plus denses que celles engendrées par les électrons. Et si l'énergie est suffisante, on pourrait dire qu'il y a ionisation. Cet effet produit par les rayonnements ionisants sur les organismes vivants est le principal effet qui détermine tous les processus de la radiobiologie.

Si on reprend l'interaction des rayonnements avec la matière aussi bien au niveau de la cellule que de l'organisme vivant. Etant donné que l'eau représente plus de 70% du corps humain, cette molécule sera, bien évidemment, la cible principale de ces

ionisations. C'est ce qu'on appelle la radiolyse de l'eau sous l'effet des rayonnements ionisants. Ceci va aboutir à engendrer des différentes molécules qui sont nuisibles pour l'organisme. On peut citer  $H^*$ ,  $HO^*$ ,  $HO_2^*$  qui sont des molécules extrêmement réactives qui apparaissent très rapidement (environ après une seconde) quand il y a interaction rayonnements-matière. Dans un deuxième temps, ces molécules vont se recombinaison en fonction de leur densité en différentes molécules. En particulier, on retrouvera une molécule beaucoup plus stable qui peut être analysée, mesurée et ensuite prise en charge par les systèmes cellulaires de désintoxication, qui est le peroxyde d'hydrogène.

A l'échelle moléculaire, la cible principale des rayonnements ionisants est la molécule d'ADN. En suivant l'énergie transmise, des effets sur l'ADN seront multiples, comme les cassures simple-brin, les cassures double-brin, et d'autres dommages à l'ADN. On considère que plus il y aura des cassures double brin, plus il sera difficile de réparer ces cassures par la cellule.

D'autres constituants cellulaires peuvent être touchés et abimés, comme les altérations, par exemple, des protéines qui peuvent être des enzymes. Si l'enzyme est abimée, elle peut perdre sa fonction. Il y a aussi une possibilité d'altération des lipides qui constituent la membrane par le phénomène de peroxydation des lipides. Et enfin, Il peut y avoir, également, différentes altérations des différents sucres de l'organisme. Enfin, les dommages causés par les rayonnements ionisants au noyau cellulaire sont plus efficaces pour provoquer la mort cellulaire que par les dommages créés au niveau des membranes cellulaires ou dans le cytoplasme.

A l'échelle cellulaire, les altérations de ces différents constituants peuvent globalement endommager la cellule qui devra être réparée. Dans la majorité des cas, grâce aux processus de réparation cellulaires qui sont très efficaces, on obtient une cellule normale d'aspect et de fonction. Dans le cas d'une mauvaise réparation, on aboutit à la génération d'une cellule mutée, Par contre, Si cette réparation est impossible, la cellule va mourir par les différents mécanismes de mort cellulaire.

La conséquence d'une mutation cellulaire sera considérée comme stochastique ou aléatoire. Ces effets stochastiques peuvent apparaître théoriquement quel que soit la dose de rayonnement. Le cancer est un exemple de maladie résultant de ces effets. On peut citer également les effets génétiques qui peuvent potentiellement être transmis à la descendance, C'est tout le domaine de la radioprotection.

La conséquence d'une mauvaise réparation et/ou de la mort des cellules est d'aboutir à ce qu'on appelle des effets obligatoires ou déterministes qui apparaissent de façon certaine quand le seuil limite du rayonnement ionisant sur un tissu donné est dépassé. Ces effets déterministes des rayonnements ionisants dépendent de la nature de la dose absorbée et de l'organe touché. Par exemple, des organes seront plus sensibles que d'autres aux rayonnements ionisants comme la moelle osseuse, les gonades, la peau ou l'appareil digestif. De façon générale tous les tissus qui ont l'habitude de se multiplier assez rapidement, comme peut le faire les cellules cancéreuses.

L'impact de la radiobiologie sur le domaine d'imagerie est négligeable. En revanche, l'avancée des connaissances des effets des rayonnements ionisants sur les tissus a

de multiples impacts. On va pouvoir améliorer, avec cette connaissance, le traitement du cancer et en parallèle diminuer la toxicité sur les tissus sains [11].

## 1.2. Médecine nucléaire

### 1.2.1. Origine de la médecine nucléaire

Chaque année plus de 35 millions de patients dans le monde sont diagnostiqués ou traités grâce à la médecine nucléaire. Dans les pays occidentaux près d'une personne sur deux aura recours à la médecine nucléaire au cours de sa vie.

La médecine nucléaire est une branche de médecine qui repose sur l'utilisation de la radioactivité à des fins diagnostiques ou thérapeutiques. Le principe de base de l'imagerie nucléaire est d'injecter au patient un produit à très faible radioactivité qui s'accumule dans les zones du corps à évaluer puis de capter les ondes ainsi émises à l'aide d'une caméra ultrasensible. C'est donc le patient qui émet de par son corps et la caméra qui reçoit, contrairement à la radiologie traditionnelle aux rayons x où la caméra est l'émetteur et le patient est le récepteur.

La médecine nucléaire a débuté, il y a plus de cinquante ans, avec la découverte de la traçabilité de la radioactivité par le chimiste Hongrois George Havesy en 1913. Ses travaux portaient sur l'élément radioactif majeur de l'époque qui est le Radium D et consistaient à séparer, par des techniques chimiques, le radium du plomb qui le compose. Il invente, ainsi, l'idée du principe traceur. Il faut attendre 1934 et la découverte de la radioactivité artificielle par Irène et Frédéric Joliot-Curie, pour que le physicien Karl Compton se demande ce que la physique nucléaire peut faire pour la médecine. Cette question trouva une réponse en 1941 par l'intermédiaire du docteur Karl Hertz qui injecta, par voie intraveineuse, 29 patients avec un isotope radioactif artificiel de l'Iode pour traiter des pathologies thyroïdiennes. C'est après cette première utilisation thérapeutique que l'utilisation diagnostique de la radioactivité a vu le jour.

L'Iode-131 devient rapidement l'isotope radioactif le plus utilisé surtout avec l'émergence d'une technique, qui permet de capter les rayonnements radioactifs dits gamma et de les convertir en images, appelée scintigraphie. La toute première scintigraphie est utilisée en 1951 sur un patient après absorption d'Iode-131 et une première image approximative de la thyroïde est obtenue.

Ceci est le point de départ de l'émergence des gamma-caméras plus précises pour capter les rayonnements radioactifs et d'afficher des images fonctionnelles des organes du corps humain en 2D puis en 3D. Actuellement, ce type de caméras est toujours utilisé, tout comme la technique de tomographie par émission de positons (TEP) qui est apparue dans les années 80 (Figure 12). Cette technique d'imagerie consiste à administrer un produit radioactif par voie intraveineuse au patient et de l'installer dans un tube qui fournit une image très précise de l'activité cellulaire de la zone considérée [12].



Ainsi, grâce à la précision de ces techniques d'imagerie médicale, la médecine nucléaire est devenue une spécialité incontournable pour le diagnostic surtout en oncologie et neurologie et en même temps un moyen thérapeutique efficace pour lutter contre certains cancers.



Figure 12: Evolution des dispositifs d'imagerie nucléaire (source : <https://laradioactivite.com>)

Les avantages de la médecine nucléaire sont multiples. C'est une technologie très sensible qui peut détecter des maladies ou des problèmes de santé à un stade très précoce, ce qui permet de maximiser les chances de guérison du patient et de réduire le temps de convalescence post-traitement. Les examens diagnostiques ne comportent aucun effet secondaire significatif. Enfin les produits administrés sont inodores, incolores et non douloureux et la plupart de ceux-ci s'évacuent naturellement du corps par une bonne hydratation.

### 1.2.2. Les applications médicales à visée diagnostique

#### Scintigraphie conventionnelle ou Tomographie par émission monophotonique (TEMP)

L'utilisation de la radioactivité à visée diagnostique nécessite l'utilisation des rayonnements  $\gamma$  capables de sortir du corps humain pour être détectés. Ces rayonnements  $\gamma$  sont consécutifs soit à une émission directe, soit au mécanisme de capture électronique, soit obtenus après annihilation d'émissions de type  $\beta^+$ .

L'image obtenue en médecine nucléaire est une image moléculaire ou fonctionnelle dont le contraste reflète les différentes accumulations des médicaments radiopharmaceutiques dans les différents organes explorés.

La tomographie par émission monophotonique (TEMP) est un examen d'imagerie qui se base sur la circulation sanguine dans les tissus et les organes. Elle peut être utilisée pour aider à diagnostiquer les crises d'épilepsie, les accidents vasculaires cérébraux, les fractures, les infections et les tumeurs de la colonne vertébrale.

Avant le scanner TEMP, un traceur est injecté en intraveineux. Le traceur est radio-marqué, c'est-à-dire qu'il émet des rayons gamma qui peuvent être détectés par le scanner. L'ordinateur recueille les informations émises par les rayons gamma et les affiche sur les coupes transversales du scanner. Ces coupes transversales peuvent être additionnées pour former une image en 3D des organes

Pour les scintigraphies du cerveau, on utilise comme traceur des produits radiopharmaceutiques marqués au technétium et véhiculés par le flux sanguin cérébral. La fixation du traceur (représentée par un code de couleur) est fonction de ce flux, la fixation étant plus importante dans les régions cérébrales les plus actives. A partir des données prises avec une gamma-caméra dédiée à ce type d'examen, on reconstitue des coupes « tomographiques » de l'activité du cerveau. Ici, ces coupes montrent bien, par comparaison, les zones du cerveau affectées dans un cas de démence fronto-temporale (Figure 13).

En raison du délai entre le moment où l'isotope émet des rayons gamma et celui où la caméra les enregistre, les images TEMP sont traitées de manière à donner une moyenne dans le temps plutôt qu'une image instantanée. Dans de nombreux cas, il faut 10 à 15 minutes pour obtenir cette image. Pour cette raison, cette technique peut identifier certaines conditions mieux que d'autres. Si on prend l'exemple d'une commotion cérébrale, l'imagerie TEMP du cerveau peut confirmer ou non un dysfonctionnement cérébral subi après la blessure. Malheureusement, elle ne peut souvent pas fournir d'informations plus détaillées sur des régions spécifiques et la manière dont elles ont été affectées.

La spécialité de la médecine nucléaire date des années 1940, époque à laquelle on utilisait le tritium de l'iode et de ses isotopes radioactifs utilisés seuls pour faire des images diagnostiques de la fonction thyroïdienne.

Actuellement et sur le même principe, Les radio-isotopes utilisés dans la TEMP pour marquer les traceurs sont généralement : l'iode-123, le technétium-99m, le xénon-133, le thallium-201 et le fluor-18. Ces formes radioactives d'éléments naturels traversent le corps et sont détectées par le scanner. Divers médicaments et autres produits chimiques peuvent être marqués avec ces isotopes [13].

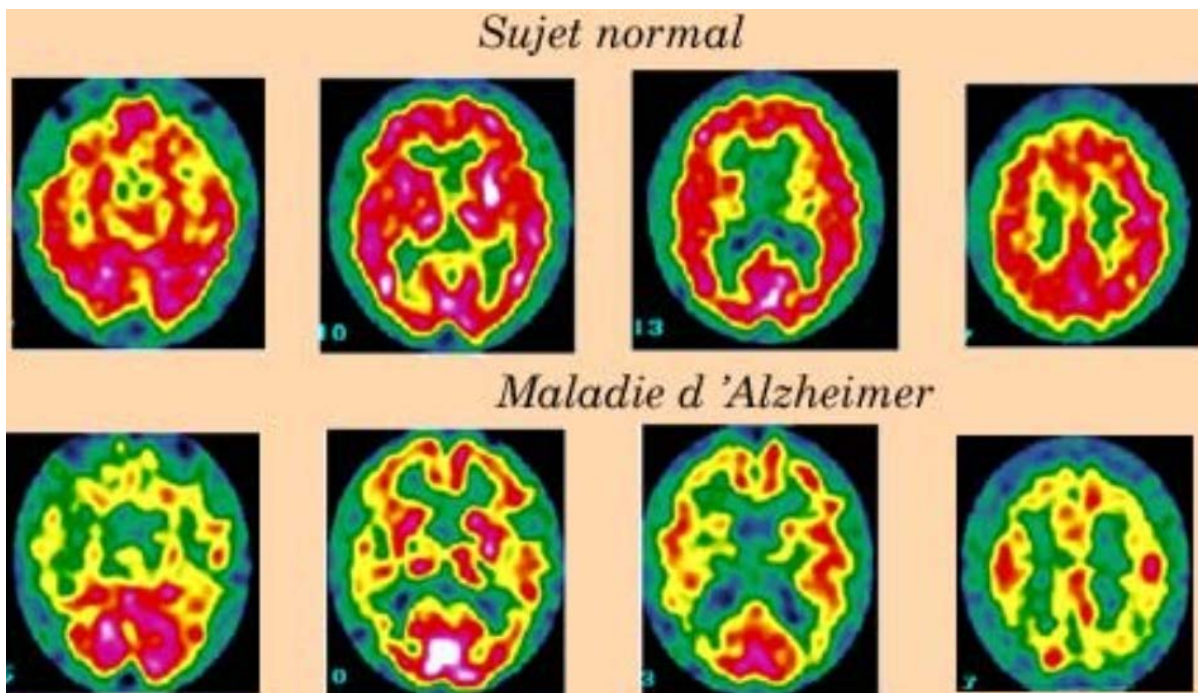


Figure 13 : Tomoscintigraphie cérébrale de la circulation du flux sanguin cérébral (source A. Aurengo / Hôpital Pitié-Salpêtrière )

Le Thallium-201 est largement utilisé en cardiologie pour étudier le fonctionnement du muscle cardiaque. En effet, cet isotope du Thallium utilisé seul sans vecteur se comporte physiologiquement comme le potassium. Il s'accumule dans le myocarde et permet de visualiser la viabilité du muscle cardiaque et par conséquent, suivre l'évolution du cœur après un accident vasculaire. Si le myocarde est lésé par un infarctus, il accumulera moins de potassium, donc moins de Thallium, et par conséquent on détectera moins de radioactivité. Dans ce cas, la fixation du médicament radiopharmaceutique est physiologique et que c'est l'absence de fixation de ce médicament qui signe la pathologie.

Les développements simultanés des connaissances pharmacologiques, de la radiochimie, et de l'accessibilité à de nouveaux isotopes radioactifs a permis de produire, par l'association d'un vecteur et d'un isotope radioactif, des médicaments radiopharmaceutiques spécifiques d'un métabolisme particulier. C'est ainsi que la médecine nucléaire a connu un net essor et permis d'obtenir des images diagnostiques pour de nombreux phénomènes biologiques.

Dans un premier temps, l'avènement du Technétium-99 métastable, émetteur de photons  $\gamma$ , mondialement disponible à partir d'un générateur de Molybdène-99 et qui peut être couplé de façon radiochimique à de nombreux vecteurs, a permis l'imagerie scintigraphique de nombreux organes. Par exemple, le cas de la scintigraphie osseuse où le Technétium-99 métastable est couplé à un vecteur de type phosphonates qui se fixe naturellement sur le sel de phosphate calcique de la matrice minérale de l'os en construction et qui permet le diagnostic de pathologie osseuse d'origine tumorale, traumatique, rhumatismale ou infectieuse [14].

On peut citer, également, l'exemple de la scintigraphie rénale, où le Technétium-99 métastable est couplé à une molécule rapidement éliminée par les reins comme le DMSA, et qui permet lorsque le produit ne se fixe pas de déterminer et de quantifier le fonctionnement de chaque rein. Ou bien encore, l'exemple de la scintigraphie pulmonaire pour le diagnostic de l'embolie pulmonaire. L'embolie est provoquée par un caillou qui bouche un ou plusieurs vaisseaux des poumons empêchant ainsi le passage du sang. Pour faire une scintigraphie pulmonaire, le médicament radiopharmaceutique sera obtenu en fixant le Technétium-99 métastable sur de l'Albumine. Ce médicament injecté par voie intraveineuse passera dans la circulation pulmonaire mais ne pourra pas franchir l'obstacle créé par le caillou. Il y aura donc une absence de radioactivité observée dans cette zone (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

A partir des années 80, l'apparition de la biotechnologie et des peptides de synthèse a permis d'augmenter la spécificité et la sensibilité des radiopharmaceutiques utilisés dans le cadre de l'imagerie. Ainsi, des médicaments radiopharmaceutiques dérivés d'hormones peptidiques comme les analogues de la somatostatine marqués à l'Indium-111, qui est un émetteur de rayonnements  $\gamma$ , permettent l'imagerie des tumeurs neuro-endocrines métastatiques.

On peut aussi citer l'exemple des anticorps monoclonaux, également marqués à l'Indium-111, qui reconnaissent les granulocytes (types de globules blancs), permettant ainsi de faire des images des foyers infectieux et/ou inflammatoires.

### **Exemples d'examens diagnostiques par scintigraphie**

La médecine nucléaire regroupe tous les examens et traitements basés sur l'administration, reçus le plus souvent par injection aux patients de produits faiblement radioactifs, appelés médicaments radiopharmaceutiques.

En scintigraphie, les médicaments radiopharmaceutiques utilisés émettent des rayonnements appelés rayons  $\gamma$ , de nature semblable aux rayons x, et sont détectables par les gamma-caméras. Le traitement des données ainsi recueillies permet d'obtenir une image de la distribution de la radioactivité dans l'organisme ou dans l'organe examiné. Des équipements de gamma-caméras permettent pour certains de mieux préciser les zones de fixation du médicament radiopharmaceutique sur des images en 3D. D'autres sont couplées à un scanner qui augmente ainsi les performances de l'examen.

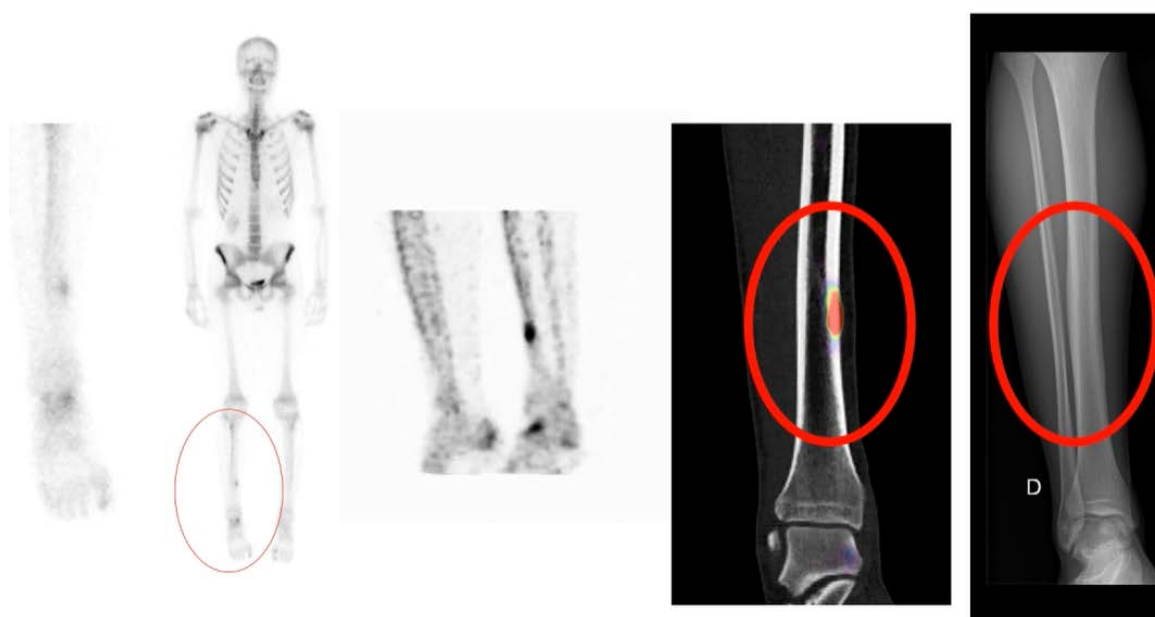
Le médicament radiopharmaceutiques utilisé dépend de l'organe étudié et peut permettre selon les indications, une exploration du cerveau, de la thyroïde, des poumons, du cœur, des reins et même du squelette. Toutes les scintigraphies sont strictement indolores et la dose de rayonnement délivrée au patient est minime et le plus souvent inférieure à celle reçue lors d'un bilan radiologique standard. C'est la raison pour laquelle ces examens peuvent être répétés sans danger si besoin, par exemple dans un but de surveillance pour juger des effets d'un traitement. Les médicaments radiopharmaceutiques étant en pratique totalement éliminés de l'organisme au bout de 48h voir leur demi-vie assez courte notamment par les urines, le patient peut ainsi reprendre tous ses activités habituelles après l'examen sans aucune restriction.

### **Scintigraphie osseuse**

Le premier examen qu'on va explorer un peu plus en détail est la scintigraphie osseuse. C'est un examen qui permet d'observer la construction des os. En effet, Le squelette est un tissu vivant qui se renouvelle en permanence, c'est ce qu'on appelle le remodelage osseux. Sur les zones où les contraintes mécaniques sont les plus fortes, l'os est produit plus rapidement en quantité plus importante. De même, en cas de fracture ou d'inflammation, ce phénomène de remodelage osseux est augmenté [15].

Ainsi, lors d'une scintigraphie osseuse, le médicament radiopharmaceutique osseux est injecté par voie intraveineuse classique le plus souvent au pli du coude. Des images très précoces peuvent être réalisées permettant d'observer l'apport sanguin puis des images plus tardives du passage du produit autour des tissus pour détecter une éventuelle inflammation. Enfin les images tardives visualisent les zones de construction osseuses proprement dites. Après injection, il est nécessaire d'attendre que le médicament radiopharmaceutique se fixe progressivement à l'os après son administration, Cette période dure de 2 à 3 heures. La scintigraphie osseuse dure ensuite de 15 à 40 minutes environ. Le patient est allongé et la caméra se déplace pour réaliser un examen du corps entier ou simplement de certaines zones du corps. Les zones du squelette où le remodelage osseux est augmenté vont ainsi capter le médicament radiopharmaceutique plus habilement que les autres zones osseuses (Figure 14).

On observe ainsi une augmentation de la construction osseuse lors de fractures, d'opérations chirurgicales touchant les os, de dessalements, de prothèses, d'inflammations, d'arthrose ou de métastases. Toute lésion osseuse si minime soit elle, même indolore, quel que soit sa cause pourra être ainsi détectée de manière extrêmement précoce puisque dans certains cas elles sont mises en évidence dans les scintigraphies plusieurs mois avant qu'elles soient visibles sur les radiographies.



**Figure 14 : Exemple de scintigraphie osseuse (source CHU Amiens)**

## Scintigraphie myocardique

Le deuxième examen qu'on va explorer est la scintigraphie myocardique. C'est un examen qui permet d'évaluer la perfusion myocardique c.à.d. la qualité de l'irrigation du cœur par les artères coronaires et ainsi faire des diagnostics des pathologies coronaires. On peut ainsi étudier le métabolisme cellulaire, en particulier, la viabilité myocardique par exemple après un infarctus du myocarde, il s'agit de voir s'il subsiste au niveau de l'infarctus des zones encore viables qui peuvent être récupérées par une revascularisation et donc récupérer une certaine contraction [16].

Cet examen renseigne également sur le fonctionnement du muscle cardiaque c.à.d. sur sa contractilité globale ou la fraction d'éjections ventriculaire. Pour cela, l'examen compare généralement des images obtenues après un effort et les images obtenues au repos. Ainsi, l'examen est réalisé en plusieurs parties L'épreuve d'effort est d'abord réalisée sur un tapis roulant ou un vélo sous la surveillance d'un cardiologue. On injecte dans un petit cathéter préalablement mis en place dans une veine du bras, le médicament radiopharmaceutique au moment du maximum de l'effort. Le médicament radiopharmaceutique se fixe sélectivement au niveau du myocarde et dans certains cas lorsque l'effort soit impossible ou seulement d'intensité modérée, une stimulation par les médicaments peut le remplacer ou y être associé. Après une attente entre 10 à 30 minutes, des images sont ensuite réalisées. Le patient est allongé sur le ventre ou parfois sur le dos, la Gamma caméra enregistre la radioactivité émise pendant une quinzaine de minutes afin de réaliser ensuite des clichés du cœur sous plusieurs angles différents. Ces vues sont utilisées par l'ordinateur pour réaliser des tranches du cœur (Figure 15).

En général, une nouvelle série des images est réalisées ensuite au repos 2 à 4 heures après l'épreuve d'effort et il arrive même que ces images soient réalisées le lendemain. Une deuxième injection du médicament radiopharmaceutique pourra, peut-être, être réalisée à ce moment-là.

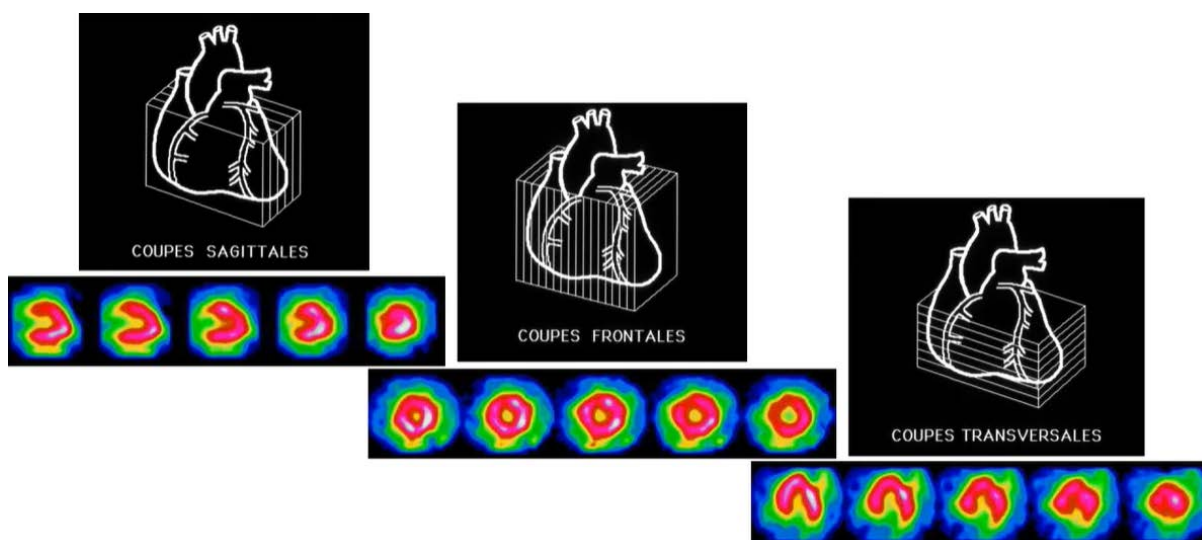


Figure 15 : Exemple de scintigraphie myocardique (sources CHU Avicenne)

La scintigraphie peut révéler des anomalies de perfusion du cœur car les zones bien irriguées par la circulation sanguine donnent une fixation homogène alors que les

zones mal irriguées (ischémie) apparaissent en négatif, on parle de défaite de perfusion. Ces anomalies de perfusions peuvent nécessiter la réalisation d'exams plus invasifs tels des coronarographies afin de visualiser les coronaires bouchées ou rétrécies.

### **Tomographie à émission de positons (TEP)**

L'autre technique d'imagerie fréquemment utilisée est la tomographie par émission de positons (TEP), c'est une imagerie médicale en plein essor, notamment, dans le domaine de la cancérologie. Celle-ci utilise des radiopharmaceutiques dont les radionucléides sont instables et déficients en neutrons, c'est-à-dire que le noyau contient plus de protons que de neutrons. Pour devenir stables, ils libèrent des positons du noyau. Les positons ont la même masse que les électrons, mais ils ont une charge positive, la particularité de cet examen est d'utiliser un isotope radioactif, par exemple le Fluor-18, qui se désintègre en Oxygène-18 en émettant un positon. Lorsque ce positon rencontre un électron ces deux entités s'annihilent, c.à.d. ils disparaissent, en produisant deux photons  $\gamma$ . Ces photons ont une énergie identique (511 keV) et sont systématiquement émis à deux directions diamétralement opposées à 180° l'un de l'autre [17].

Après injection de l'isotope radioactif, le patient est placé au centre de la couronne du détecteur de la caméra TEP. Le détecteur repère dans une fenêtre de temps très courte (entre 3 et 4 nanosecondes) les deux photons émis à la même énergie. La concordance entre le temps et l'énergie de ces photons permet de tracer une ligne, dite de réponse, sur laquelle nous savons qu'un isotope radioactif se trouve, il s'agit de la détection en coïncidence. Le regroupement des lignes de réponse permet d'identifier les zones de l'organisme où l'isotope s'est accumulé. Un traitement informatique va intégrer les millions de photons détectés et l'ensemble des lignes de réponse pour les transcrire en image TEP. Cette image représente une cartographie en volume des lieux d'accumulation des médicaments radiopharmaceutiques émetteurs de positons dans l'organisme.

Ainsi, pour l'interprétation des images par les médecins nucléaires, une zone de forte accumulation apparaît en noir et une zone de plus faible accumulation en gris. Cependant, les images TEP ne permettent pas toujours d'être précis sur la localisation anatomique des zones d'accumulation (Figure 16). L'association d'une image anatomique de type scanner à l'image TEP permet d'optimiser l'examen. Depuis une dizaine d'années toutes les caméras TEP sont hybrides car elles associent une TEP à un scanner. Les positons sont émis par le noyau avec une énergie cinétique élevée. Lorsqu'un positon entre en collision avec un électron dans la coquille de l'atome, ils s'annihilent tous deux, générant deux photons. Pour détecter les photons des positons et des électrons, un scanner ou un tomographe TEP est nécessaire.

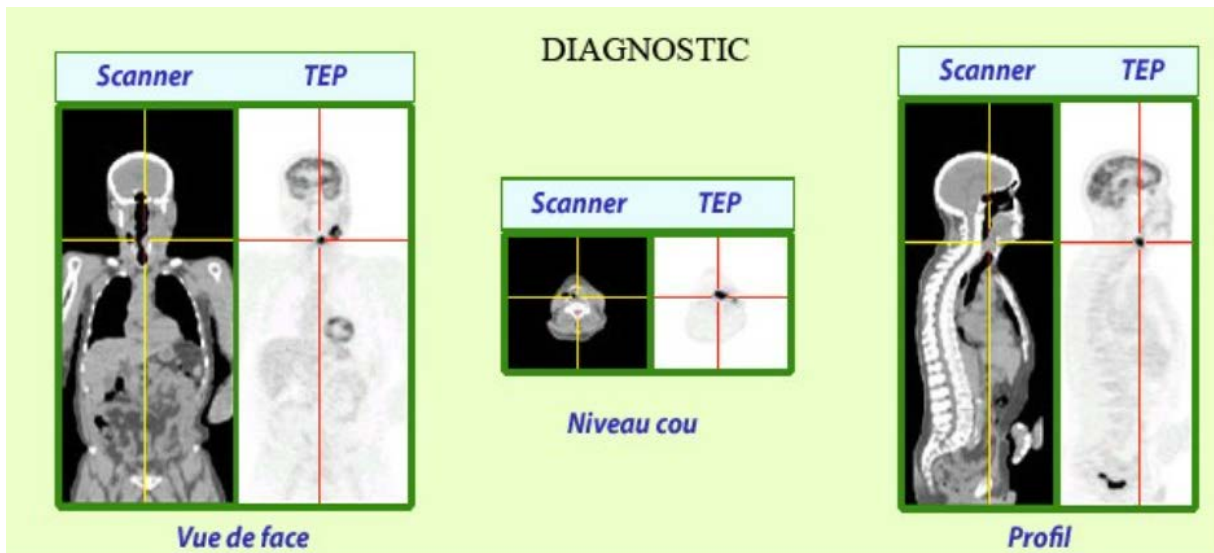


Figure 16 : TEP-scan montrant une tumeur cancéreuse dans la région du larynx (source IN2P3)

La détection de la trajectoire de ces photons par la caméra TEP permet de localiser le lieu de leur émission et donc la concentration du traceur en chaque point de l'organe. C'est cette information quantitative que l'on représente sous la forme d'une image faisant apparaître en couleurs les zones de forte concentration du traceur.

L'objectif principal de la TEP est de détecter le cancer et de surveiller sa progression, sa réponse au traitement et de détecter les métastases. L'utilisation du glucose dépend de l'intensité de l'activité cellulaire et tissulaire ; elle est donc fortement accrue dans les cellules cancéreuses qui se multiplient rapidement. Et donc le contraste de l'image est basé sur le besoin accru de glucose qu'ont les cellules tumorales

Sur le plan du développement et la mise à disposition de nouveaux isotopes radioactifs, des médicaments radiopharmaceutiques connaît aujourd'hui un net élargissement de ses capacités de diagnostic grâce au développement d'isotopes radioactifs émetteurs de particules  $\beta^+$ .

Au cours des 20 dernières années, des molécules de glucose radio-marquées (désoxyglucose marqué au F-18 ou FDG) se sont révélées être le meilleur traceur disponible pour détecter le cancer et sa propagation métastatique dans l'organisme [18].

Le  $^{18}\text{F}$ -FDG (fluorodésoxyglucose) fut le premier médicament radiopharmaceutique émetteur de positon autorisé sur le marché en France, il devint un élément clé du diagnostic et du suivi en oncologie.

L'utilisation des isotopes radioactifs émetteurs de positons permet, de par les particularités physiques de ce type d'émissions et des techniques d'imagerie associées qui est la tomographie par émission de positons TEP (ou PET-scan), d'obtenir des images de bien meilleure résolution que les gamma-caméras classiques (Figure 17). Comme décrit pour les médicaments radiopharmaceutiques émetteurs de rayonnements  $\gamma$ , différents médicaments radiopharmaceutiques émetteurs de positons ont été développés permettant ainsi le diagnostic de certaines maladies. Ainsi les



peptides, analogue de la somatostatine historiquement marqués par l'Indium-111, vont être marqués par le Gallium-68 émetteur de positon permettant à la fois d'améliorer la sensibilité et spécificité de la médecine nucléaire dans le diagnostic des tumeurs neuroendocrines [19].

De la même façon des anticorps monoclonaux peuvent être marqués au Cuivre-64 pour rechercher des foyers cancéreux.



Figure 17 : Exemple de Tomographie par émission de positons (TEP) (source IN2P3)

### **Exemple d'examen diagnostique par TEP**

La mise au point d'un examen avec une caméra TEP a permis, dès la fin des années 90, d'exploiter divers isotopes radioactifs émetteurs de positons et de développer de nouveaux médicaments radiopharmaceutiques ciblant différents tissus biologiques. Un de ces médicaments radiopharmaceutiques est responsable à lui seul de l'essor de cette modalité d'imagerie fonctionnelle depuis la fin des années 90, le FDG-18. Il s'agit d'un analogue du glucose, un sucre radio-marqué par du Fluor-18 qui est émetteur de positons. Ainsi, en imagerie TEP en dehors de toute pathologie, on visualise des organes qui consomment de manière spontanément du sucre et donc du FDG, notamment le cerveau, les muscles et le cœur. On visualise également les organes qui éliminent le FDG comme les voies urinaires.

Dans un contexte pathologique comme certains cancers, l'imagerie TEP visualise les cellules tumorales hyperactives consommant beaucoup de sucre. Et donc du FDG pour proliférer. Comme vu précédemment, la phosphorylation du FDG dans la cellule provoque son accumulation. Le FDG étant radio-marqué par le Fluor-18, la radioactivité s'accumule également dans la cellule. En pratique, pour un examen TEP, le patient est convoqué avec une consigne de rester à jeun au moins 6 heures avant. S'il mangeait, le sucre des aliments rentrerait en compétition avec le FDG qui ne pourrait pas s'accumuler dans les cellules et risquerait de rendre l'examen faussement négatif.

Le FDG-18 est injecté par voie veineuse classique le plus souvent au pli du coude. Il faut patienter une heure le temps que le FDG diffuse et s'accumule dans les cellules. Comme il s'accumule dans toutes les cellules actives, il faut que le patient soit au repos sinon ses muscles s'activeraient et capteraient une grande partie du FDG perturbant les images obtenues. Ces images débutent par un scanner classique, la

plupart du temps, depuis la base de la tête jusqu'à mi-cuisses, ce qui permettrait d'explorer l'ensemble des organes d'intérêt en cancérologie. Il est, cependant, possible dans certains types de tumeurs de réaliser l'examen complet depuis le crane jusqu'au pied. Des images TEP sont, ensuite, réalisées sur la même machine dans la même position pour une bonne fusion des images des deux modalités. Cet examen dure, en moyenne, une trentaine de minutes.

Sur la [Figure 18](#), un exemple d'examen TEP au FDG-18. Ses indications principales concernent la cancérologie où cet examen s'est imposé comme un standard dans plusieurs situations. La première indication de la TEP en cancérologie est le bilan d'extension. En effet, lors du diagnostic, le traitement va dépendre de l'extension de la maladie dans l'organisme. Une fois le traitement débuté, l'examen TEP au FDG peut être extrêmement utile dans certaines tumeurs. En effet, tous les patients ne répondent pas de la même façon à un traitement. L'imagerie réalisée permet d'identifier rapidement, des fois seulement après deux cures de chimiothérapie, les patients chez les quels le traitement sera efficace de ceux où il sera insuffisant. Cela peut permettre d'adapter le traitement des patients, en proposant un traitement plus fort aux patients qui ne répondent pas et un traitement allégé aux patients qui répondent bien pour obtenir un résultat similaire [20].

Enfin, une autre application possible de la TEP en oncologie est le diagnostic de malignité. Seul un prélèvement de tumeurs et son analyse anatomopathologique détermine de façon sûre le caractère tumoral d'une lésion. Cependant certaines anomalies sont parfois difficilement accessibles à une biopsie. Dans ce cas, la TEP peut guider les médecins dans leur décision.

Si la FDG-18 en oncologie a ouvert la voie de l'imagerie TEP, le développement de cette modalité reste un vaste champ d'investigation, par les diverses applications du FDG-18 en dehors de l'oncologie, par l'amélioration des détecteurs ou le couplage avec une IRM, et surtout par le développement de nouveaux médicaments radiopharmaceutiques. C'est l'innovation dans ce domaine et son utilisation qui prolongera l'essor de cette technique au bénéfice des patients.

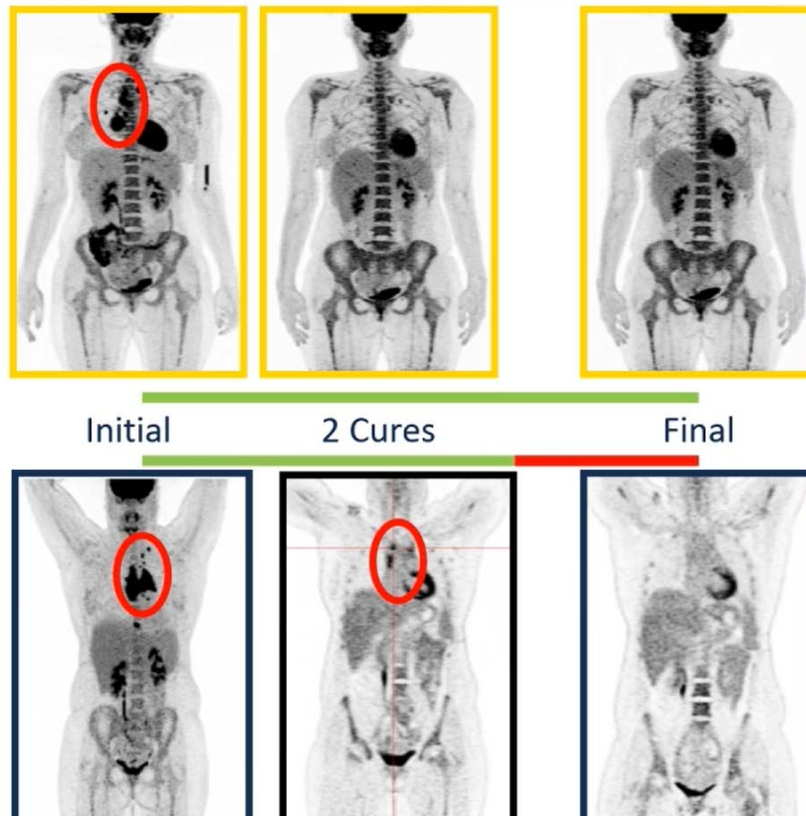


Figure 18 : Exemple d'examen TEP au FDG-18 (source DOE/BER)

### Qualité de l'image

Il n'existe pas de définition objective de la qualité de l'image, ça relève plutôt du jugement subjectif de l'observateur. En médecine nucléaire, la base de la qualité de l'image est la capacité de l'appareil d'imagerie à détecter les différences dans l'absorption d'un produit radiopharmaceutique dans une lésion d'une part et dans son environnement d'autre part. Par conséquent, une image de haute qualité est une image qui peut reproduire ce contraste afin d'assurer un diagnostic correct [21].

Plusieurs facteurs vont dégrader la qualité de l'image, dont certains sont dus aux propriétés inhérentes du dispositif d'imagerie telles que la résolution spatiale, la résolution énergétique, la non-uniformité ou les distorsions. D'autres facteurs de dégradation dépendent du patient et de la localisation des organes. Un patient de grande taille augmentera l'influence des photons diffusés. Un organe situé profondément dans le corps sera recouvert par d'autres tissus, ce qui augmentera les enregistrements de fond. Les mouvements du patient et de l'organe vont également dégrader la qualité de l'image. Enfin, certains facteurs importants sont dus à la pureté et la qualité du radiopharmaceutique.

Dans un souci d'optimisation de la qualité de l'imagerie par l'utilisateur. Le fonctionnement de l'appareil d'imagerie peut être amélioré; Il s'agit notamment de la résolution spatiale, en maintenant la distance entre le détecteur et le patient aussi courte que possible, mais aussi la réduction du bruit, en choisissant une durée d'examen et une taille de matrice optimale. Le rayonnement diffusé peut être réduit par un réglage approprié de l'analyseur de hauteur d'impulsion.

La qualité de l'image peut être impactée par la présence de bruit (interférences). La principale source de bruit est la distribution aléatoire des photons détectés par la gamma-caméra. Le niveau de bruit est généralement très élevé par rapport aux autres modalités d'imagerie. Un niveau de bruit élevé masque le contraste et réduit la qualité de l'image, ce qui entraîne un diagnostic moins précis. Dans une image en niveaux de gris, l'œil humain ne peut pas détecter les contrastes <10% même en l'absence de bruit. Des traitements d'image tels que la soustraction du fond et le filtrage numérique peuvent être utilisés pour augmenter le contraste.

Par ailleurs, pour réduire le bruit, il faut augmenter soit la durée de l'examen, soit la dose administrée. Augmenter ce dernier signifie augmenter l'exposition du patient. Le nombre total d'enregistrements doit cependant être un compromis entre le temps d'examen et la possibilité pour le patient de rester immobile pendant l'examen.

L'optimisation de la protection en médecine nucléaire consiste à s'assurer que l'exposition des patients est le minimum requis pour atteindre l'objectif diagnostique visé, ce qui nécessite de trouver un équilibre entre l'exposition du patient (le risque d'irradiation) et la précision du diagnostic.

La relation entre l'activité du produit radiopharmaceutique et la précision du diagnostic dépend fortement du type d'examen. Il est également important de savoir si le diagnostic est basé sur des informations quantitatives ou sur une évaluation visuelle. Que ce soit pour une simple mesure de l'absorption ou en relation avec l'imagerie, la quantité d'activité nécessaire dépendra du type d'équipement utilisé, des caractéristiques métaboliques du patient et de son état clinique. Il convient de décourager l'administration de quantités nettement supérieures à la quantité optimale afin d'améliorer marginalement la qualité des résultats obtenus. L'équipement doit être utilisé dans les limites et les conditions établies dans les spécifications techniques et dans les exigences de la licence, en s'assurant qu'il fonctionnera de manière satisfaisante.

Enfin, la pureté du radiopharmaceutique garantit la qualité de l'imagerie médicale, en ciblant un organe ou un tissu précis par l'action du vecteur, et par une détection nette de l'énergie du rayonnement.

### **1.2.3. Les applications médicales à visée thérapeutique**

#### **Utilisation thérapeutique des isotopes radioactifs**

Les progrès associés à l'utilisation des rayonnements ionisants, à leurs effets sur la cellule, et aux connaissances des tumeurs ont tout naturellement conduit à utiliser les isotopes radioactifs pour détruire des cellules tumorales. Parmi les types d'émissions radioactives mises à notre disposition, celles qu'on va utiliser pour la thérapie, sont celles qui provoquent le plus de dégâts cellulaires en déposant le maximum de leur énergie sur une faible distance c.à.d. les émetteurs de particules  $\beta^-$  et plus récemment de particules  $\alpha$ . Le principal succès de cette thérapie repose sur la capacité du médicament radiopharmaceutique à optimiser la dose délivrée à la tumeur tout en réduisant la dose délivrée aux tissus sains, et par conséquent de minimiser les

effets secondaires de l'irradiation pour le patient. Pour atteindre cet objectif, il est primordial que le médicament radiopharmaceutique utilisé soit le plus spécifique possible au tissu ou de l'organe à traiter [22].

Depuis une quinzaine d'années, les possibilités thérapeutiques offertes par les médicaments radiopharmaceutiques sont en pleine évolution. Dans la très grande majorité des cas, un médicament radiopharmaceutique est constitué d'une molécule vectrice et d'un isotope radioactif. Les découvertes récentes sur le profil moléculaire des tumeurs nous permettent d'identifier de nouveaux récepteurs spécifiques ou des nouvelles structures antigéniques, conduisant au développement de nouveaux vecteurs de la radioactivité hautement spécifiques aux tumeurs. Parallèlement à ce développement, de nouveaux isotopes radioactifs émetteurs de particules  $\beta^-$  comme l'Yttrium-90 ou le Lutétium-177 sont venus enrichir l'arsenal des isotopes radioactifs disponibles pour la thérapie.

Certaines tumeurs rares appelées neuroendocrines expriment en très grande quantité à leur surface des récepteurs à l'hormone de somatostatine. Les peptides analogues de la somatostatine, c.à.d. les petites protéines ressemblant à la somatostatine, passent prendre la place de la somatostatine en se fixant sur les mêmes récepteurs. Ils sont actuellement couplés à des émetteurs de particules  $\beta^-$  comme le Lutécium-177 pour traiter ces tumeurs, on parle alors de radio-peptide-thérapie.

Un autre exemple de vecteur dans la catégorie des anticorps qui est utilisé dans certaines maladies hématologiques comme les lymphomes. Les cellules de lymphome expriment en très grande quantité à leur surface une protéine nommée Antigène CD20. L'antigène dirigé contre cette protéine est nommé anti-CD20 qui fait partie de l'arsenal thérapeutique classique pour traiter les lymphomes, on parle alors d'immunothérapie.

Le développement de médicament radiopharmaceutique a conduit à l'association d'un isotope radioactif émetteur de particules  $\beta^-$  qui est l'Yttrium-90 à cet anticorps anti-CD20 afin d'améliorer l'efficacité thérapeutique déjà obtenue avec l'anticorps utilisé seul, on parle alors de radio-immunothérapie. Cette technique permet l'irradiation spécifique des cellules tumorales ayant fixé l'anticorps radioactif par une irradiation dite directe, mais aussi en tenant compte des trajets des particules  $\beta^-$  dans la matière des cellules n'ayant pas fixés l'anticorps, on parle alors d'irradiation indirecte en feu croisé.

Si pendant de nombreuses années seuls les émetteurs de particules  $\beta^-$  ont été utilisés en thérapie, une nouvelle classe de médicaments radiopharmaceutiques utilisant des isotopes radioactifs émetteurs de particules  $\alpha$  comme le Radium-223, l'Astate-211 ou le Bismuth-213 est en cours de développement. Cette nouvelle génération de médicaments radiopharmaceutiques semble pouvoir apporter de nouvelles solutions thérapeutiques en déposant une plus grande quantité d'énergie sur un trajet nettement plus court que les particules  $\beta^-$ .

Le déficit actuel de la médecine nucléaire est de réussir à mettre au point le couple idéal : vecteur et isotope radioactif pour former le médicament radiopharmaceutique le

plus spécifique possible de sa cible capable de délivrer la plus grande quantité d'énergie sur la tumeur de manière à être le plus efficace en terme thérapeutique et le moins toxique pour les tissus sains.

### **Exemple d'examen thérapeutique à l'Iode-131**

Historiquement, le traitement des cancers thyroïdiens représente la première application thérapeutique de la médecine nucléaire. En effet, l'iode est un composant essentiel de l'hormone thyroïdienne et présente de ce fait une affinité naturelle avec la glande thyroïde en s'y accumulant de façon physiologique. L'iode-131, émetteur de particules  $\beta^-$ , a donc la particularité d'être utilisé seul sans vecteur pour sa cible de manière à irradier de façon sélective la thyroïde. Cette modalité thérapeutique reste actuellement un traitement de référence du cancer thyroïdien et constitue la modalité thérapeutique la plus utilisée dans les services de médecine nucléaire (Figure 19).

Ce traitement à l'iode radioactif reste actuellement en complément de la chirurgie, du cancer différencié de la thyroïde. Il est programmé chez certains patients dans les mois suivant la chirurgie, dont l'objectif est celui de détruire les cellules cancéreuses encore présentes dans le corps au niveau de la zone opérée ou à distance sous formes de métastases ou simplement de détruire les résidus de tissus thyroïdiens bénins qui persistent habituellement après chirurgie.



**Figure 19 : Gélule pour le traitement à l'Iode-131 (CHU Nantes)**

Le traitement complémentaire à l'iode-131 d'un patient atteint d'un cancer différencié de la thyroïde, ayant subi une ablation de la glande thyroïdienne se fait par hospitalisation dans une chambre radio-protégée. Ce traitement est administré à jeun sous forme d'une gélule à avaler (Figure 19).

Le traitement à l'iode-131 provoque peu ou pas d'effets indésirables. Certains patients peuvent ressentir des douleurs au niveau de la gorge assez proches des douleurs d'angine qui peuvent être soulagées par le paracétamol. D'autres patients se plaignent d'enrouement de la voix, de la baisse du goût ou de la quantité de salive. Ces effets indésirables sont généralement transitoires et limités par quelques recommandations simples comme sucer des pastilles acides ou boire de l'eau

citronnée pour limiter la fixation de l'iode radioactive sur les glandes cellulaires. Enfin, des patients peuvent ressentir une sensation d'inconfort général qui n'est pas liée à l'iode mais à l'interruption transitoire des hormones thyroïdiennes.

Des images scintigraphiques sont, ensuite, réalisées pour visualiser les zones où est fixé l'iode-131 qui a été administré lors de la prise de la gélule. La réalisation de ces images ne nécessite pas d'injection supplémentaire. Ces images permettent de faire le bilan de l'extension de la maladie et de vérifier la bonne fixation de l'iode-131 par les lésions connues condition nécessaire pour obtenir une efficacité du traitement.

Ainsi, le traitement par l'iode-131 est un traitement dont la mise en œuvre est relativement simple et qui a pour seule contrainte l'hospitalisation de quelques jours en chambre radio-protégée. Ce traitement contribue à l'excellent pronostic de la majorité des cancers différenciés de la thyroïde et ainsi à l'obtention d'une espérance de vie proche de la population mondiale pour plus de 85% des patients traités [23].

## Chapitre 2

# Radiopharmacie et radiopharmaceutique

### 2.1. Les médicaments radiopharmaceutiques

#### 2.1.1. Le radiomarquage des médicaments radiopharmaceutiques

La définition de « médicament radiopharmaceutique » est apparue dans la législation française dans la loi du 8 décembre 1992. En tant que médicaments, la gestion, la préparation, le contrôle et la dispensation des radiopharmaceutiques doivent être réalisés sous la responsabilité d'un pharmacien spécialisé en radiopharmacie.

La principale caractéristique d'un médicament radiopharmaceutique est de contenir un ou plusieurs isotopes radioactifs. Il est exclusivement réservé aux établissements de santé. En effet, ces médicaments sont dispensés dans une radiopharmacie après une préparation extemporanée dans des enceintes blindées et adaptées, le plus souvent dans les services de médecine nucléaire. Leur prescription est limitée aux médecins nucléaires ayant une autorisation de l'ASN (Autorité de Sureté Nucléaire) et leur dispensation est sous la responsabilité d'un radiopharmacien. C'est un secteur étroit et très réglementé puisque les médicaments radiopharmaceutiques répondent à la fois aux exigences des médicaments mais également à la radioprotection.

On compte moins d'une centaine de médicaments radiopharmaceutiques. Ces médicaments radiopharmaceutiques sont utilisés majoritairement à des fins diagnostiques, mais ils ont aussi l'utilité pour certains dans des applications thérapeutiques.

Le plus souvent un médicament radiopharmaceutique est composé de deux éléments, un isotope radioactif et éventuellement une molécule d'intérêt biologique nommée vecteur. Ce vecteur peut être une molécule organique, un anticorps, un sucre, une particule, une cellule sanguine... Le vecteur comme son nom l'indique a pour rôle de transporter les isotopes radioactifs envers la cible d'intérêt.

Cependant, certains isotopes radioactifs peuvent être eux-mêmes des vecteurs. Le médicament radiopharmaceutique est alors uniquement composé d'isotopes radioactifs. C'est le cas de l'Iode-123 ou le Daliom-201 avec lequel on fait des scintigraphies de meilleure qualité (Figure 20).



Ainsi, dans la plupart des cas l'isotope radioactif va être lié à un vecteur. Il va donc falloir coupler ces deux éléments dans une étape appelée radio-marquage. En fonction du vecteur et l'isotope utilisés, plusieurs modalités de radio-marquage sont possibles. D'un point de vue chimique, cette association repose, soit sur une liaison covalente simple, soit sur une liaison de complexation.

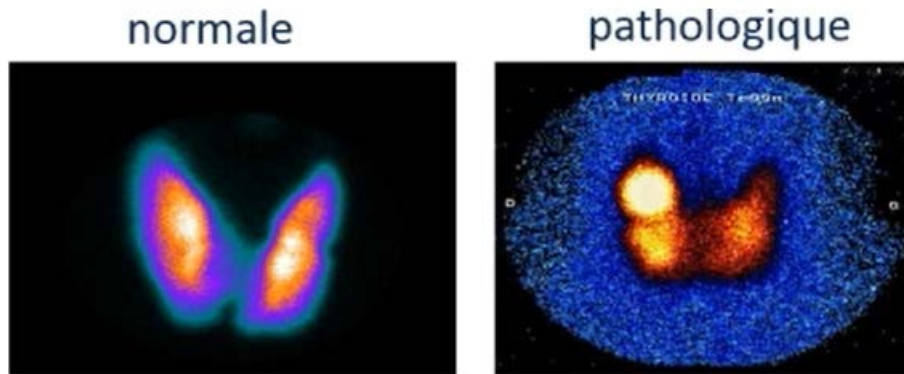


Figure 20 : Scintigraphie thyroïdienne à l'Iode-123 (source CHU Avicenne)

### Fixation par liaison covalente simple

La liaison covalente résulte de la mise en commun par deux atomes de deux électrons qui les lient. Pour assurer ce lien, les orbitales des électrons des deux atomes se recouvrent.

La fixation par liaison covalente est retrouvée pour les isotopes radioactifs appartenant à la famille chimique des halogènes comme l'Iode-123 et le Fluor-18 [24]. On peut citer comme exemple le fluorodésoxyglucose, connu sous le nom de FDG, qui est un analogue du glucose radio-marqué directement au Fluor-18 (Figure 21).

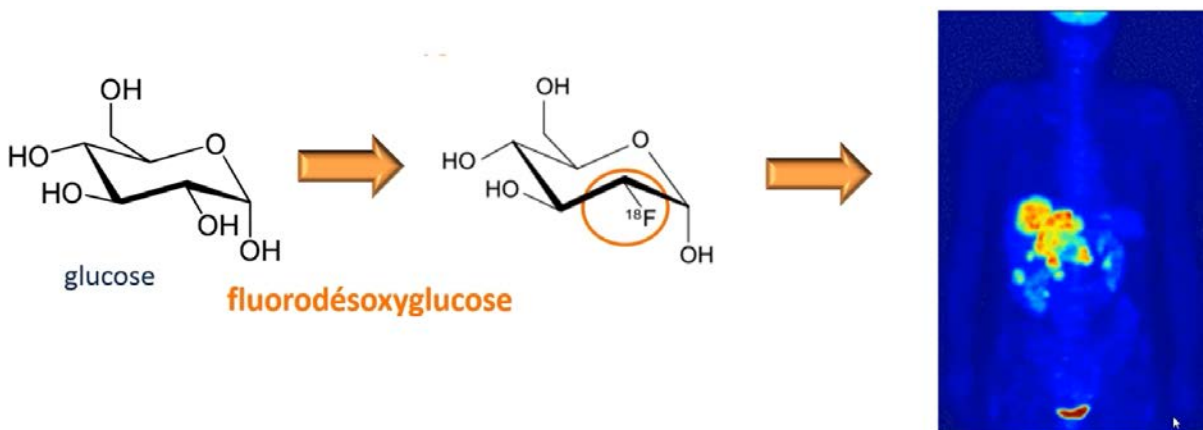


Figure 21 : Molécule de glucose marquée directement au Fluor-18 [3]

### Fixation par liaison de complexation

La chimie de complexation est utilisée pour les isotopes radioactifs appartenant à la famille chimique des métaux cationiques c.à.d. avec des charges positives comme le Technétium-99m, l'Indium-111 et l'Yttrium-90... Dans ce cas le radiomarquage du

vecteur nécessite la formation de plusieurs liaisons entre l'isotope radioactif des atomes chargées négativement. L'ensemble forme ce qu'on appelle un complexe. Un exemple de complexe technétié est le MAG 3 couplé au Technétium-99 métastable. Le vecteur MAG 3 va permettre d'étudier la fonction rénale. Ce vecteur possède des propriétés permettant de complexer directement le Technétium-99 métastable car sa fonction chimique contient plusieurs atomes d'azote chargés négativement (Figure 22).

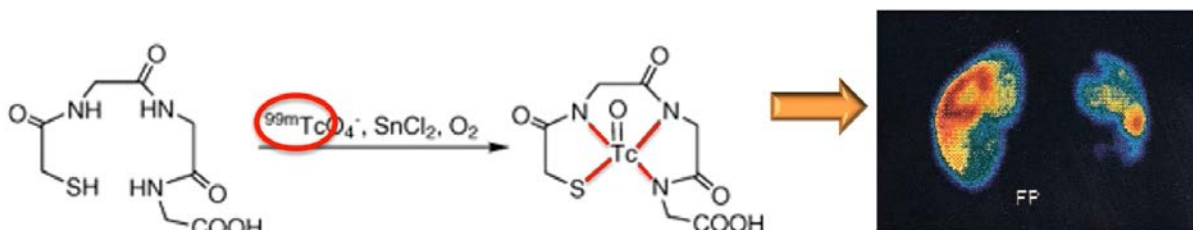


Figure 22 : Scintigraphie rénale au Technetium-99m MAG [3]

Les isotopes radioactifs métallique ne forment pas directement des complexes avec le vecteur. Il faudra parfois ajouter au vecteur des « cages » de complexation comprenant plusieurs atomes chargés négativement. C'est le cas de certains anticorps par exemple. On dit qu'ils sont fonctionnalisés.

### Les types des médicaments radiopharmaceutiques

Les médicaments radiopharmaceutiques se présentent, soit prêts à l'emploi dans environ 30% des cas, soit sous formes de préparations extemporanées pour 70% des cas.

Les spécialités radiopharmaceutiques livrées prêtes à l'emploi concernent celles dont l'isotope radioactif est fixé sur le vecteur par une liaison covalente (Figure 23). Ce radio-marquage qui nécessite souvent plusieurs étapes de synthèse et de purification avec un processus plus au moins long et compliqué, ainsi que les contrôles de qualité sont réalisés par un laboratoire pharmaceutique industriel avant livraison dans les services de médecine nucléaire. Dans ce cas, le rôle du personnel de la radiopharmacie se limite au conditionnement en seringue avec une activité adaptée au poids du patient.



Figure 23 : Médicament radiopharmaceutique prêt à l'emploi (CHU Nantes)

Cependant, dans 70% des cas, le radiomarquage sera réalisé au sein de la radiopharmacie à partir des trousse précurseur et générateur. Il s'agira alors d'une préparation radiopharmaceutique.

Une trousse se présente le plus souvent sous forme d'un flacon en verre sous azote contenant le vecteur sous forme d'une poudre lyophilisée ainsi que les autres réactifs chimiques nécessaires au marquage (Figure 24). Le vecteur contenu dans la trousse est radio-marqué, soit par un isotope radioactif obtenu par un générateur (exemple Technétium-99m), soit par un isotope radioactif produit par un réaction ou un cyclotron et appelé précurseur (exemples : Iode-131, Indium-111, Chrome-51, Yttrium-90, Lutétium-177). Ces précurseurs sont livrés prêts à l'emploi et ne nécessitent pas de contrôles de qualité particulier avant leur utilisation puisque ceci ont été réalisés au préalable par les fournisseurs.



Figure 24 : Contenu d'une trousse pour préparations radiopharmaceutique (CHU Nantes)

### **Le radiomarquage au Technétium-99m**

Dans la grande majorité des cas les vecteurs sont marqués au Technétium-99 métastable obtenu par générateur donc pré disponible à moindre coût. Il existe de nombreuses trousse permettant des radio-marquages faciles et plus rapides avec des laissions de complexation le plus souvent à une seule étape. Ces préparations, que l'on dit technétiées constituent l'activité principale de la radiopharmacie.

Après le radio-marquage et avant toute dispensation des contrôles de qualité de la préparation doivent obligatoirement être réalisés afin de vérifier que le Technétium-99 métastable est bien lié en totalité au vecteur. En effet, dans le cas contraire, Technétium-99 métastable libre engendre de mauvaises images, un examen inexploitable et une irradiation inutile du patient.

### **Spécificités des médicaments radiopharmaceutiques**

Dans cette section, on présente quelques spécificités des médicaments radiopharmaceutiques qui les caractérisent. La quantité administrée est infime par rapport à un médicament non radioactif de l'ordre de quelques microgrammes. On parle de doses traceuses. La durée d'utilisation du médicament peut être trop courte de l'ordre de quelques minutes à quelques heures en fonction de la durée de vie d'isotope radioactif utilisé. La gestion du circuit des médicaments est alors bien plus

complexe que les médicaments classiques car les médicaments radiopharmaceutiques prêts à l'emploi doivent être commandés au jour le jour pour un patient donné. C'est pour cette raison que les trousseaux technétisés sont très utilisés car elles permettent une certaine flexibilité et une liberté d'utilisation de part la disponibilité du Technétium-99 métastable à partir du générateur.

## **2.1.2. Les préparations radiopharmaceutiques**

### **Préparations magistrales**

Elles sont définies à l'article L . 5121-1 du CSP , comme étant « tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé ».

Ce statut , bien que potentiellement intéressant , reste peu utilisé en médecine nucléaire, peut être parce qu'il engage l'entière responsabilité du radiopharmacien pour la sécurité et la qualité du RP et requiert une installation de radiopharmacie coûteuse (assurance et contrôle de la qualité, système documentaire, maîtrise de l'environnement, détermination des points critiques, contrôle des matières premières,...).

Lors de l'évaluation de la faisabilité de la préparation, le radiopharmacien doit vérifier qu'il dispose des moyens pharmaco techniques suffisants.

Il doit disposer de moyens humains (personnel en nombre suffisant et formé) et matériels nécessaires à la réalisation de la préparation magistrale et de son contrôle. Par exemple, si nécessaire, pouvoir disposer d'une chromatographie liquide haute pression (CLHP) couplée à un détecteur UV et à un détecteur de radioactivité pour contrôler la pureté chimique et radiochimique du produit fini [25].

Les locaux doivent être conformes : par rapport aux règles d'aménagement d'un local en zone contrôlée mais aussi par rapport à la classification des zones à atmosphère contrôlée: ainsi, une préparation réalisée en système clos (contenu à l'abri de l'environnement) devra être effectuée dans une enceinte blindée, une préparation réalisée en système ouvert (contenu au contact de l'environnement) devra être réalisée dans une hotte à flux laminaire placée dans un environnement de classe C au minimum.

Des contrôles d'environnement portant sur l'air et les surfaces (contrôles particuliers, contrôles microbiologiques d'air et de surface) doivent être réalisés régulièrement en collaboration avec le service d'hygiène.

Les appareillages doivent être qualifiés : les activimètres, radio-chromatographe, CHLP, bloc chauffant, balances... doivent être accompagnés d'un certificat d'étalonnage lors de l'installation, puis doivent faire l'objet de contrôles internes et externes avec une périodicité définie selon des bonnes pratiques ou selon les données du fournisseur.

La méthode analytique doit être validée : limite de détection, exactitude, précision des méthodes de dosage, reproductibilité...

Pour la réalisation des préparations, seuls les excipients décrits à la pharmacopée peuvent être utilisés.

### **Préparations hospitalières**

Les préparations hospitalières sont définies à l'article L. 512 1-1 du CSP comme « tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire , préparé selon les indications de la Pharmacopée européenne et en conformité avec les bonnes pratiques de préparations hospitalières (BPPH) mentionnées à l'article L . 5121-5, 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 ».

Les préparations magistrales et les préparations hospitalières ne doivent pas être confondues entre elles (Tableau 1). La préparation magistrale n'est pas décrite dans la Pharmacopée européenne et doit être soumise à une prescription pour un malade donné. Elle ne nécessite pas une déclaration à l'Afssaps . La préparation hospitalière doit être décrite dans la Pharmacopée européenne , peut être prescrite pour un ou plusieurs malades. Elle doit être déclarée à l'Afssaps.

<b>Préparation magistrale</b>	<b>Préparation hospitalière</b>
Pas de déclaration à l'Afssaps	Déclaration à l'Afssaps obligatoire
Non décrites à la pharmacopée européenne	Obligatoirement décrite à la pharmacopée européenne
Destinées à un seul malade	Destinées à un ou plusieurs malades

**Tableau 1: La différence principale entre la préparation magistrale et hospitalière**

## **2.2. Législation radiopharmaceutique**

### **2.2.1.Aspects réglementaires**

Les médicaments radiopharmaceutiques de point de vue juridique, suivent les dispositions concernant l'utilisation des médicaments et des radionucléides; qu'ils soient à visée thérapeutique ou diagnostique.

#### **Autorisation de mise sur le marché (AMM)**

Tout médicament doit disposer d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) avant de pouvoir être commercialisé. En France, c'est **l'Afssaps** qui délivre ces AMM après avis de la commission d'autorisation de mise sur le marché . Cette commission statue à partir des rapports d'évaluation de groupes de travail spécifiques qui procèdent à l'évaluation technique et scientifique des données soumises par le laboratoire pharmaceutique demandeur d'AMM . Le dossier comporte les données d'études pharmaceutiques et biologiques , pharmacologiques et toxicologiques ainsi que des études cliniques. Cette évaluation repose sur des critères de qualité pharmaceutique,

efficacité et sécurité d'emploi du médicament (rapport bénéfice/risque favorable). Pour les RP, le groupe de travail concerné est le groupe « Médicaments du diagnostic », composé de pharmaciens (dont le président), de radiologues, de médecins nucléaires et, selon le champ d'application clinique du RP, d'experts cliniciens membres d'autres groupes de travail de l'Afssaps. L'autorisation de mise sur le marché est régulièrement réévaluée. Elle peut être modifiée, suspendue ou retirée par décision du directeur général de l'Afssaps après avis de la commission d'AMM.

Au plan européen, l'autorisation de mise sur le marché est délivrée par l'European Medicine Agency (EMA) après avis du Committee for medicinal products for human use (CHMP) dans le cadre d'une procédure soit centralisée (AMM pour tous les états membres), soit « décentralisée » (demande d'AMM dans certains états membres seulement) ou encore nationale, le plus souvent suivie par une procédure de reconnaissance mutuelle<sup>2</sup>.

Le RP contient une source radioactive et à ce titre, il est sous le contrôle de l'Autorité de sûreté nucléaire (**ASN**), autorité indépendante qui veille à ce que les médecins qui font appel aux rayonnements ionisants respectent la législation et les règlements concernant le respect des principes de radioprotection : le principe de justification pour chaque acte et le principe d'optimisation pour l'exposition qu'il produit. Ces principes répondent à l'ensemble des applications diagnostiques ou thérapeutiques liées à l'utilisation des radiopharmaceutiques.

Pour l'Afssaps, la réglementation du régime de l'AMM est souvent mise en cause comme frein à la mise sur le marché de nouveaux RP, en particulier émetteurs de positrons, même si le dossier de demande d'AMM est déjà « allégé » par rapport aux autres classes de médicaments. Les alternatives à l'AMM restent complexes.

### **Alternatives à l'AMM : Autorisation temporaire d'utilisation (ATU)**

L'ATU est délivrée de manière très exceptionnelle pour certains médicaments destinés à traiter des maladies graves ou rares, alors qu'il n'existe pas de traitement approprié disposant d'une AMM. Cependant, l'efficacité et la sécurité de ces médicaments doivent être fortement présumées. La philosophie de l'ATU se décline selon deux modalités, soit dans l'attente d'un dépôt d'AMM (ATU de cohorte), soit dans le cadre de prescriptions à des malades nommément désignés (ATU nominative).

## **2.2.2. Cadre juridique**

### **Dispositions relatives aux médicaments**

La définition du médicament radiopharmaceutique telle qu'énoncée à l'article L.5121-1 alinéa 1<sup>er</sup> du Code de la santé publique, concernant tout Les produits contenant des radionucléides et utilisés à des fins de diagnostic, de traitement ou de recherche biomédicale : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée

chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologiques, immunologique ou métabolique ».

On note également que cet article précise en son 4<sup>ème</sup> alinéa que :

« Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament ».

Au niveau communautaire, de nombreuses dispositions s'appliquent aux radiopharmaceutiques [26].

Parmi ces documents, les plus importants sont :

- La Directive du Conseil européen n° 89/343/CEE du 3 mai 1989 qui a élargi le champ d'application des directives 65/65/CEE (modifiée par la directive 87/21/CEE) et 75/319/CEE (modifiée par la directive 83/570/CEE) relatives aux spécialités pharmaceutiques en prévoyant des dispositions complémentaires pour les radiopharmaceutiques. Cette directive définit les termes « médicament radiopharmaceutique », « trousse », « générateur » et « précurseur ». Elle rend obligatoire l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les spécialités radiopharmaceutiques.
- La Directive du Conseil n° 91/507/CEE, élargissant le champ d'application de la directive 75/318/CEE (modifiée par la directive 87/19/CEE). Elle décrit les normes analytiques, toxicologiques et cliniques applicables aux radiopharmaceutiques.

En France cette directive a été transposée dans la loi n°92 / 1279 du 8 décembre 1992 ; avec les conséquences suivantes :

- Les radiopharmaceutiques sont des médicaments. Leur production, leur vente, leur importation et leur exportation relèvent donc du monopole pharmaceutique (articles L. 511-1 et L. 512 CSP) ;
- La commercialisation de ces produits est soumise à une autorisation de mise sur le marché (article L.601 CSP) délivrée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) ;
- Leur préparation doit répondre aux exigences de la qualité pharmaceutique : ils doivent être fabriqués et exploités par des établissements pharmaceutiques (article L.596 CSP) et être conformes à la Pharmacopée européenne ou aux Pharmacopées nationales. Leur production doit respecter les dispositions générales des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), ainsi que celles des lignes directrices particulières concernant, notamment, la fabrication des médicaments stériles et des radiopharmaceutiques.

- Toute utilisation chez l'homme en dehors des indications autorisées est considérée comme expérimentation clinique, soumise aux recommandations du guide de Bonnes Pratiques Cliniques et aux exigences requises par la loi Huriet.
- Les médicaments radiopharmaceutiques contenant de l'albumine plasmatique humaine doivent faire l'objet de la traçabilité prévue pour tous les médicaments dérivés du sang.
- Les radiopharmaceutiques, inscrits sur la liste I des substances vénéneuses, doivent suivre les dispositions réglementaires relatives à ces produits. Et dans la même logique, la directive du conseil n°91/507/CEE a élargi le champ d'application de la directive 75/318/CEE relative aux spécialités pharmaceutiques et elle a prévu des dispositions complémentaires pour les produits radiopharmaceutiques en décrivant des normes analytiques, toxicologiques et cliniques adaptées aux produits radiopharmaceutiques.

Sur le plan pharmaceutique, le code de la pharmacie de 2006 demeure la principale base réglementaire régissant le domaine des radiopharmaceutiques. Ces derniers sont définis comme des substances médicamenteuses qui, lorsqu'elles sont prêtes à l'emploi, contiennent un ou plusieurs radio-isotopes incorporés à des fins médicales, sous forme de générateur, trousse ou précurseur... » [27].

#### ***Loi n°92-1279 du 8 décembre 1992 modifiée***

*Articles L. 5121-1 du Code de la Santé Publique*

Le CSP distingue 4 catégories de produits radiopharmaceutiques selon l'article L. 5121-1 :

« I° Médicament radiopharmaceutique, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales : diagnostiques ou thérapeutiques.

II° Générateur, tout système contenant un radionucléide parent servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu généralement par élution et utilisé dans un médicament RP ;

III° Trousse, toute préparation sous forme de lyophilisat qui doit être combinée avec des radionucléides en solution pour le produit radiopharmaceutique final ;

IV° Précurseur, tout autre radionucléide produit par le marquage radioactif d'une autre substance avant administration. »

*Articles L. 5126-5 du Code de la Santé Publique*

L'article L. 5126-5 du CSP indique le rôle du pharmacien et précise les activités de la pharmacie à usage intérieur.

Certaines dispositions de la loi ont été précisées par le décret n°2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le CSP.

#### ***Décret n°2000-1316 du 26 décembre 2000 modifié***

*Article R. 5126-8 du Code de la Santé Publique*



L'article R. 5126-8 du CSP énonce les missions obligatoires de la pharmacie à usage intérieur, celle-ci devant pour assurer ces activités disposer de locaux, de moyens en équipements et d'un système d'information, notamment :

« I° La gestion l'approvisionnement le contrôle la détention et la dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1, ainsi que des dispositifs médicaux stériles ;

II° La réalisation des préparations magistrales à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques ; (...) ».

La radiopharmacie doit donc disposer de moyens spécifiques lui permettant d'assurer l'approvisionnement, le contrôle et la détention des médicaments radiopharmaceutiques trousseaux générateurs et précurseurs ainsi que la dispensation de ces médicaments.

L'article R. 5126-9 du *Code de la Santé Publique* liste les missions de la pharmacie à usage intérieur soumises à autorisation, elle est donnée sous réserve de disposer de locaux, d'équipements et système d'information, et de personnels compétents.

Parmi ces missions:

- La réalisation des préparations des médicaments RP hospitalières à partir de matières premières ou à partir de spécialités pharmaceutiques ;
- La réalisation des préparations pour les recherches biomédicales, y compris la préparation des RP expérimentaux.

Pour réaliser des préparations radiopharmaceutiques, la radiopharmacie doit obtenir une autorisation du directeur général de l'agence régionale de santé, après avis de l'Ordre national des pharmaciens (article R.5126-16 du CSP).

### ***Bonne pratique de préparation***

Les préparations radiopharmaceutiques doivent être réalisées en conformité avec les bonnes pratiques de préparation (article R.5121-5 du CSP), On note que La préparation de tels médicaments est strictement interdites aux officines de pharmacie (article R. 5125-1-1 du CSP).

### **Cadre juridique relatif aux radionucléides**

La composante radioactive de ces médicaments les expose à la loi n° 005-71 (1971) relative à la protection contre les rayonnements ionisants. Cette loi fixe les principes généraux de protection contre les dangers pouvant résulter de l'utilisation des rayonnements ionisants et les conditions auxquelles est soumise toute activité impliquant une exposition aux rayonnements ionisants.

Les dispositions actuelles du code de la santé publique portant sur les rayonnements ionisants émanent de nombreux remaniements. L'ensemble des textes législatifs constitue le chapitre III « Protection de la santé et de l'environnement » du code de la santé publique (CSP) (articles L. 1333-1 à L. 1333-20).

On note également que de nombreuses modifications portant la parution de décrets aussi bien sur des problématiques organisationnelles de sûreté nucléaire que des mesures de radioprotection des personnes ou de l'environnement (articles R. 1333-1 à R. 1333-112).

### ***Activités nucléaires et régime d'autorisation***

Toutes les activités nucléaires, « les activités comportant un risque d'exposition des personnes aux rayonnements ionisants » (article 1333-1 du CSP), sont soumises à un régime d'autorisation ou de déclaration, selon les caractéristiques et les utilisations des sources radioactives (article L. 1333-4 du CSP).

L'utilisation et la détention de radionucléides ou produits en contenant, en vue de leur utilisation à des fins médicales ou de recherche biomédicale étant soumises à un régime d'autorisation (article R. 1333-17 du CSP), il est nécessaire l'obtention d'une autorisation pour l'utilisation et la détention des médicaments radiopharmaceutiques, générateurs et précurseurs.

Cette autorisation est délivrée par l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN) à la personne physique en charge de l'activité nucléaire dénommée « titulaire de l'autorisation » (article R. 1333-38 du CSP), présentant les qualifications requises prévues (article R. 1333-38 du CSP) et ce pour une durée maximale de 10 ans renouvelable (article R. 1333-34 du CSP).

Elle mentionne l'établissement où cette activité peut être effectuée, les locaux de réception et de stockage des radionucléides ou produits en contenant. Elle fixe les activités maximales des radionucléides ainsi que la finalité de l'utilisation de sources, et les conditions particulières de détention et d'utilisation des radionucléides.

### ***Règles techniques de conception et d'exploitation des locaux où sont détenus et utilisés des radionucléides***

Les installations de radiopharmacie doivent répondre aux règles techniques minimales de conception, d'exploitation et de maintenance, élaborés par l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN) et fixés par arrêté (arrêté du 16 janvier 2015 portant homologation de la décision n° 2014-DC-0463 de l'ASN).

### ***Règles d'acquisition, de détention et d'utilisation des radionucléides***

Les radiopharmaceutiques, générateurs et précurseurs sont soumis à des règles précises au niveau de l'acquisition, la détention et de l'utilisation.

L'acquisition de radionucléides ou produits en contenant est interdite à quiconque ne possède pas l'autorisation précitée (article R. 1333-46 du CSP).

Toute acquisition doit donner lieu à un réenregistrement préalable auprès de l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), (article R. 1333-47 du CSP).

Le détenteur doit être en mesure de justifier en permanence l'origine et la destination des radionucléides présents. Il doit organiser un suivi permettant de connaître à tout moment, l'inventaire des produits détenus (registre « entrées-sorties des radioéléments »). Il doit tenir à disposition des personnes chargées du contrôle tout document à jour, justifiant du respect des dispositions précitées (article R. 1333-50 du CSP).

### ***Gestion des déchets radioactifs***

Les déchets radioactifs doivent être gérés selon les règles techniques définies dans la décision n°2008-DC-0095 de l'ASN du 29 Janvier 2008 (10), dont les modalités d'application sont précisées dans le guide de l'ASN N°18 (version du 26/01/2012).

En pratique, chaque établissement doit disposer d'un plan de gestion interne qui définit les modalités de tri de conditionnement de stockage de contrôle et d'élimination des déchets produits par l'établissement.

*Cas particulier des médicaments radiopharmaceutiques dérivés du sang* : Les médicaments RP contenant de l'albumine humaine doivent faire l'objet d'une traçabilité au même titre que tout médicament dérivé du sang (articles R. 5151-181 à R. 5121-201 du CSP).

*Cas particulier des médicaments radiopharmaceutiques expérimentaux* : La législation est relative aux médicaments expérimentaux et aux radionucléides.

Pour leur détention et leur utilisation, une autorisation doit être préalablement obtenue (Cf. supra, régime acquisition) doit donner lieu à un enregistrement préalable auprès de l'IRSN.

### **Cadre juridique relatif au dispositif médical implantable radioactif**

Certains dispositifs médicaux implantables actifs sont composés de radionucléides ; c'est le cas des microsphères radio-marquées à l'Yttrium 90. Ces microsphères radio-marquées appartiennent à la classe de dispositif médical implantable actif aux risques les plus élevés (classe III).

On définit par dispositif médical implantable actif : « tout dispositif médical actif qui est conçu pour être implanté en totalité ou en partie, par une intervention chirurgicale ou médicale, dans le corps humain ou, par une intervention médicale, dans un orifice naturel et qui est destiné à rester après l'intervention » (Directive 90/385/CEE du conseil du 20 juin 1990).

Comme les autres dispositifs médicaux implantables actifs, ces dispositifs radioactifs sont soumis à une procédure de marquage CE, comprenant une validation par un « organisme notifié » (tel que l'ANSM). Pour leur détention et leur utilisation, une autorisation doit être préalablement obtenue (Cf. supra, régime d'autorisation) et toute acquisition doit donner lieu à un enregistrement préalable auprès de l'IRSN.

### **Cadre juridique relatif aux compétences du radiopharmacien**

L'utilisation particulière des produits radiopharmaceutiques nécessite que le radiopharmacien soit titulaire d'une double compétence, pharmaceutique et radioisotopique, acquise par l'obtention du Diplôme d'Etudes Spécialisées Complémentaires de radiopharmacie et radiobiologie (ou équivalent), qualification réglementairement exigée depuis le 31 décembre 2005.

En effet, les pharmaciens doivent être titulaires de ce diplôme (arrêté du 1<sup>er</sup> décembre 2003 relatif aux qualifications, et à la formation des pharmaciens utilisant des médicaments RP dans les établissements de santé et les syndicats inter-hospitaliers).

Par ailleurs, comme tout professionnel pratiquant ou participant à des actes exposant les personnes à des rayonnements ionisants, les radiopharmaciens doivent bénéficier d'une formation initiale et continue relative à la radioprotection de patients exposés aux rayonnements ionisants.

Ces connaissances sont à être à jour au minimum tous les 10 ans (arrêté du 22 septembre 2006 modifiant l'annexe II de l'arrêté du 18 mai 2004, relatif aux programmes de formation concernant la radioprotection de patients exposés aux rayonnements ionisants).

## **2.3. Les mécanismes d'actions des médicaments radiopharmaceutiques**

### **2.3.1. Notion de ciblage moléculaire**

Comme définit ci-dessus un médicament radiopharmaceutique se compose d'un isotope radioactif couplé dans la majorité des cas à un vecteur qui permet le transport de l'isotope radioactif jusqu'à sa cible. C'est ce qu'on appelle le ciblage moléculaire.

En médecine nucléaire, l'imagerie obtenue suite à l'administration d'un médicament radiopharmaceutique, s'appelle l'imagerie moléculaire fonctionnelle. Elle permet d'obtenir des informations sur l'expression d'une molécule d'un récepteur ou sur le métabolisme ou le fonctionnement de l'organe mais pas sur l'anatomie précise de cet organe. C'est la principale différence qui existe entre l'imagerie de la médecine nucléaire et les autres modèles d'imagerie médicales comme la radiographie, l'IRM, l'échographie qui donnent des indications anatomiques et morphologiques précises. C'est pour cette raison qu'il est fréquent de coupler deux modalités d'imagerie la scintigraphie ou la tomographie par émission de positons (TEP) obtenues par les caméras utilisées en médecine nucléaire avec l'imagerie du scanner par exemple.

Les mécanismes d'actions des médicaments radiopharmaceutiques, soit de cibler directement des molécules généralement surexprimées d'une certaine pathologie et notamment cancéreuses, on parle dans ce cas d'imagerie phénotypique, soit de mettre en évidence un dysfonctionnement fonctionnel lié à une pathologie, on parle alors d'imagerie métabolique.

Pour mettre en évidence une molécule surexprimée, le principe est assez simple. Il suffit d'utiliser comme vecteur une molécule capable de se lier à cette molécule surexprimée. La molécule surexprimée peut être par exemple un antigène et dans ce cas il faut choisir comme vecteur un anticorps capable de se lier spécifiquement sur cet antigène. Il peut également s'agir d'un récepteur surexprimé à la surface des cellules. Il faut alors choisir comme vecteur une molécule capable de se lier à ce récepteur, en générale un petit peptide. Dans ces premiers cas, nous avons un vecteur qui se lie à une molécule surexprimée.

La notion de ciblage moléculaire intègre aussi des vecteurs qui participent à un métabolisme précis ou une fonction physiologique dans le but de détecter un dysfonctionnement. Dans ce cas, le vecteur suit le métabolisme qu'on souhaite observer [28].

### 2.3.2.Exemple d'imagerie phénotypique

Les analogues de la somatostatine sont des petits peptides utilisés en médecine nucléaire qui peuvent être radio-marqués par différents isotopes radioactifs. On peut citer par exemple l'Indium-111 pour faire de l'imagerie scintigraphique et le Gallium-68 pour l'imagerie en TEP. Ils peuvent également être radio-marqués par du Lutétium-177 ou de l'Yttrium-90 pour des applications thérapeutiques.

Ces analogues de la somatostatine sont utilisés pour cibler les récepteurs d'une hormone appelée somatostatine. Ces récepteurs sont présents sur différentes membranes des tissus sains par exemple au niveau cérébral ou digestif. Cependant, leur intérêt est qu'ils sont également surexprimés en forte quantité dans de nombreuses tumeurs dites neuroendocrines.

L'expression la plus importante de ces récepteurs dans ces tumeurs par rapport aux tissus sains va permettre la concentration des analogues de la somatostatine à la surface des cellules cancéreuses. En effet, ces analogues ressemblant fortement à cette hormone, ils se lient aux récepteurs à la place de la somatostatine.

Lorsqu'ils sont marqués, par exemple au Gallium-68, les analogues de la somatostatine rendent les cellules malades radioactives et permettent d'obtenir ce type d'images précises grâce à une caméra TEP [29]. On ne voit pas ici une image anatomique très précise mais nous voyons des taches qui correspondent aux zones où s'est accumulé le médicament radiopharmaceutique, c.à.d. où les cellules présentent une forte proportion de récepteurs à la somatostatine. Il s'agit ici d'une image dite phénotypique (Figure 25).

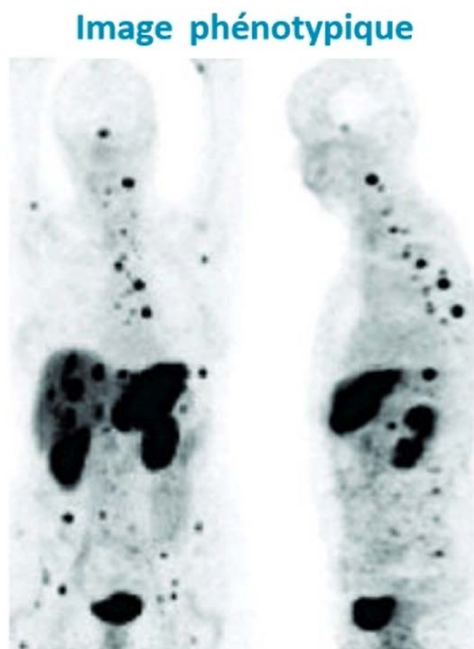


Figure 25 : Imagerie TEP avec un analogue de la somatostatine marqué au Gallium-68 [3]

### 2.3.3.Exemple d'imagerie métabolique

Le FDG (fluorodésoxyglucose), cité précédemment, est un analogue du glucose radio-marqué au Fluor-18. Cette molécule, ressemblant au glucose, permet de suivre et de

visualiser le métabolisme du glucose c.à.d. la consommation du glucose par les cellules. En effet, comme le glucose, le FDG est capable de rentrer dans les cellules grâce à un transporteur exprimé sur leurs membranes, appelé GLUT1. Une fois à l'intérieur des cellules, il subit une transformation de la même façon que le glucose où il est phosphorylé c.à.d. que les enzymes cellulaires lui ajoutent un groupement de phosphate qui l'empêche de ressortir de la cellule. En revanche, contrairement au glucose normal, le FDG phosphorylé n'est pas reconnu par les enzymes du cycle de dégradation du glucose. Il s'accumule, alors, dans les cellules. Par l'accumulation du Fluor-18, les cellules deviennent radioactives et émettent des rayonnements détectés par les caméras TEP.

Le FDG est essentiellement utilisé en cancérologie car les cellules cancéreuses se multiplient sans cesse. Ces nombreuses multiplications nécessitent beaucoup d'énergies et auront donc une consommation anormalement élevée du glucose par rapport aux cellules normales. C'est grâce à cette consommation excessive du glucose, que l'on peut repérer les tissus cancéreux avec la caméra TEP.

Les images obtenues en TEP ne représentent pas, encore une fois, des images anatomiques du corps mais montrant des taches là où s'est accumulés le FDG marqué au Fluor-18 (exemple d'une liaison tumorale dans la [Figure 26](#)) On parle d'image métabolique car on visualise ici un dysfonctionnement et non un organe. Afin de savoir précisément sur cette coupe transversale au niveau de la lésion dans quel organe sont ces cellules qui consomment beaucoup de glucose, on peut coupler l'image métabolique obtenue avec une caméra TEP avec l'image anatomique obtenue avec un scanner. On obtient au final une image dite de fusion [\[30\]](#).



**Figure 26 : Fusion entre imagerie métabolique et anatomique d'une liaison tumorale [\[3\]](#)**

Chaque médicament radiopharmaceutique a un mécanisme d'actions différent avec ciblage moléculaire qui est propre au vecteur utilisé. De nombreux vecteurs pouvant être marqués au Technétium-99 métastable sont très utilisés en routine. Ils permettent actuellement d'explorer plusieurs organes et un grand nombre de fonctions comme la filtration par les reins, la ventilation des poumons, la perfusion du myocarde, le métabolisme osseux, etc.... Grâce aux médicaments radiopharmaceutiques et ce ciblage moléculaire, il est possible d'explorer une fonction si l'on est capable de trouver un vecteur capable de cibler cette fonction et bien sur si l'on est capable de marquer ce vecteur par un isotope radioactif.

Différents mécanismes qui font que le produit radiopharmaceutique est retenu à un tissu ou organe. Ces mécanismes comprennent la phagocytose, le blocage capillaire,

la séquestration cellulaire, le transport actif, la diffusion simple, l'échange d'ions, l'analogie structurale ou par un processus de transport actif.

Le **Tableau 2** répertorie les radioéléments les plus fréquemment utilisés en médecine nucléaire. Ils peuvent être utilisés directement ou intégrer dans la composition de médicaments radiopharmaceutiques plus complexes [26].

Isotope	Période	Etat physico-chimique	Principales applications
<b><i>Utilisation diagnostique</i></b>			
Technétium 99m	6h	Pertechnétate	Nombreuses explorations scintigraphiques
Iode 123	13,2 h	Iodure	Explorations thyroïdiennes
Iode 125	60 j	Iodure	Volume plasmatique
Indium 111 Chrome 51	2,8 j 27,7 j	Chlorure Chromate	Explorations hématologiques
Gallium 67	3,3 j	Citrate	Détection des foyers infectieux
Xénon 133	5,2 j	Solution ou gaz	Explorations pulmonaires
Thallium 201	3 j	Chlorure	Scintigraphie myocardique
Fluor 18	1.83 h	Fluorure	Nombreuses explorations cancérologiques
<b><i>Utilisation thérapeutique</i></b>			
Iode 131	8,02 j	Iodure	Traitements hyperthyroïdiens Hépto-carcinome Cancers de la thyroïde
Phosphore 32	14,3	Phosphate	Traitement des polyglobulies
Samarium 153 Strontium 89	1.93 j 50.6j	Hydroxyéthylène diphosphonate Chlorure	Traitement des douleurs liées aux métastases osseuses

**Tableau 2 : Radioéléments les plus fréquemment utilisés en médecine nucléaire**

Il est nécessaire de s'assurer du respect de la qualité des principes actifs, excipients, solvants... qui entrent dans la composition : il est primordial que tous soient de qualité pharmaceutique de façon à assurer la sécurité du produit pour le patient « Les matières premières non enregistrées pour la médecine humaine ou non décrites à une pharmacopée officielle ne peuvent pas être utilisées comme matières premières pour les préparations, sauf exceptionnellement et sous réserve qu'elles aient bénéficié d'une expertise physicochimique et toxicologique adaptée et sauf, le cas échéant, dans le cadre de recherches biomédicales ».

« Les matières premières utilisées pour la préparation des médicaments stériles sont soit des matières premières à usage pharmaceutique, soit des spécialités pharmaceutiques stériles. Les matières premières utilisées doivent répondre aux spécifications de la pharmacopée concernant notamment la contamination microbiologique ».

## **2.4. Autres missions liées à la radiopharmacie**

### **2.4.1. Pharmacovigilance**

Parmi les différentes missions confiées à l'AFSSAPS, on trouve la mise en œuvre des vigilances des produits à finalité sanitaire et des produits à finalité cosmétique (art. L.5311-2 du CSP) ainsi que des produits de tatouage (art. L.5311-1 et L.5311-2 CSP). On parle ici de la pharmacovigilance, de la pharmacodépendance, de l'hémovigilance, de la biovigilance, de la réactovigilance, de la matériovigilance, de la cosmétovigilance et de la vigilance des produits de tatouages.

La pharmacovigilance a pour objet de surveiller le risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et des produits à usage humain (art. R.51218-150 CSP). Un effet indésirable est défini comme une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit (art. R.5121-153 CSP).

Selon l'article R.5121-151 du Code de la Santé Publique, la pharmacovigilance comporte :

- Le signalement des effets indésirables ;
- L'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ;
- La réalisation de toutes études et de tous travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et produits mentionnés à l'article R.5121-150 du CSP.

La pharmacovigilance s'exerce sur les produits mentionnés à l'article L.5121-1 du CSP, et parmi lesquels on trouve les préparations magistrales, les préparations hospitalières, les médicaments radiopharmaceutique, les générateurs, les trousse et précurseurs.



En ce qui concerne la pharmacovigilance des produits radiopharmaceutiques, il convient de noter que les mesures prises sont les mêmes que pour un médicament normal. Les effets indésirables des produits radiopharmaceutiques, et notamment des médicaments de diagnostic, ne sont pas très fréquents, car ils n'ont pas une activité pharmacologique élevée, mais cela ne signifie pas qu'ils ne peuvent pas se produire. Si une réaction indésirable ou une interaction médicamenteuse se produit, elle doit être signalée pour un suivi.

Selon les données publiées par l'Association européenne de médecine nucléaire (AEMN), des réactions à tous les produits radiopharmaceutiques ont été signalées. Les effets indésirables les plus courants sont les réactions d'hypersensibilité lors de l'utilisation de produits radiopharmaceutiques de nature peptidique, la réaction d'hyperthermie en présence de pyrogènes ou due à l'activité radioactive elle-même, et il existe quelques cas de mauvaise utilisation du produit radiopharmaceutique.

Il est très important de connaître les interactions médicamenteuses qui peuvent survenir lors de l'utilisation d'un produit radiopharmaceutique. Il existe certaines associations médicamenteuses qui modifient le comportement et la distribution du produit radiopharmaceutique. Normalement, ces interactions se produisent lorsque le médicament classique modifie le mécanisme d'action du produit radiopharmaceutique.

Dans tous les cas, il est important de connaître l'effet de la médication du patient sur la distribution du médicament, car l'influence sur la distribution du radiopharmaceutique peut conduire à une erreur de diagnostic, entraînant un faux résultat positif ou négatif, ou même, dans le cas des radiopharmaceutiques à usage thérapeutique, à une irradiation non désirée.

Le [Tableau 3](#) énumère certaines des interactions les plus pertinentes en fonction du produit radiopharmaceutique utilisé et de l'étude diagnostique.

Une étude a été menée sur 897 patients, où ils ont voulu connaître les causes possibles de la mauvaise qualité de l'image dans la ventriculographie isotopique et dans la détection des saignements gastro-intestinaux avec un radiopharmaceutique autologue (99mTc-Hématies).

Parmi tous les facteurs étudiés, il a été conclu que les interactions médicamenteuses étaient la principale cause de la diminution de la qualité des images, et que les médicaments les plus touchés étaient l'héparine et les cytostatiques. Le [Tableau 4](#) montre certaines des interactions dans ce type de tests de diagnostic avec les 99mTc-Hématies.

Ce ne sont là que quelques-unes des interactions qui se produisent lors de l'utilisation de produits radiopharmaceutiques à des fins thérapeutiques et diagnostiques. Pour éviter les erreurs, il est très important de connaître la médication du patient et dans la mesure du possible, de suspendre le traitement avec les médicaments qui peuvent interférer.

Spécialité radiopharmaceutique	Médicament classique	Étude diagnostique	Effet sur l'image
<sup>99m</sup> Tc-albumine colloïdal	Cytostatiques (Carmustine)	Scintigraphie du foie et de la rate	Distribution irrégulière du radiopharmaceutique Hépatomégalie
	Estrogènes	Scintigraphie du foie	Hyper captation hépatique
<sup>99m</sup> Tc-mercaptoacétiltriglicine	IECA /Aminoglycosides	Scintigraphie du rein	Interférence dans la captation rénale
	Antagonistes de Calcium (Amlodipine)	Scintigraphie du rein	Faux positifs
<sup>99m</sup> Tc-fosfonate	Amphotéricine B	Scintigraphie osseuse	Accumulation rénale du radiopharmaceutique
	Fer	Scintigraphie osseuse	Captation osseuse réduite et captation rénale augmentée
<sup>111</sup> In-Plaquettes	Héparines	Scintigraphie de l'embolie pulmonaire	Échec du radiopharmaceutique pour identifier l'embolie
<sup>67</sup> Ga	Contraceptifs oraux	Scintigraphie de la localisation des abcès	Accumulation du radiopharmaceutique aux seins.

**Tableau 3 : Interactions médicamenteuse avec les radiopharmaceutiques les plus fréquentes.**

Le médecin, chirurgien-dentiste, ou la sagefemme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un des médicaments ou produits mentionnés ci-dessus, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire une déclaration immédiatement au Centre régional de pharmacovigilance. Du même, un pharmacien qui a eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un des médicaments ou produits mentionnés à l'article R.5121-150 du CSP qu'il a délivré, doit le déclarer aussitôt que possible au Centre régional de pharmacovigilance (art. R.5121-170 du CSP).

Pour les produits sanguins labiles, les mêmes règles s'appliquent (art. R.1221-40 du CSP) et les effets indésirables doivent être communiqués au correspondant d'hémovigilance de l'établissement

Médicament	Effet sur l'image	Mécanisme
<b>Sulfasalazine</b>	Diminution du rendement du marquage	Hémolyse pour les patients atteints d'une maladie inflammatoire intestinale
<b>Ciclosporine</b>	Diminution du marquage	Médicament lipophile présentant une grande affinité pour les hématies
<b>Héparine</b>	Visualisation de la muqueuse gastrique et thyroïde	Diminution de l'efficacité du marquage
<b>Doxorubicine</b>	Diminution de la fonction ventriculaire gauche	Cardio-toxicité

**Tableau 4 : Effet des différentes interactions sur l'organisme.**

La déclaration se fait par un formulaire « Cerfa » à remplir et à envoyer :

- Au service de pharmacovigilance de l'établissement et au pharmacien responsable de la PUI pour les médicaments dérivés du sang (MDS) ;
- Au Centre régional de pharmacovigilance de sa région ;

Par ailleurs, en plus de la déclaration obligatoire, il importe aussi de faire le signalement :

- Au pharmacien responsable de la société fournisseur du médicament radiopharmaceutique ;
- À l'Association européenne de médecine nucléaire (EANM). Un formulaire spécial est disponible auprès de l'EANM.

Bien que l'aspect non obligatoires de ces deux dernières déclarations, le fait de les faire peut contribuer efficacement dans la collecte des effets indésirables des produits radiopharmaceutiques auprès des spécialistes du domaine, ce qui permet d'avoir une meilleure connaissance des produits. Il peut même s'agir d'une simple déclaration concernant des événements inhabituels ne relevant pas de la pharmacovigilance comme par exemple une bio-distribution légèrement modifiée ou l'existence d'images anormales.

La radiopharmacie a donc un rôle d'expert vital pour vérifier au préalable la qualité des produits en appliquant les différentes activités de contrôle de qualité, et aussi en effectuant une analyse des interactions médicamenteuses possibles.

### **2.4.2. Matériovigilance**

La matériovigilance, faisant partie de la mission de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), est régie par un cadre législatif et

réglementaire spécifique. Elle a pour objectif la surveillance des incidents et des risques d'incidents résultant de l'utilisation des dispositifs médicaux après leur mise sur le marché (art. R.5212-1 CSP).

On entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, matière, produit (à l'exception des produits d'origine humaine), ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et les logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci. Un logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques est également considéré comme un dispositif médical (art. L.5211-1 CSP).

Le système de matériovigilance est pris en charge au niveau national par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) et la Commission Nationale de Sécurité Sanitaires des Dispositifs Médicaux qui siège auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Et localement par les correspondants locaux de matériovigilance, les utilisateurs et les personnes tenues de signaler les incidents ou les risques d'incidents dont elles ont connaissance.

Tout incident ou risque d'incident grave ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers mettant en cause un dispositif médical doit être signalé sans délai à l'AFSSAPS (art. L.5212-2 et R.5212-14 CSP).

Un incident peut être signalé notamment par l'utilisateur ou toute autre personne en ayant connaissance. Il faut remplir un formulaire « Cerfa » fourni généralement par l'hôpital, mais aussi disponible sur le site de l'AFSSAPS aux rubriques « infos pratiques » / « signalement de vigilance ». Selon les cas, il peut être déclaré directement auprès du directeur général de l'AFSSAPS ou au correspondant local de matériovigilance. Dans chaque établissement public ou privé de santé, un correspondant est nommé pour faire suivre au besoin l'information à l'AFSSAPS et au fabricant du dispositif médical.

Selon l'article R.5212-17 du CSP, les signalements doivent être faits :

- Auprès du correspondant local de matériovigilance lorsque ces signalements sont effectués par des utilisateurs ou des tiers qui exercent leurs fonctions dans l'un des établissements ou associations mentionnés à l'article R.5212-12, notamment lorsque ces utilisateurs ou tiers sont des membres des professions de santé ou des membres du personnel administratif ou technique ;
- Directement auprès du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé dans autres cas, en particulier lorsque les signalements sont effectués par les professionnels de santé exerçant à titre libéral et par les fabricants ou leurs mandataires.

Selon les articles R.5212-2 et R.5212-15 du CSP, la Matériovigilance comporte :

- Le signalement et l'enregistrement des incidents mentionnés aux articles R.5212-14 et R.5212-15 ;

- L'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ;
- La réalisation de toute étude ou travail concernant la sécurité d'utilisation des dispositifs médicaux ;
- La réalisation et le suivi des actions correctives décidées.

Certains événements donnent lieu à un signalement facultatif :

- Réaction nocive et non voulue se produisant lors de l'utilisation d'un dispositif médical conformément à sa destination ;
- Réaction nocive et non voulue résultant d'une utilisation d'un dispositif médical ne respectant pas les instructions du fabricant ;
- Tout dysfonctionnement ou toute altération des caractéristiques ou des performances d'un dispositif médical ;
- Toute indication erronée, omission et insuffisance dans la notice d'instruction, le mode d'emploi ou le manuel de maintenance.

Des études ont montré des interactions contenu-contenant pouvant être à l'origine d'un mauvais marquage ou d'une mauvaise qualité d'image. Les causes sont diverses; il peut s'agir d'interaction lors du marquage comme c'est le cas pour le marquage à l'indium 111 en présence d'autres éléments métalliques mais également d'interaction post-marquage lors de l'étape de conditionnement du médicament radiopharmaceutique en seringue (cas de l'adsorption de certains médicaments radiopharmaceutiques avec les constituants plastiques).

Afin de prévenir les incidents, il est recommandé de n'utiliser pour la préparation et la dispensation des médicaments radiopharmaceutiques que des dispositifs médicaux validés au préalable pour leur absence d'interactions. Il est aussi judicieux de faire participer le pharmacien gérant des dispositifs médicaux aux appels d'offres pour le choix de certains matériels liés à la radioprotection (seringues adaptées aux protège-seringues, système Luer-lock...). Le dispositif choisi doit être conforme et tout changement sur le marché doit être validé à priori

### **2.4.3. Radiovigilance-radioprotection**

La radiovigilance représente l'ensemble des procédures qui visent à encadrer l'utilisation médicale des radiations ionisantes.

Selon les articles L.1333-3 et R.1333-109 du CSP, la personne responsable d'une activité nucléaire est tenue de déclarer sans délai à l'Autorité de sûreté nucléaire et aux préfets de département, tout incident ou accident susceptible de porter atteinte à la santé des personnes par exposition aux rayonnements ionisants.

De même, les professionnels de santé participant au traitement ou au suivi de patients exposés à des rayonnements ionisants pour des fins médicales, ayant connaissance d'un incident ou accident lié à cette exposition, en font la déclaration sans délai à l'Autorité de sûreté nucléaire et au directeur général de l'Agence régionale de santé.

L'ASN apporte des précisions sur la notion de « déclaration sans délai ». En dehors d'une situation d'urgence avérée, nécessitant l'intervention des pouvoirs publics, le responsable de l'activité nucléaire apprécie l'urgence de la déclaration au regard de la gravité avérée ou potentielle de l'évènement et de la réaction nécessaire pour éviter une aggravation de la situation ou en limiter les conséquences. Toutefois, ce délai ne devrait pas excéder 2 jours ouvrés suivant la détection de l'évènement.

Il n'est pas obligatoire de déclarer tous les événements pouvant se produire dans une installation ou une activité à l'autorité administrative. L'ASN indique dans le guide de l'ASN (Guide ASN/DEU/03), les critères de déclaration aux pouvoirs publics des événements jugés « significatifs », et il met à la disposition des utilisateurs un formulaire de déclaration en ligne sur son site (<http://www.asn.fr>).

Ces critères tiennent compte :

- Des Conséquences, réelles ou potentielles, sur les travailleurs, le public, les patients ou l'environnement, des événements pouvant survenir en matière de radioprotection ;
- Des principales causes techniques, humaines ou organisationnelles pouvant entraîner l'apparition de tel événement.

De par ses missions, la radiopharmacie est fortement impliquée dans le domaine de la radioprotection. Elle est responsable de la gestion des produits radiopharmaceutiques et de leur manipulation au quotidien. Etant généralement responsable des entrées des produits radioactifs, la gestion de l'ensemble des déchets est aussi souvent de son ressort (voir chapitre suivant).

Face à ces responsabilités, une bonne connaissance de la radioprotection est nécessaire et le radiopharmacien reste un interlocuteur privilégié pour la personne compétente en radioprotection (PCR) si le radiopharmacien ou une personne de son équipe n'est pas lui-même PCR.

#### **2.4.4. Hygiène**

L'activité de radiopharmacie requiert une forte implication du personnel dans l'hygiène et le contrôle de l'environnement. La préparation des médicaments radiopharmaceutiques doit répondre aux exigences pharmaceutiques des préparations injectables et également à celles de la manipulation des radionucléides. Il faut protéger à la fois le manipulateur des risques liés à l'utilisation des radionucléides et la préparation de toute possibilité de contamination microbienne. Les locaux doivent répondre à des normes précises en termes d'équipement et de traitement de l'air. L'environnement doit donc être maîtrisé et des contrôles périodiques sont effectués au niveau de l'air et des surfaces.

Le guide des Bonnes pratiques de préparation (BPP 2007) définit les exigences pharmaceutiques qu'il faut respecter en termes d'environnement pour les locaux où sont effectuées des préparations injectables et pour les locaux de la radiopharmacie. Pour suivre ces exigences, trois types de mesures doivent être mis en place, à savoir le comptage particulaire, l'aérobiocontamination par boîtes de pétri et le dénombrement microbien par comptage avec des géloses contact.

Les prélèvements sont effectués « en activité » et les résultats de la surveillance particulaire et microbiologique doivent être analysés au regard de seuils d'alerte et d'action qui auront été définis préalablement.

Les indications données concernant le nombre maximal de particules au repos correspondent approximativement aux classifications de l'ISO : classes A = ISO 4.8, B=ISO 5, C =ISO 7 (au repos) et ISO 8 (en activité), D = ISO 8. Les valeurs en activité sont dix fois supérieures à celles au repos.

Par ailleurs, d'autres documents, bien que non opposables, peuvent être consultés lors de la mise en place et du suivi de cette activité.

La norme NF EN ISO 14644-1 définit la classification de la propreté particulaire des salles propres et des espaces à empoussièrement maîtrisé. La classification particulaire est déterminée par la réalisation d'une cinétique de contamination particulaire à  $0,5 \mu m$  et par un comptage particulaire. Le nombre minimal de points d'échantillonnage est donné par la formule  $NL = \sqrt{A}$  (A étant l'air, en mètres carrés, de la salle propre ou de la zone propre à contrôler).

La circulaire DGS/DHOS/CTIN relative à la surveillance microbiologique de l'environnement dans les établissements de santé (air, eaux et surfaces) apporte d'autres éléments dans ce domaine. Les contrôles mis en place doivent être réalisés par un personnel spécifiquement formé. Les contrôles particuliers sont effectués avec un compteur dont les qualités ergonomiques (taille, encombrement) doivent être prises en compte. Cette technique s'intéresse aux particules dont le diamètre est supérieur à  $0,5 \mu m$ . Il est recommandé d'effectuer trois prélèvements en chaque point. Le contrôle particulaire étant plus aisé à mettre en œuvre et mieux standardisé que le contrôle d'aérobiocontamination peut être utilisé dans un deuxième temps à l'aide d'un biocollecteur. Il est recommandé de toujours utiliser le même appareil, par souci de reproductibilité et de comparaison.

Au niveau des prélèvements, les lieux et points choisis doivent être ceux présentant le risque infectieux le plus élevé pour les patients. Pour les hottes à flux d'air laminaire, il est recommandé de réaliser au moins trois points de prélèvements. Il est important d'utiliser une méthode standardisée afin de pouvoir comparer les résultats obtenus.

Il existe plusieurs méthodes de prélèvement de surface : gélose contact (la plus sensible pour détecter les bactéries globalement et les cocci à Gram positif) et la technique pour écouvillonnage humide (plus sensible pour la détection des bacilles Gram négatif). Pour les champignons, les deux méthodes sont équivalentes.

La SoFRa (Société française de radiopharmacie) propose un Guide de surveillance de l'environnement des unités de préparations des médicaments radiopharmaceutiques (le pharmacien hospitalier et clinicien, mars 2011).

Le groupe de travail recommande de déterminer les caractéristiques particulières au repos. En effet, il est admis qu'en activité il n'est pas toujours possible de démontrer la conformité au niveau requis. Les limites données par les bonnes pratiques de préparation pour la contamination microbiologique respectent des procédures de bio-

nettoyage. Les opérateurs effectuant les contrôles devront être formés aux mesures de radioprotection à respecter lors de leur intervention en radiopharmacie. Les prélèvements (géluses, écouvillons) ainsi que les appareillages font l'objet d'un contrôle de non-contamination radioactive à l'aide d'un détecteur adapté.

Au niveau de contrôle de l'air, il est préconisé un comptage particulaire et un contrôle de l'aérobiocontamination. Le comptage particulaire n'est pas toujours réalisable en routine dans un établissement, et lorsque celui-ci est fait, il est ponctuel contrairement à certains laboratoires pharmaceutiques où il est continu. La possession d'un appareillage propre à l'établissement permet de réaliser plus fréquemment des mesures et d'assurer ainsi une surveillance de routine. Pour les établissements qui ne possèdent pas ce type d'appareillage, le contrôle de l'aérobiocontamination peut constituer une alternative. Les valeurs des niveaux cibles, niveaux d'alerte et niveaux d'action, ainsi que les mesures à prendre en cas de non-conformité sont à discuter localement, en collaboration avec les équipes d'hygiène.

Au niveau du contrôle des surfaces, l'utilisation d'un applicateur permet de standardiser les prélèvements des géluses. La norme ISO 14698-1 préconise de maintenir un contact du milieu gélosé pendant dix secondes sous une pression constante de  $25 \text{ g/cm}^2$ . Les valeurs de niveaux cibles, niveaux d'alerte et niveau d'action, ainsi que les mesures à prendre en cas de non-conformité sont à discuter localement, en collaboration avec les équipes d'hygiène.

### **2.4.5.Toxicologie**

Le danger s'explique par le transfert de l'énergie des rayonnements ionisants à la matière rencontrée, ce qui entraîne des dommages moléculaires entraînant eux-mêmes des dommages cellulaires et tissulaires. Les effets sont principalement des effets à long terme (provoquant anomalies chromosomiques tératogène ou cancérogène).

Le risque concerne le préparateur qui est exposé pendant la manipulation, l'infirmier qui administre le radiopharmaceutique et qui côtoie le patient.

La contamination et l'irradiation du personnel peuvent être causées aussi par le patient, Cette irradiation est mesurable par différents appareils individuels (dosimètre) Une dose d'irradiation de 20mSv/12mois est admise pour les travailleurs, elle est 20 fois supérieure à la dose autorisée pour l'ensemble de population. Cette dose, mesurée par dosimètre individuel, est connue pour ne pas dépasser la fréquence naturelle de réparation du chromosome associée aux radiations ionisantes. Les mesures réelles sont, sauf exception, en dessous de la norme.

Les instruments de mesure permettent la mise en évidence les rayonnements issus des sources contaminants dans l'espace de travail, et la vérification si nécessaire de l'efficacité de la protection des sources scellées et de la décontamination de l'espace du travail.

Les précautions pour limiter ce risque sont de deux types : diminution de l'irradiation (spécifique aux radiopharmaceutiques) et diminution de la contamination.

L'irradiation à partir du RP est réduite par différents facteurs, comme la diminution du temps d'exposition aux rayonnements ionisants, l'augmentation de la distance entre le



RP et le manipulateur et l'utilisation d'écrans (écrans, flacons et seringues blindés). L'irradiation à partir du patient est importante en cas d'administration de doses thérapeutiques, et dans ce cas elle est réduite par l'isolement du patient en chambre spécialement équipée par des moyens de radioprotection.

La contamination est réduite par les précautions contre l'inhalation et le contact cutané, le port de gants de masques et de vêtements de protection, le travail dans un atmosphère contrôlée.

Les installations blindées contre les rayonnements et atmosphère contrôlée sont principalement des hottes garnies de plomb avec extraction d'air et des hottes à flux laminaire vertical blindées, toutes munies de filtres sur le rejet d'air.

La législation impose de travailler dans des locaux en dépression atmosphérique graduelle et de contrôler le taux de contamination de l'air rejeté.

On sait que la toxicité peut être associée à une dose de rayonnement. Cette toxicité est une conséquence de l'utilisation des produits radiopharmaceutiques dans le diagnostic et la propriété recherchée des produits radiopharmaceutiques utilisés en thérapie. L'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des produits radiopharmaceutiques doit donc porter à la fois sur les paramètres généraux du produit médical et sur les aspects de dosimétrie des rayonnements [31].

La connaissance de la toxicologie du ligand en soi est utile. Cependant, si le radiotraceur est susceptible de produire des modifications chimiques dans le ligand, il serait préférable d'effectuer les études de toxicité sur un matériau dans lequel la radioactivité n'est pas présente.

Pour d'autres produits radiopharmaceutiques, il faut envisager de vérifier la toxicité de la molécule mère, soit en faisant réagir le ligand avec un isotope non radioactif de l'élément en question, soit, le cas échéant, en laissant le produit se désintégrer de manière à ce qu'il n'y ait pas de radioactivité résiduelle significative.

Quelle que soit la stratégie et la méthode choisies, elles doivent être justifiées.

Les études de distribution et d'élimination doivent être réalisées avec le composé marqué.

Pour les éléments radioactifs sans support ajouté et leurs sels simples, si la toxicité de l'élément ou du sel simple est connue et peut être présentée dans la demande, aucune étude de toxicité supplémentaire n'est normalement requise.

Le contenu de nombreuses préparations finales (par exemple, les préparations en kit) peut être si faible qu'il peut être justifié d'utiliser une préparation en vrac pour les tests de toxicité, mais la stabilité du matériau en vrac pendant la période des tests doit être validée. La durée des essais toxicologiques sur les animaux doit être déterminée par la durée prévue de l'utilisation clinique. Dans les cas où les propriétés pharmacocinétiques du radiopharmaceutique (par exemple la rétention dans certains organes) peuvent conduire à une exposition à long terme, la période d'observation de l'étude de toxicité peut devoir être prolongée.

La dose de rayonnement doit être évaluée par rapport aux organes cibles et aux fonctions physiologiques.

Pour les produits radiopharmaceutiques, les études doivent être conçues de manière à évaluer :

- La stabilité in vivo du complexe radionucléide
- La bio-distribution du radionucléide chez l'animal
- La toxicité chimique potentielle
- L'exposition des tissus aux radiations résultant de l'administration du produit radiopharmaceutique.

### **Toxicité à dose unique et multiple**

Ces essais doivent être réalisés selon les principes applicables aux autres médicaments. La durée des études doit correspondre à la période d'utilisation clinique du produit radiopharmaceutique, par exemple, pour un traitement unique de patients (d'une journée), la période de toxicité serait de deux semaines, mais l'observation des effets indésirables peut devoir se poursuivre au-delà de cette période.

### **Toxicité reproductive et fœtal**

Bien que les produits radiopharmaceutiques ne soient normalement pas recommandés pour les femmes potentiellement enceintes, des études sur la reproduction peuvent être requises dans certains cas, en particulier si le produit radiopharmaceutique est destiné à un usage répété chez les femmes en âge de procréer. Dans le cas contraire, l'étude de la fonction de reproduction peut, à juste titre, être limitée à la vérification de l'effet sur la fertilité.

### **Potentiel mutagène**

Les tests de l'effet mutagène peuvent se limiter à la recherche de mutations génétiques et chromosomiques et doivent être effectués pour permettre la caractérisation du potentiel mutagène de l'équivalent non radioactif du produit.

## **2.4.6. Pharmacocinétique**

Il convient de fournir des informations sur la distribution et l'élimination des substances radio-marquées. Le cas échéant, des informations doivent être fournies sur l'absorption et la biotransformation. Les paramètres pharmacocinétiques importants doivent être étudiés chez les espèces animales utilisées dans les études toxicologiques.

Les études de pharmacocinétique animale doivent toujours fournir des données permettant d'estimer les doses de rayonnement dans les tissus et le corps entier, qui peuvent être extrapolées à l'homme.

## Chapitre 3

# Qualité des produits radioactifs

### 3.1. Assurance de la qualité des radiopharmaceutiques et leur contrôle

#### 3.1.1. Contrôles de qualités des radiopharmaceutiques

Les produits radiopharmaceutiques, comme tous les médicaments, doivent faire preuve de qualité, de sécurité et d'efficacité inhérente à leur statut. Après la préparation d'un radiopharmaceutique, il est nécessaire d'effectuer une série de contrôles pour vérifier la qualité du radiopharmaceutique et valider ces propriétés et caractéristiques requises et établie par la Pharmacopée. Cela permet de s'assurer que le comportement du produit radiopharmaceutique sera conforme à ce qui est attendu et que le bénéfice requis sera obtenu.

Pour préparer de manière cohérente et fiable des médicaments de haute qualité, il faut disposer d'un système d'assurance qualité pharmaceutique conçu de manière globale et correctement mis en œuvre. Et doit inclure un processus systématique de gestion des risques.

L'assurance qualité représente la somme de toutes les dispositions organisées prises dans le but de garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés [32].

Un point critique de la qualité consiste à évaluer l'efficacité et la stabilité. En effet, l'efficacité du marquage évalue le pourcentage de radiopharmaceutique correctement marqué avec une présence minimale d'impuretés, par chromatographie sur couche mince ou autre, la fiche technique de chaque radiopharmaceutique précise la phase mobile et la phase stationnaire à utiliser.

La stabilité du marquage garantit que le produit radiopharmaceutique est quasi-intacte ou au moins de stabilité admissible pendant toute la durée de l'examen, car le produit radiopharmaceutique en émettant des rayonnements par le radionucléide il se désintègre.

Une fois qu'il est valide, il est distribué dans des seringues individualisées pour chaque patient selon la prescription du médecin.

Pour le contrôle de la qualité des produits radiopharmaceutiques, nous nous appuyons sur la façon dont ils sont préparés. Les produits radiopharmaceutiques sont préparés extemporanément en raison de leur court temps de décroissance, car ils doivent être manipulés immédiatement après leur préparation.

Trois situations peuvent se présenter lors de la préparation extemporanée de produits radiopharmaceutiques :

- Les produits radiopharmaceutiques prêts à l'emploi, dans ce cas les contrôles de qualité seront la vérification de l'emballage, la vérification de l'identité, absence de particules étrangères, dose et date d'étalonnage, concentration radioactive, le lot de production et la date de péremption.
- Produits radiopharmaceutiques obtenus à partir de kits de réactifs et de générateurs : les paramètres de contrôle de la qualité de ces préparations sont les suivants : pureté radiochimique et radio-nucléidique du produit radiopharmaceutique préparé, absence de particules étrangères, concentration radioactive, et le pH.
- Produits radiopharmaceutiques autologues, lors de la préparation de ces produits radiopharmaceutiques, il faut respecter des normes très strictes de conditions de travail aseptiques et une série de contrôles de qualité : calcul du rendement de marquage de chaque préparation, contrôle de la pureté radiochimique du radiopharmaceutique utilisé, contrôle de l'identité du radiopharmaceutique, contrôle de la viabilité, de la morphologie ou de la fonctionnalité des cellules.

En plus de les classer selon le type de préparation, différents types de contrôles s'appliquent : Biologiques, Galénique, Physique, Chimique...

Le pharmacien compétent dispose des données de la pharmacopée « préparation radiopharmaceutique » [33], et de la littérature [34] [35] [36] [37] [38] et des recommandations des Fabricants.

Il est recommandé que dans la mesure du possible, les contrôles de qualité des radiopharmaceutiques sont réalisés par une personne différente de celle qui a réalisé la préparation (BPP). Les contrôles sont effectués selon les procédures écrites et validées par le radiopharmacien conformément aux recommandations existantes du fabricant et/ou des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) et en tenant compte des monographies de la pharmacopée quand elles existent. Le fait que certains produits expédiés et administrés avant l'achèvement de certains contrôles, ne supprime pas l'obligation pour le radiopharmacien de prendre une décision, formellement enregistrée. Dans ce cas la procédure écrite précise toutes les données relatives à la préparation et au contrôle avant l'expédition du lot. Si des résultats obtenus sont non satisfaisants une autre procédure décrit également les mesures à prendre après l'expédition et/ou après la dispensation.

Les contrôles de qualité ne requièrent pas les mêmes exigences. Dans le cas d'un médicament prêt à l'emploi, c'est la même situation que pour un médicament « traditionnel » où la qualité est essentiellement assurée par l'industrie pharmaceutique, qu'il s'agisse d'une préparation radiopharmaceutique fabriquée en radiopharmacie, il

se contente de quelques tests simples et rapides. En revanche, lorsque la préparation est faite à partir de matières premières, les contrôles obéissent à des règles plus strictes.

Il est à noter que la majorité de ces médicaments ont une existence limitée alors que la mise en œuvre des techniques de contrôle traditionnelles se situe au-delà de cette durée de vie. Il faudra donc privilégier des techniques rapides même si elles ne sont pas forcément les meilleures. Certains contrôles peuvent (ou doivent) être réalisés avant administration du médicament au patient, alors que d'autres ne donneront pas leurs résultats qu'a posteriori. Le législateur a pris en compte cette spécificité et autorise la libération de lot même avant de connaître le résultat de certains contrôles. Les contrôles sont imposés par la réglementation et par le fabricant.

### 3.1.2. Les Contrôles pharmacotechniques

Dépend de la vérification d'abord des caractères organoleptiques : aspect, couleur, limpidité, présence anormale de particules..., un changement peut être témoin d'une radiolyse. Et de la forme galénique, c'est le cas par exemple de la vérification de la taille des macro-agrégats d'albumine humaine utilisés en exploration pulmonaire, qui conditionne la biodisponibilité du radiopharmaceutique et la qualité de l'examen [33].

#### Aspect

Les formes galéniques des médicaments radiopharmaceutiques se présentent en :

- Solutions et suspensions injectables ;
- gélules ;
- gaz et aérosols.

Si les gélules, gaz et aérosols sont facilement identifiables, leur aspect ne constitue pas un contrôle déterminant et reste peu spécifique.

La majorité des solutions sont limpides, incolores et sans particules en suspension (éluat de  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnétate de sodium,  $^{18}\text{F}$ -FDG, chlorure de  $^{201}\text{Tl}$ -thallium,  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP...). Certaines solutions sont colorées (édétate de  $^{51}\text{Cr}$ -chrome Violette, sulfure colloïdal de  $^{186}\text{Re}$ -rhénium brun- Marron,...)

Quant aux suspensions, leur aspect est bien caractéristique ( $^{99m}\text{Tc}$ -macro-agrégats d'albumine humaine nanocolloïdes  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfure de rhénium, colloïdes de citrate  $^{90}\text{Y}$ trrium....). On peut ranger dans cette dernière catégorie les éléments figurés du sang et les anticorps marqués.

L'aspect du médicament radiopharmaceutique est un contrôle simple, rapide mais qui doit se faire dans des conditions optimales de radioprotection.

### 3.1.3. Les contrôles biologiques

Il s'agit du contrôle de la stérilité, et de l'apyrogénicité des médicaments radiopharmaceutiques.

## **Stérilité**

Le contrôle de stérilité des préparations radiopharmaceutiques se confronte à trois difficultés :

- **le temps** : Le test de Stérilité préconisé par la pharmacopée ne donne des résultats que après une durée de 7 à 14 jours, ce qu'est incompatible avec la durée de vie des préparations radiopharmaceutiques ;
- **le volume** : Un ensemencement dans une boîte de culture nécessite un certain volume minimum. Or, en raison de faibles volumes des préparations radiopharmaceutiques, on remarque une adaptation de la monographie « Stérilité » de la pharmacopée, le rapport 1 /10 « échantillon/milieu de culture » ne peut être respecté lors de la réalisation du contrôle ; les préparations radiopharmaceutiques n'offrent qu'un très faible volume ;
- **la radioactivité** : Le test ne peut se faire que dans un environnement contrôlé. Ainsi un laboratoire de bactériologie externe ne pourra prendre en charge les préparations radiopharmaceutiques que si elles ne sont plus radioactives.

La libération du produit radiopharmaceutique est effectuée avant de connaître le résultat du test de stérilité. Dans ce cas de figure la pharmacopée européenne préconise la libération paramétrique.

Le test de stérilité peut être mené dans les conditions habituelles de préparation mais en cas de doute ou de résultat positif celui-ci devra alors être refait dans des conditions d'asepsie strictes, sous une hotte à flux laminaire vertical (classe A).

En radiopharmacie hospitalière, pour des contraintes matérielles et d'organisation, ce test est dépourvu de caractère systématique. On préfère lui donner un caractère aléatoire, portant souvent sur des solutions radiopharmaceutiques de volume suffisant pour l'ensemencement dans un milieu de culture, et la conservation d'une partie pour une éventuelle vérification.

## **Apyrogénicité**

Les pyrogènes sont des substances d'origine diverse qui provoquent une augmentation de la température, il s'agit le plus fréquemment d'endotoxines présentes dans la membrane externe des bactéries à GRAM négatif, ces endotoxines bactériennes (pyrogènes) sont des polysaccharides solubles dans l'eau. Si elles sont présentes dans une préparation et administrées à un patient, elles peuvent provoquer de la fièvre et également une leucopénie chez les patients immunodéprimés.

La plupart des produits sous licence sont garantis apyrogènes. Les préparations doivent être testées pour détecter les pyrogènes avant ou immédiatement après leur utilisation.

Selon la pharmacopée l'essai officiel est réalisé chez le lapin, comme il est difficile de le mettre en œuvre on peut le remplacer par le test du lysat d'amœbocytes de limule qui est mieux adapté aux médicaments radiopharmaceutiques; Lorsque les

endotoxines bactériennes sont mises en contact avec le lysat d'Amoebocytes de limule (: extrait aqueux provenant des cellules sanguines du crabe « *Limulus polyphemus* » « en fer à cheval »), une cascade de réactions enzymatiques va être activée, entraînant une gélification du lysat.

Le protocole expérimental consiste à reconstituer une solution du lysat avec de l'eau stérile dans un premier temps et ensuite la mettre en présence de la solution radiopharmaceutique à tester, et après une incubation à  $37 \pm 1$  °C pendant une heure, on effectue une lecture visuelle en observant la formation et la consistance du gel après un retournement délicat, à 180° du tube réactionnel. Un résultat est considéré comme négatif s'il y a absence de formation de gel ou une gélification incomplète. La formation d'un gel qui reste ferme et qui adhère quelques instants à la paroi du tube est considérée comme un résultat positif.

En pratique, l'usage de ce test reste limité pour plusieurs raisons entre autres : les réactifs sont coûteux et le personnel doit être expérimenté; Bien que préconisé par la pharmacopée il ne saurait se substituer au test de stérilité, cependant, il existe des données confirmant que certains produits radiopharmaceutiques peuvent directement provoquer une précipitation ou interférer avec la formation du gel.

Néanmoins, la rapidité d'obtention des résultats en fait un outil précieux dans le domaine des préparations injectables en radiopharmacie.

Les essais de stérilité et d'apyrogénicité sont des essais a posteriori car les résultats ne sont obtenus qu'après l'administration du radiopharmaceutique. Ce qui suggère qu'on pourrait rappeler notre patient à retourner au service de la médecine nucléaire pour lui prescrire un traitement adéquat au cas où il y'a un problème de contamination biologique.

Il est nécessaire la mise en œuvre de ces contrôles de façon périodique et aléatoire, permettant ainsi de s'assurer des bonnes pratiques de préparation.

Pour minimiser les risques de présence de pyrogènes ou des microorganismes, il est important que les préparations soient fabriquées et distribuées dans des conditions aseptiques (usage de l'ammonium quaternaire, solution hydro alcoolique..). Et une importance particulière doit être accordée à l'environnement de préparation : enceinte de préparation, qualité de l'air, contrôles particuliers et microbiologiques périodiques, respect des règles d'hygiène et d'habillement [39].

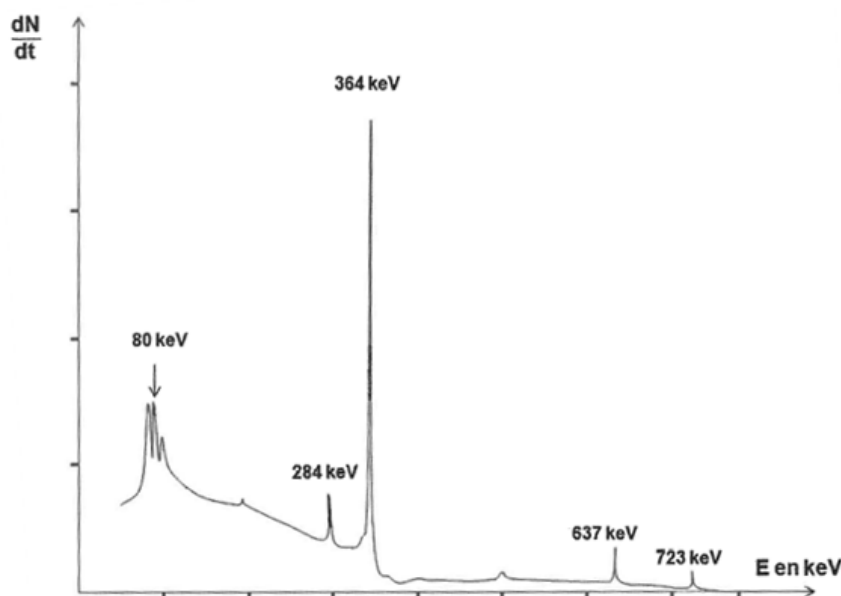
### **3.1.4. Les Contrôles Physiques**

#### **Identification du radionucléide**

L'identification se fait par la mesure de sa période physique (détermination de la demi-vie) suivant la courbe de décroissance radioactive, et de l'énergie des rayonnements émis : pour les rayonnements  $\beta^-$  on utilise la courbe d'atténuation dans l'aluminium, et pour les rayonnements gamma et  $\beta^+$  on utilise la spectrométrie.

## **Spectrométrie $\gamma$**

Le contrôle spectrométrique ne nécessite qu'une très faible quantité de produit radioactif. Le prélèvement peut consister simplement à introduire une aiguille dans la solution à tester. Les microquantités restées sur les parois de l'aiguille s'avèrent largement suffisantes pour procéder à l'identification (Figure 27).



**Figure 27 : Spectre  $\gamma$  pour l'Iode 131**

Le spectre gamma révèle clairement l'identité du radionucléide émetteur de photons X et  $\gamma$ . De par leur excellente résolution en énergie, les détecteurs à semiconducteurs présentent un avantage considérable sur les détecteurs NaI(Tl).

Néanmoins, ces derniers donnent de bons résultats dès lors que l'on connaît le radionucléide recherché.

## **Mesure de la période**

Rares sont les radionucléides qui ont une période radioactive identique. La mesure de la période constitue donc un test d'identification, recommandé par la pharmacopée.

On procède à une série de mesures d'une source radioactive dans des conditions rigoureusement identiques, avec le même appareil, mesures étalées sur un temps d'environ 3 périodes. Il faut tracer la courbe de logarithme de l'activité en fonction du temps ( $\ln A = f(t)$ ). La pente de la droite indique la constante radioactive, et par là même valeur de la période. Mais cette technique ne peut être utilisée que pour des contrôles a posteriori car la durée du test entraîne une diminution de l'activité de la préparation d'un facteur 8 ( $2^3$ ).

La valeur mesurée ne doit pas s'écarter de plus de 5% de la valeur théorique.

## **Pureté du radionucléide**

Il s'agit de la quantité de radioactivité due au radionucléide concerné par rapport à l'activité mesurée de la préparation radiopharmaceutique. Elle est généralement



exprimée en pourcentage. Ce contrôle mis en évidence la présence des radionucléides autres que celui souhaité.

Les monographies pertinentes des pharmacopées donnent les limites des impuretés radio nucléidiques autorisées dans chaque préparation. Si des niveaux significatifs d'autres radionucléides sont présents, la distribution biologique peut être altérée ce qui entrainera une image de mauvaise qualité ; et le patient va recevoir une irradiation non désirée. Ainsi la contamination par les impuretés doit être aussi faible que possible.

Les impuretés radio nucléidiques peuvent résulter du processus de fabrication, ([<sup>124</sup>I] dans [<sup>123</sup>I], [<sup>99</sup>Mo] dans [<sup>99</sup>Tcm]...Par exemple, pour les nucléides produits par cyclotron, il peut y avoir des contaminants dus à des impuretés dans la cible ou à l'énergie de la réaction, l'Yttrium [<sup>86</sup>Y], utilisé dans la TEP, est produit par réaction sur une cible de Strontium [<sup>86</sup>Sr] en utilisant des protons d'une énergie de 16 MeV. Si l'on utilise une énergie de 30 MeV, on obtient également de l'yttrium [<sup>85</sup>Y] qui se désintègre en strontium [<sup>85</sup>Sr]. Ce radionucléide a une longue demi-vie et cible les os, ce qui a de graves conséquences pour les patients.

Des impuretés peuvent également apparaître en raison de la présence du nucléide père avec le fils, lorsque ce dernier est obtenu par une technique de séparation telle que l'élution du générateur, par exemple la présence de molybdène [<sup>99</sup>Mo] dans une solution de technétium [<sup>99</sup>Tcm]. La présence de molybdène [<sup>99</sup>Mo] dans un produit radiopharmaceutique à base de technétium [<sup>99</sup>Tcm] serait un problème en raison de l'émission bêta à forte énergie de ce radionucléide et de sa longue demi-vie (66 heures) qui entraîne une augmentation de la dose de rayonnement.

Une version de la méthode d'atténuation peut être utilisée pour déterminer la quantité de molybdène [<sup>99</sup>Mo] dans une solution de technétium [<sup>99</sup>Tcm], car ces deux radionucléides émettent des rayonnements gamma d'énergies très différentes. L'activité de l'échantillon est déterminée dans une chambre d'ionisation sur le réglage du technétium. L'activité mesurée sera due au technétium [<sup>99</sup>Tcm] et au molybdène [<sup>99</sup>Mo]. L'échantillon est ensuite placé dans une boîte en plomb de 6 mm d'épaisseur et mesuré à nouveau sur le réglage du molybdène. Le rayonnement émis par le technétium a une énergie de 140 keV qui est absorbée par le plomb. Le rayonnement émis par le molybdène a une énergie de 740 keV et n'est atténué que d'un tiers. Toute activité mesurée est donc due au molybdène présent. La proportion de molybdène dans l'échantillon peut alors être calculée.

La limite autorisée ne doit pas dépasser 0,1% de l'activité totale au moment de l'administration. Ce test doit être effectué quotidiennement sur la première élution d'un générateur.

En raison des différences de demi-vie des différents radionucléides qui peuvent être présents dans une préparation, la pureté radio-nucléidique change avec le temps.

L'exigence de pureté radio-nucléidique doit être respectée pendant toute la période de validité [38].

C'est le rapport exprimé en % de l'activité du radionucléide considéré à l'activité totale de la préparation. En effet, dans le cadre de la production d'un radionucléide, il est courant d'obtenir d'autres radionucléides et d'autres radioisotopes indésirables, que les méthodes de séparation mises en œuvre n'ont pas totalement éliminés.

Il est possible de trouver du  $^{99}\text{Mo}$  dans l'éluat de pertechnétate de sodium, l' $^{114\text{m}}\text{In}$  dans le  $^{111}\text{In}$ , du  $^{202}\text{Tl}$  dans le  $^{201}\text{Tl}$ .... (Figure 28). Dans certains cas, ces impuretés ne présentent que peu d'importance car elles sont éliminées pendant les étapes de synthèse, ou ont une période physique très courte qui assure leur élimination par simple décroissance. Mais d'autres impuretés présentent une radiotoxicité non négligeable. Aussi le pourcentage de ces impuretés doit être inférieur à une valeur limite au moment de l'administration au patient, valeur fixée par la pharmacopée. À titre d'exemple, le taux de  $^{99}\text{Mo}$  dans l'éluat de pertechnétate de sodium ne doit pas dépasser 1 kBq pour 1 MBq de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

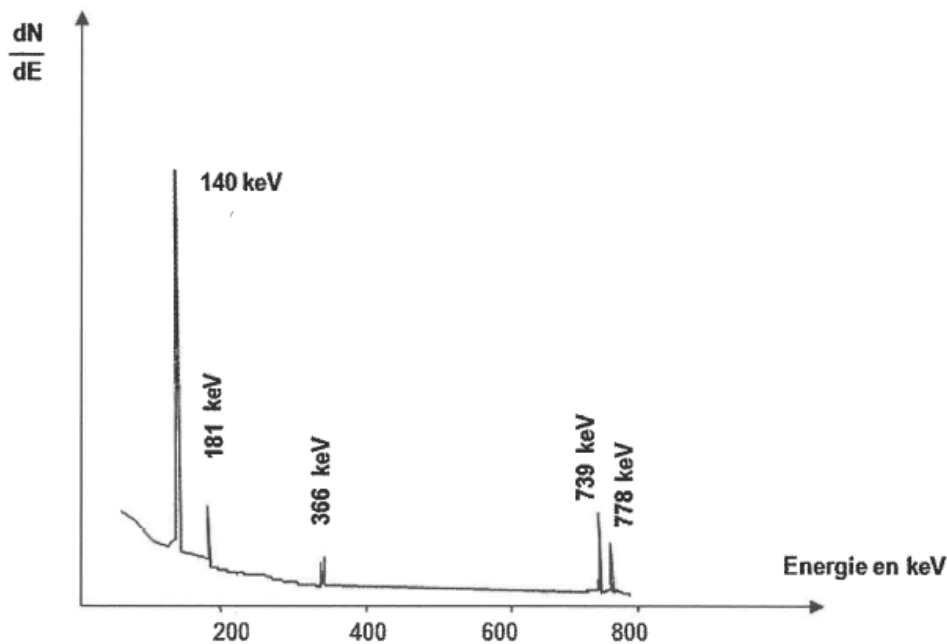


Figure 28 : Impuretés  $^{99}\text{Mo}$  dans un éluat de pertechnétate de sodium.

### **Mesure de l'activité**

Quelle que soit la forme du médicament radiopharmaceutique et de son conditionnement (flacon, seringue, gélule.....), la mesure d'activité constitue le contrôle absolument incontournable.

Pour tout appareil utilisé, il ne faudra pas oublier de soustraire de la mesure d'activité la valeur du mouvement propre.

Pour les radionucléides émetteurs  $X$ ,  $\gamma$  et  $\beta$  énergétiques, l'activimètre demeure l'appareil de référence. Il faut prendre soin d'utiliser un appareil en bon état de marche, étalonné et réglé sur le bon canal de mesure. L'activité obtenue est donnée

en Bq (ou plutôt en multiples kBq, MBq, GBq) et n'a de valeur que pour un moment déterminé qu'il faut noter (exemple : 720 MBq à 8 h 30 le 10/09/2011).

Pour les radionucléides émetteurs  $\beta$  de faible et moyenne énergies, seuls les compteurs à scintillation en milieu liquide sont capables d'effectuer des mesures fiables.

Les activités administrées aux patients ne doivent pas s'écarter de  $\pm 10\%$  de la valeur théorique (recommandation de l'AIEA).

### ***Activité de la source***

Grandeur physique, n'est définie que pour un instant donné du fait de la décroissance radioactive, il est mesurée par un compteur à scintillation (activimètre) calibré et étalonnés régulièrement. Cette mesure correspond au nombre de désintégrations nucléaire spontanées par unité de temps, elle s'exprime en Becquerel (1 Bq= 1 des./sec.) ou anciennement en Curie.

### ***Activité spécifique ou massique***

Est définie par l'activité d'un radionucléide rapportée à son unité de masse de l'élément ; c'est une caractéristique qui doit être déterminée dans les exploration fonctionnelle visant à quantifier les sites récepteurs, leur unité est Bq/kg ou Bq/mol.

### ***Activité volumique ou concentration radioactive***

Est définie par l'activité d'un radionucléide rapportée à l'unité de volume de la solution dans laquelle il se trouve, elle s'exprime en Bq/l.

## **3.1.5. Les Contrôles chimiques**

### **Pureté radiochimique**

Il est important de savoir que la majorité de l'isotope radioactif est attaché au ligand et n'est pas libre ou attaché à une autre entité chimique, car ces formes peuvent avoir une bio distribution différente, Elle est exprimée en pourcentage ou le rapport entre le radionucléide sous la forme chimique indiquée à l'activité totale de ce même radionucléide.

Exemple : le  $[^{99m}\text{Tc}]$  issue du générateur  $[^{99}\text{Mo}]/ [^{99m}\text{Tc}]$  doit se trouver à plus de 95% sous la forme chimique  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ , (pertechnétate). et toute autre forme chimique sera considérée comme une impureté radiochimique :

- Le pertechnétate libre qui n'a pas été réduit par l'étain
- Le pertechnétate qui provient de la ré-oxydation du  $[^{99m}\text{Tc}]$  réduit
- Le  $^{99m}\text{Tc}$ -dioxyde formé par hydrolyse du  $[^{99m}\text{Tc}]$  réduit
- Les colloïdes d'étain et de  $[^{99m}\text{Tc}]$

Les impuretés radiochimiques sont souvent mal identifiées, les méthodes utilisées pour les mettre en évidence sont généralement des méthodes séparatives se basant sur le principe de la chromatographie (CCM, CLHP, Chromatographie sur colonne..)

Pour une préparation donnée, le contrôle nécessite la connaissance préalable des impuretés susceptible d'être présentes ou d'apparaître; ces impuretés radiochimiques proviennent du changement de PH, de température, de la lumière ou sous l'action du solvant, de la présence d'oxydants ou de réducteurs, et de la radiolyse.

Dans le cadre d'un scanner de diagnostic, la bio distribution différente des produits chimiques radioactifs contaminants peut interférer avec le diagnostic clinique en masquant la région d'intérêt et en interférant avec l'interprétation du scanner. Cela pourrait amener le patient à revenir dans le service pour une nouvelle scintigraphie, avec toutes les implications financières pour le service et une nouvelle dose de radiation pour le patient, ou, plus grave encore, à une mauvaise interprétation des images.

Une bio distribution anormale peut également être due à d'autres causes telles que la médication du patient. La détermination de la pureté radiochimique peut donc aider à clarifier une scintigraphie anormale en excluant un produit défectueux. Pour les produits radiopharmaceutiques utilisés en thérapie, une pureté faible peut signifier une dose de rayonnement inacceptable pour les organes et tissus sains.

Pour la plupart des produits radiopharmaceutiques, la limite inférieure est de 95 %, c'est-à-dire qu'au moins 95 % de l'isotope radioactif doit être fixé au ligand [38].

C'est le rapport exprimé en % de l'activité du radionucléide sous la forme chimique attendue à l'activité totale de ce radionucléide dans la préparation radiopharmaceutique. Une impureté radiochimique est donc constituée du bon radionucléide mais sous une forme chimique indésirable.

Il est important de connaître la proposition de ces impuretés radiochimiques susceptibles d'être présentes ou d'apparaître dans une préparation, car elles entraînent une irradiation supplémentaire du patient et des images dégradées.

Les impuretés sont recherchées par CCM (chromatographie sur couche mince), chromatographie sur papier ou sur colonne d'adsorption SPE (solid phase extraction). La lecture se fait à l'aide d'un radio-chromatographe ou d'un activimètre.

Cette recherche d'impuretés s'effectue selon la technique préconisée par le fabricant ou par la pharmacopée, ou, à défaut, par l'utilisateur qui doit la valider.

Le pourcentage de pureté doit être supérieur ou égal à la valeur fixée par le fabricant ou par la pharmacopée. Le produit n'est administré au patient que si ce test est conforme.

### ***Méthode chromatographique***

La recherche des impuretés radiochimiques s'effectue le plus souvent par CCM (chromatographie sur couche mince) et par ITLC (Instant Thin Layer Chromatography).

La chromatographie sur couche mince est une méthode de séparation qui repose principalement sur des phénomènes d'adsorption : la phase mobile est un solvant un mélange de solvants, qui progresse le long d'une phase stationnaire (Figure 29).

Celle-ci est constituée d'une couche d'épaisseur d'environ 250  $\mu\text{m}$  de gel de silice d'alumine, de cellulose... ou de tout autre adsorbant, fixé sur une plaque de verre, un film d'aluminium ou un polymère organique. Afin d'éliminer toute trace d'eau sur l'absorbant, il est conseillé d'activer les plaques, en les chauffant pendant 20 minutes et de les conserver dans un dessiccateur, une semaine maximum.

L'ITLC est composée d'un support en fibre de verre ou de papier chromatographique imprégné sur les deux faces d'une mince couche d'adsorbant.

La phase mobile ou éluant est un solvant ou un mélange de solvants tels que des hydrocarbures, des alcools, des solutions aqueuses à différents pH....

L'échantillon de 1 à 5  $\mu\text{L}$  est déposé ponctuellement (spot) sur la phase stationnaire et il est parfois nécessaire de sécher le dépôt (sèche-cheveux). La taille du spot doit être la plus faible possible (<3 mm). Ce sont les dépôts les moins étalés qui permettent les meilleures séparations. Par ailleurs, il est essentiel de ne pas griffer le support.

La plaque sur laquelle a été déposé l'échantillon est placée dans une cuve fermée, son extrémité inférieure immergée dans la phase mobile (Figure 29).

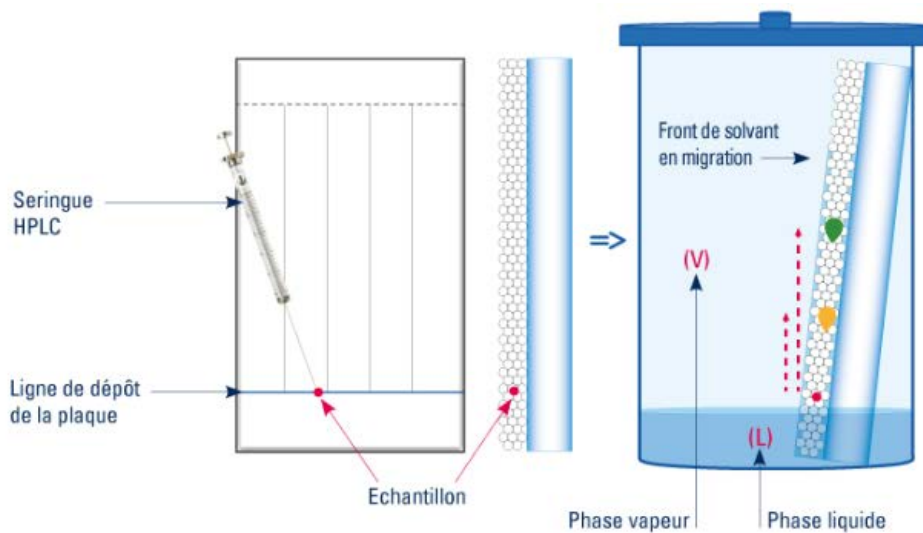


Figure 29 : Chromatographie sur couche mince [40]

Les différents composés de la solution migrent par capillarité à une vitesse qui dépend de leur affinité pour la phase stationnaire et pour l'éluant. Cette étape prend le nom de développement et est arrêtée lorsque le front du solvant arrive à environ 1 cm de l'extrémité supérieure de la plaque.

La plaque est retirée de la cuve, le niveau atteint par le solvant est marqué par un trait fin. Puis la plaque est séchée à l'air libre ou par un courant d'air chaud (séchoir).

À l'aide d'un compteur de radioactivité adapté (en graphe) la lecture de la plaque fournit un radio-chromatogramme qui visualise différents composés du mélange.

Le calcul du  $R_f$ , ou rapport frontal, permet d'identifier les composés qui ont été séparés :

$$R_f = \frac{\text{Distance de migration du composé}}{\text{Distance de migration du solvant}}$$

La surface de chaque pic indique la proportion de ces différents composés.

La chromatographie sur couche mince n'est qu'une technique de séparation très sélective mais elle présente l'avantage d'être peu coûteuse et rapide (5 à 10 minutes de migration).

La chromatographie sur papier est une chromatographie de partage où la séparation est réalisée entre une phase liquide fixée sur papier est moins sélective que les précédentes et surtout beaucoup plus lente.

**EXEMPLE : CONTRÔLE DE LA PURETÉ RADIOCHIMIQUE DU  $^{99m}\text{Tc}$ -EXAMÉTAZIME**

La stabilité du produit étant limitée dans le temps, ce contrôle doit être fait dans les 30 minutes après la fin de la préparation.

Trois impuretés radiochimiques peuvent être présentes dans la préparation des injectable de complexe lipophile  $^{99m}\text{Tc}$ -examétazime (Complexe I) :

- complexe secondaire (Complexe II) ;
- $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$  Sous forme libre ( $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ) ;
- $^{99m}\text{Tc}$  réduit et hydrolysé ( $^{99m}\text{Tc-R}$ ).

Il est nécessaire d'associer deux systèmes de chromatographie pour obtenir la composition radiochimique du produit (méthode préconisée par le fabricant) (Tableau 5).

	<b>Système 1</b>	<b>Système 2</b>
Support	Bandelette ITLC-SG (2,5x20 cm)	
Phase mobile	Butane-2-one (méthyl-éthyl-cétone)	Sérum physiologique (solution aqueuse de NaCl 9%)
Dépôt	2 à 5 $\mu\text{L}$ (sécher le dépôt)	
Migration	Migration sur 15 cm (environ 10 min)	
	Retirer la bandelette du bac et tracer au crayon le front du solvant	
	Sécher la bandelette	
	Migration des différents composés	
$^{99m}\text{Tc-R}$	Rf=0	Rf=0
$^{99m}\text{TcO}_4^-$	Rf=0,8 à 1,0	Rf=0,8 à 1,0
Complexe I	Rf=0,8 à 1,0	Rf=0
Complexe II	Rf=0	Rf=0

**Tableau 5 : Détermination de la PRC du  $^{99m}\text{Tc}$ -examétazime par deux systèmes chromatographiques**

À partir des résultats du système 1 (surface des pics), il faut calculer pourcentage d'activité (A %) dû à la fois au complexe secondaire et au  $^{99m}\text{Tc}$  réduit et hydrolysé.  
À partir des résultats du système 2 (surface des pics), il faut calculer le pourcentage d'activité (B %) dû au pertechnétate  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ .

La pureté radiochimique ou le pourcentage de complexe lipophile  $^{99m}\text{Tc}$ -examétazime est obtenue par la relation :

$$PRC = 100 - (A \% + B \%)$$

La préparation ne sera utilisable que si la pureté radiochimique est supérieure à 80%.

### **Méthode par extraction**

#### **EXEMPLE : CONTRÔLE DE LA PURETÉ RADIOCHIMIQUE DU $^{99m}\text{Tc}$ -EXAMÉTAZIME**

Un contrôle rapide de la PRC peut être effectué par une extraction du complexe lipophile  $^{99m}\text{Tc}$ -examétazime. Cette méthode permet de quantifier la part de ce complexe parmi tous les autres composés (impuretés radiochimiques).

- Dans un tube en verre conique, placer 2 mL d'acétate d'éthyle et 2 mL de sérum physiologique (solution aqueuse de NaCl 9 Vo).
- Ajouter une goutte de la préparation à l'aide d'une seringue de 1 mL.
- Boucher le tube et l'agiter vigoureusement au vortex pendant 1 min.
- Centrifuger le tube 1 min à 3 000 tours par minute pour séparer les deux phases.
- Prélever 100  $\mu\text{L}$  de la phase supérieure (acétate d'éthyle) et la déposer dans un tube (tube n° 1). Faire de même avec la phase aqueuse inférieure (tube n° 2).
- Mesurer l'activité de ces deux tubes, soit  $A_1$  et  $A_2$ .

La fraction lipophile (active) correspondant au complexe lipophile  $^{99m}\text{Tc}$ -examétazime, est extraite par l'acétate d'éthyle alors que le pertechnétate libre  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ , le  $^{99m}\text{Tc}$  réduit et hydrolysé et le complexe secondaire restent dans la phase aqueuse

$$PRC = \frac{A_1}{A_1 + A_2} \times 100$$

### **Méthode par SPE sur colonne C18**

#### **EXEMPLE : CONTRÔLE DE LA PURETÉ RADIOCHIMIQUE DU $^{99m}\text{Tc}$ -EXAMÉTAZIME**

La SPE (solid phase extraction) repose sur une différence d'adsorption des composés sur une colonne préparative. La cartouche SEP-PAK® C18 est constituée d'un support hydrophobe et permet de séparer les différents composants en fonction de leur lipophile.

- A l'aide d'une seringue de 5 mL, rincer lentement la colonne (goutte à goutte) avec 2 mL, d'éthanol puis 2 mL de sérum physiologique (solution aqueuse de NaCl 9%).
- Déposer à l'aide d'une seringue de 1 mL munie d'un protège-seringue dans le haut de la colonne un faible volume ( $< 100 \mu\text{L}$ ) de préparation.
- Eluer la colonne avec 2 mL de sérum physiologique et collecter dans tube n°1.

- Injecter quelque mL d'air afin d'être sûr d'avoir collecté tout le solvant d'éluion.
- Placer la colonne dans le tube n°2.
- Mesurer l'activité de ces deux tubes en faisant le rapport :

$$PRC = \frac{A_1}{A_1 + A_2} \times 100$$

### **Méthode par filtration**

#### **EXEMPLE : CONTRÔLE DE LA PURETÉ RADIOCHIMIQUE DU <sup>99m</sup>Tc-MACRO-AGREGATS**

Les macro-agrégats de sérum albumine humaine ressemblent à des sortes de vermicelles qui, marqués au <sup>99m</sup>Tc et injectés en IV, provoquent une micro-embolisation (sans risque) des capillaires pulmonaires. Ils sont utilisés pour la scintigraphie de perfusion.

La pharmacopée européenne propose un contrôle par filtration qui permet vérifier simultanément l'absence de technétium non lié (TcO<sub>4</sub><sup>-</sup> et Tc-R) et la bonne calibration des macro-agrégats.

### **Pureté chimique**

La pureté chimique nécessite l'identification et la quantification des constituants chimiques individuels ou des impuretés dans une préparation radiopharmaceutique. Elle est aussi exprimée en pourcentage, de la masse de matière sous la forme chimique indiquée à la masse totale de matière, exception faite des solvants et excipients éventuels.

L'altération de la qualité du marquage entraîne une modification de la bio-distribution du médicament radiopharmaceutique.

Un test de routine pour la pureté chimique est effectué sur la solution de technétium [<sup>99</sup>Tcm] éluee d'un générateur. La solution peut être contaminée par l'aluminium, qui provient du lit d'alumine de la colonne du générateur. La présence d'aluminium en plus de sa propre toxicité peut interférer avec certaines préparations colloïdales de technétium et également avec le marquage des globules rouges au technétium, provoquant leur agglutination. L'aluminium dans l'éluât peut être détecté à l'aide d'un simple test sur papier spécial qu'est imprégné d'un agent complexant de couleur. Une solution standard d'aluminium (10mg.ml<sup>-1</sup>) est fournie. Une tache de la solution standard provoque un changement de couleur sur le papier.

Un point de l'éluât du générateur est comparé au point standard. Si la couleur est plus intense dans la tache d'éluât, cela implique que l'éluât contient plus de 10 mg.ml<sup>-1</sup> d'aluminium et un manque de stabilité dans la colonne par conséquence, l'éluât alors doit être jeté.

Autre exemple : 2-chloro-2-désoxy-D-glucose ou le kryptofix 222 sont quantifiés lors de la radio-synthèse de <sup>18</sup>F DG

La pureté chimique des produits radiopharmaceutiques non homologués doit être vérifiée afin de garantir la qualité du produit. Cela comprend la quantification des



constituants normaux d'un kit de marquage, c'est-à-dire le ligand et le réducteur. Les précurseurs de synthèse ou les catalyseurs utilisés dans la préparation doivent aussi être testés [38].

Des procédures écrites pour traiter les écarts doivent être mises en place. Les écarts par rapport aux protocoles de production doivent être documentés à la fois pour identifier les tendances et pour garantir la mise en place d'actions correctives et/ou préventives. Cela inclut les changements dans les méthodes de préparation ainsi que dans le contrôle qualité, l'équipement, les logiciels, la fabrication et les fournisseurs.

Certaines préparations radiopharmaceutiques sont susceptibles de contenir des composés : chimiques, non radioactifs, en proportion excessive, voire toxique. Le fabricant et/ou la pharmacopée fixent les limites à ne pas dépasser. C'est le cas de l'aluminium dans l'éluat de  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnétate de sodium ; qui, à forte concentration entraîne de mauvais marquage.

La technique préconisée par la pharmacopée est la suivante (Tableau 6) :

	Tube 1	Tube 2
Solution d'acétate de sodium pH 4,6	1 mL	1 mL
Éluat de $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnétate de sodium dilué au 1/2,5 (800 $\mu\text{L}$ d'éluat + 200 $\mu\text{L}$ d'eau déminéralisée)	2 L	-
Solution étalon d'aluminium à 2 mg/L	-	2 L
Solution de chromazurol 5 à 10/L	50 $\mu\text{L}$	50 $\mu\text{L}$

**Tableau 6 : Méthode colorimétrique semi quantitative du dosage de l'aluminium**

Le tube 2 de référence contient 4  $\mu\text{g}$  d'aluminium. Si le tube 1 développe exactement la même couleur que le tube 2, sa concentration en aluminium est identique. Les 2 mL d'éluat de  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnétate de sodium dilué au 1/2,5 contiennent ces 4  $\mu\text{g}$ , soit 5  $\mu\text{g}$  d'aluminium par mL d'éluat non dilué.

Après 3 minutes, la coloration du tube 1 ne doit pas excéder celle du tube 2.

La concentration en aluminium de l'éluat doit être inférieure à 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .

### **Détermination du pH**

Le pH de la préparation doit se situer dans la plage physiologiquement acceptable (5,5 - 8) ou mieux au intervalle de pH optimal pour la stabilité de chaque médicament radiopharmaceutique. Il est particulièrement important de vérifier le pH des produits radiopharmaceutiques car les procédures opérationnelles de préparation peuvent inclure des conditions extrêmes de pH. Un pH inadéquat peut refléter la formation d'espèces chimiques indésirables qui peuvent altérer le marquage; La mesure du pH est essentiellement réservée aux solutions ou suspension aqueuses. Le pH peut être vérifié en déposant une goutte de quelques dizaines de  $\mu\text{L}$  de solution à l'aide d'une seringue ou d'une fine aiguille sur une bandelette papier pH. La lecture du papier se fait en se référant à une échelle colorimétrique de pH toujours dans une enceinte blindée.

## 3.2. Cas particulier des troussees marquées au Technétium-99m

### 3.2.1. Description et présentation

Le technétium, en tant que produit radiopharmaceutique sous forme de pertechnétate de sodium, est l'un des produits radiopharmaceutiques les plus utilisés pour l'imagerie diagnostique des maladies. En effet, il n'est pas nécessaire d'administrer une grande quantité de ce médicament pour obtenir une image de bonne qualité ; il s'agit d'un radio-isotope qui a une demi-vie de 6 heures, de sorte que le rayonnement qu'il émet n'est pas prolongé dans le temps ; grâce à ce phénomène, il peut être considéré comme un radiopharmaceutique sûr car les niveaux de rayonnement sont faibles et limités dans le temps. De plus, comme il s'agit d'une molécule qui n'interagit pas avec les systèmes métaboliques de l'organisme comme l'iode par exemple, elle ne provoque que peu et rarement des effets indésirables chez les patients auxquels elle est administrée, les plus courants étant les réactions d'hypersensibilité.

Les molécules marquées au  $^{99m}\text{Tc}$  se répartissent en trois générations de produits radiopharmaceutiques :

- Première génération de produits radiopharmaceutiques : la plupart de ceux qui sont commercialisés appartiennent à ce groupe. Ces complexes sont des agents de perfusion et ne remplissent pas de fonctions de vectorisation. La préparation de ces produits radiopharmaceutiques se fait par des kits contenant le ligand, l'agent réducteur et un tampon d'ajustement du pH. Les produits radiopharmaceutiques de cette génération sont principalement utilisés pour déterminer leur distribution biologique dans l'organisme. Des exemples sont les gluconates de  $^{99m}\text{Tc}$  ou les gluco-heptonates de  $^{99m}\text{Tc}$ .
- Produits radiopharmaceutiques de deuxième génération : Cette génération de produits radiopharmaceutiques est constituée de vecteurs spécifiques, c'est-à-dire qu'ils sont conçus pour se lier à un récepteur spécifique. Ces produits radiopharmaceutiques sont préparés à l'aide de chélates bifonctionnels, qui sont capables de se lier au précurseur radioactif et au biovecteur, qui peut être un peptide, une protéine ou un pharmacophore. Dans le cas de la fixation du technétium, le chélate doit être tétravalent pour lier le radio-isotope et le ligand endogène.
- Produits radiopharmaceutiques de troisième génération : La structure essentielle de ces produits radiopharmaceutiques est une biomolécule, le plus souvent des hormones, qui sont mimées et auxquelles on incorpore l'isotope radioactif dans leur squelette de carbone. Dans ce cas, la biomolécule se lie directement au récepteur intrinsèque. Les analogues de

biomolécules utilisés sont biologiquement inactifs sans le complexe métallique radioactif.

Les nouvelles avancées dans le domaine des produits radiopharmaceutiques au technétium visent à développer et à améliorer les produits radiopharmaceutiques de deuxième et troisième générations, car leur mécanisme d'action est beaucoup plus spécifique que celui des produits radiopharmaceutiques de première génération et permet un diagnostic beaucoup plus différentiel.

### 3.2.2. Contrôle de qualité

Nous ne traiterons ici que le pertechnétate obtenu par élution d'un générateur  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

Le technétium 99m s'obtient par décroissance du molybdène 99. Le schéma de désintégration montre que seulement 87,4 % du  $^{99}\text{Mo}$  donne du  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , mais que ce dernier se désexcite dans 100 % des cas par transition isomérique (IT) en  $^{99}\text{Tc}$ .

Dans toute solution de pertechnétate nous trouverons donc, en proportion variable selon le délai entre deux élutions et le temps de conservation de la solution, à la fois du  $\text{Na}^{99}\text{TcO}_4$  et du  $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ .

Les deux isomères du technétium ont le même comportement chimique : présents dans l'éluat sous forme de pertechnétate de sodium ( $\text{Na}^{99}\text{TcO}_4$  et  $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ ), ils ont le même comportement lors des réactions de radiomarquage et entrent en compétition, à la fois pour la réduction par l'étain stanneux ou un autre réducteur, mais également pour la fixation sur le vecteur.

Une attention particulière doit être portée à la qualité de l'éluat utilisé lors des préparations les plus délicates.

### Les contrôles pharmacotechniques et physiques

Les premiers contrôles à pratiquer avant administration du médicament radiopharmaceutique sont décrits dans le [Tableau 7](#).

Aspect	pH	Activité par unité de conditionnement	Identification du radionucléide	Evaluation du $^{99}\text{Mo}$
Solution limpide et incolore	4,0 à 8,0	$\pm 10\%$ de l'activité à la date et heure de référence	$T=6,01\text{ h}$ $E_\gamma = 140,5\text{ keV}$ [88,5%]	<0,1 % de l'activité $^{99\text{m}}\text{Tc}$

**Tableau 7 : Premiers contrôles à pratiquer avant administration**

#### **Evaluation du $^{99}\text{Mo}$**

L'évaluation de la quantité de  $^{99}\text{Mo}$  présent dans l'éluat est réalisée immédiatement après élution à l'aide d'un activimètre préalablement étalonné. Dans un flacon, 20 à 50

MBq d'éluat sont placés dans un récipient plombé et fermé dont l'épaisseur des parois est constante et égale à 6 mm. Le flux des photons  $\gamma$  du  $^{99m}\text{Tc}$  de 140,5 keV est ainsi atténué d'un facteur  $10^7$  alors que le flux des photons  $\gamma$  de 739,5 keV et 777,9 keV du  $^{99}\text{Mo}$  n'est atténué que d'un facteur 2. Cela permet d'éliminer la quasi totalité du rayonnement émis par le  $^{99m}\text{Tc}$  qui, initialement, masquait celui du Mo.

La plupart des constructeurs d'activimètres proposent des récipients en plomb adaptés aux flacons d'éluat. L'étalonnage qui permet d'estimer l'activité du Mo à travers le plomb est effectué en usine. Cet essai peut également être réalisé avec un détecteur NaI(Tl) ou Ge(HP), en intercalant un écran de plomb de 6 mm entre la solution et le détecteur, et en opérant par comparaison avec une source étalon de Mo.

### **Pureté radionucléide**

Le contrôle de la pureté radionucléidique ne peut être réalisé qu'a posteriori, lorsque l'activité du technétium 99m a suffisamment décliné, soit trois à quatre jours minimum.

➤ *Technétium 99m obtenu à partir du  $^{99}\text{Mo}$  de fission*

Pour les émetteurs  $\gamma$ , il faut conserver un volume d'environ 10 % de la première éluat. Après quatre jours de décroissance, rechercher par spectrométrie  $\gamma$  les impuretés radionucléidiques du [Tableau 8](#) suivant :

<b><math>^{99}\text{Mo}</math> à l'équilibre</b>	<b><math>^{131}\text{I}</math></b>	<b><math>^{103}\text{Ru}</math></b>
$T = 65,9 \text{ h}$	$T = 802 \text{ h}$	$T = 39,3 \text{ j}$
$E_{\gamma 1} = 140 \text{ keV}$ [89,6%]	$E_{\gamma 1} = 284 \text{ keV}$ [6%]	$E_{\gamma 1} = 497 \text{ keV}$ [90,9%]
$E_{\gamma 2} = 181 \text{ keV}$ [6,0%]	$E_{\gamma 2} = 364 \text{ keV}$ [81,2%]	$E_{\gamma 2} = 610 \text{ keV}$ [5,8%]
$E_{\gamma 3} = 366 \text{ keV}$ [1,2%]	$E_{\gamma 3} = 637 \text{ keV}$ [7,3%]	
$E_{\gamma 4} = 740 \text{ keV}$ [12,1%]	$E_{\gamma 4} = 723 \text{ keV}$ [1,8%]	
$E_{\gamma 5} = 778 \text{ keV}$ [4,3%]		

**Tableau 8 : Recherche par spectrométrie Gamma des impuretés radionucléidiques**

$^{99}\text{Mo} < 0,1 \%$  de l'activité totale à l'heure d'administration.

$^{131}\text{I} < 0,1 \%$  de l'activité totale à l'heure d'administration.

$^{103}\text{Ru} < 0,1 \%$  de l'activité totale à l'heure d'administration.

Pour les émetteurs  $\beta$  et  $\alpha$ , la mise en évidence et le dosage du strontium 89 et du strontium 90 par détection du rayonnement  $\beta$  nécessitent une extraction et ne sont guère envisageables au niveau d'un service de radiopharmacie hospitalier. Il en est de même de la recherche des émetteurs  $\alpha$ .

➤ *Technétium 99m obtenu à partir du  $^{99}\text{Mo}$  produit par activation neutronique*

La principale impureté est le molybdène 99 dont les caractéristiques spectrométriques sont retrouvées dans le tableau précédent.

Il peut exister d'autres impuretés ( $^{30}\text{Co}$ ,  $^{134}\text{Cs}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ) dont l'ensemble de l'activité ne doit pas dépasser 0,01 % de celle du technétium 99m au moment de l'administration.

## Les contrôles chimiques

### **Pureté radiochimique**

Il faut effectuer une recherche rapide des impuretés radiochimiques et réaliser une chromatographie ascendante dans les conditions suivantes (Tableau 9) :

<b>Support</b>	ITLC gel de silice activée (2x10 cm)
<b>Phase mobile</b>	Acétone
<b>Dépôt</b>	1 à 3 $\mu\text{L}$
<b>Conditions</b>	Séchage du dépôt à l'azote
<b>Temps de migration</b>	~ 2 min
<b>Migrations relatives</b>	Rf=0 Tc-R Rf=1 TcO <sub>4</sub> <sup>-</sup>

**Tableau 9 : les conditions de la méthode de chromatographie ascendante**

La Pharmacopée européenne recommande une méthode par chromatographie descendante sur papier utilisant comme solvant le mélange méthanol/eau 80/20 (v/v) et un dépôt de 5  $\mu\text{L}$  d'une solution de l'éluat. Après une migration de deux heures, séchage du papier et mesure de l'activité 95 % de l'activité au moins doit se trouver à un Rf voisin de 0,6 (ion TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>).

### **Pureté radiochimique > 95 %**

#### **Pureté chimique**

##### ➤ *Évaluation rapide de la concentration en aluminium*

On utilise une méthode semi-quantitative avec bandelette. À PH 13 l'ion Al<sup>3+</sup> se transforme en aluminate, lequel en présence d'acide acétique et de sel d'ammonium de l'acide aurintricarboxylique donne une coloration rouge.

*EXEMPLE* : Trousse « Test Aluminium » MERKOQUANT (ref. MERCK 1.10015.0001) ou équivalent.

Il faut effectuer le test selon les prescriptions du fabricant, dans une semi-microcuve (pour spectrophotométrie visible, polystyrène, à usage unique), sur 100  $\mu\text{L}$  d'éluat.

##### ➤ *Évaluation de la concentration en aluminium*

Dans deux tubes identiques de diamètre environ 12 mm, on réalise la réaction suivante (Tableau 10) :

La coloration obtenue avec l'éluat dilué ne doit pas être, après 3 minutes, plus intense que celle de la solution de référence, soit une concentration en aluminium de l'éluat < 5  $\mu\text{g/mL}$ .

	<b>Tube 1</b>	<b>Tube2</b>
Solution tampon d'acétate de sodium pH=4,6	1 mL	1 mL
Dilution au 1/2,5 de l'éluat avec eau déminéralisée	2 mL	-
Solution aluminium à 2 µg/mL	-	2 mL
Solution chromazurol S 10 g/L	50 µL	50 µL

**Tableau 10 : La réaction réalisée pour l'évaluation de la concentration en aluminium**

### **Les contrôles biologiques**

La dose limite (concentration maximale admise en endotoxines), injectable d'un radiopharmaceutique technétié chez un adulte de 70 kg en 1h est de 175 EU/V, V étant égal à la dose maximale recommandée à la date d'expiration de la préparation. Si l'administration est faite sous une dose  $\leq 7 \text{ mL}$  (cas général retenu pour les préparations technitiées), la préparation ne peut contenir plus de 125 UE/mL d'endotoxines.

Cependant, en cas d'injection intrathécale, la dose limite est de 14 EU/V/V.

### **3.3. Conduite à tenir en cas de non-conformité du contrôle de qualité du médicament radiopharmaceutique**

Tout résultat de contrôle de qualité des préparations radiopharmaceutiques obtenu non conforme aux exigences requises doit faire l'objet d'un signalement par la personne compétente selon une procédure documentée et envoyé aux personnes concernées.

Tout nouveau prélèvement et / ou un deuxième contrôle après obtention de résultats non conformes aux spécifications doivent être menés selon une procédure spécifique aux médicaments radiopharmaceutiques.

Dans la suite, on va détailler la conduite à tenir en cas d'un défaut de qualité sur un médicament radiopharmaceutique. On abordera la procédure à suivre en cas de contrôle de qualité non conforme et en cas de non-conformité avérée et rejet du médicament radiopharmaceutique (voir les logigrammes 1 et 2).

Ci-après les abréviations qui apparaissent dans les logigrammes suivants :

**MPR** : médicament radiopharmaceutique

**SNRPH** : Syndicat National des Radiopharmaciens

**RCP** : Résumé des caractéristiques du produit

**PE** : Pharmacopée européenne

**CRPV** : Centre régional de pharmacovigilance

**EANM** : European Association of Nuclear Medicine

## Fiche de signalement d'un défaut de qualité sur un MRP

Date de constat du défaut de qualité : ...../...../.....

### 1. EMETTEUR DU SIGNALEMENT

Radiopharmacie  Service de médecine nucléaire  Autres :  
Nom : ..... Prénom : .....  
Fonction : .....

### 2. RADIOPHARMACEUTIQUE CONCERNE

Nom de la spécialité : ..... DCI : .....  
Fournisseur : .....  
Numéro de lot : ..... Date de péremption : .....

Description du défaut qualité :

### 3. RADIOPHARMACIE

Information reçue le .....  
Affaire suivie par :  
Tel : ..... Fax : .....  
Date de transmission au fournisseur : .....  
Par :  Tél. (Nom de l'interlocuteur :.....)  Courrier  Fax  
*Copie transmise à Pharmacie centrale* :  Oui  Non

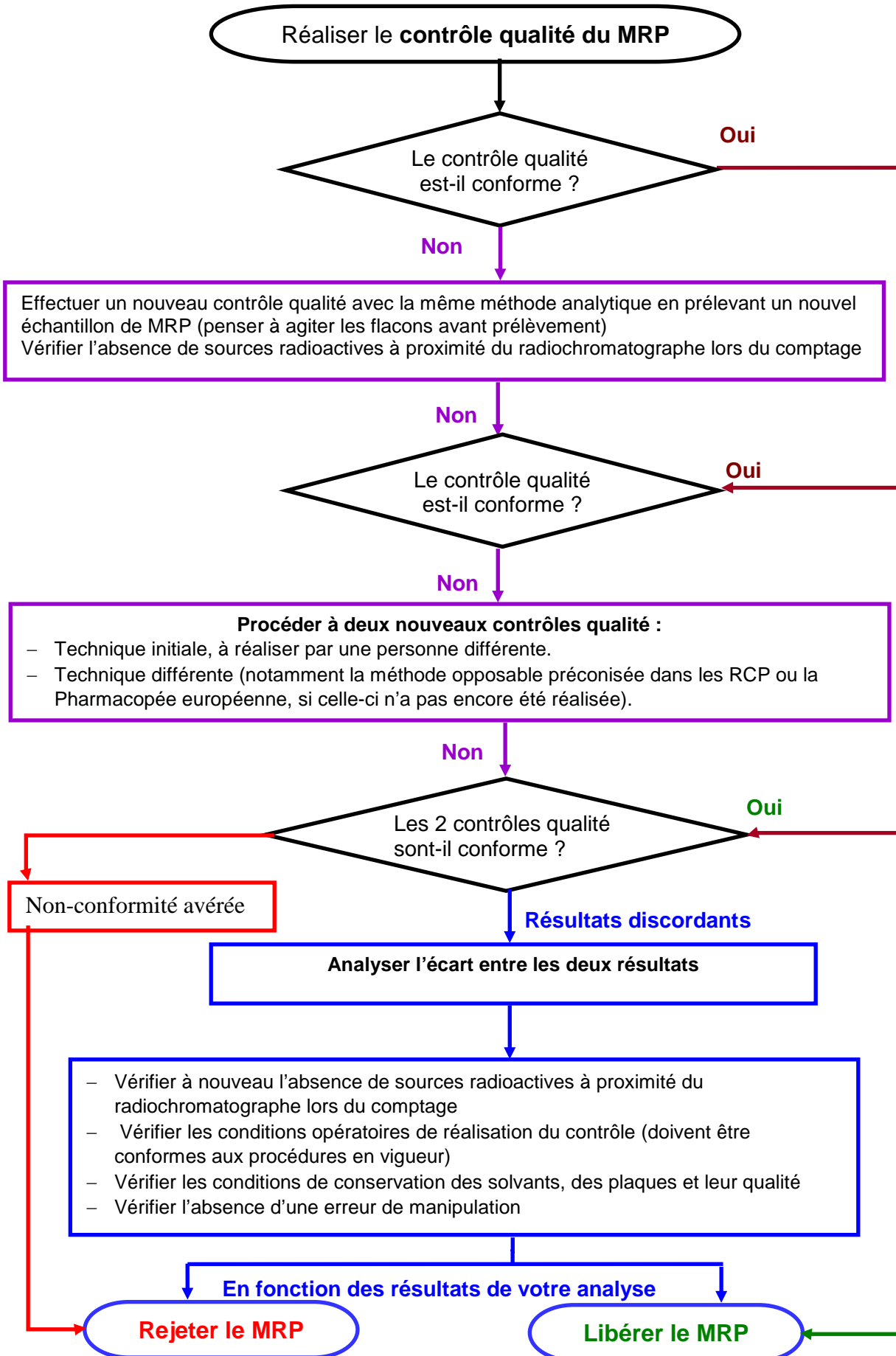
### 4. REPONSE DU FOURNISSEUR

Date :

### 5. DECLARATION

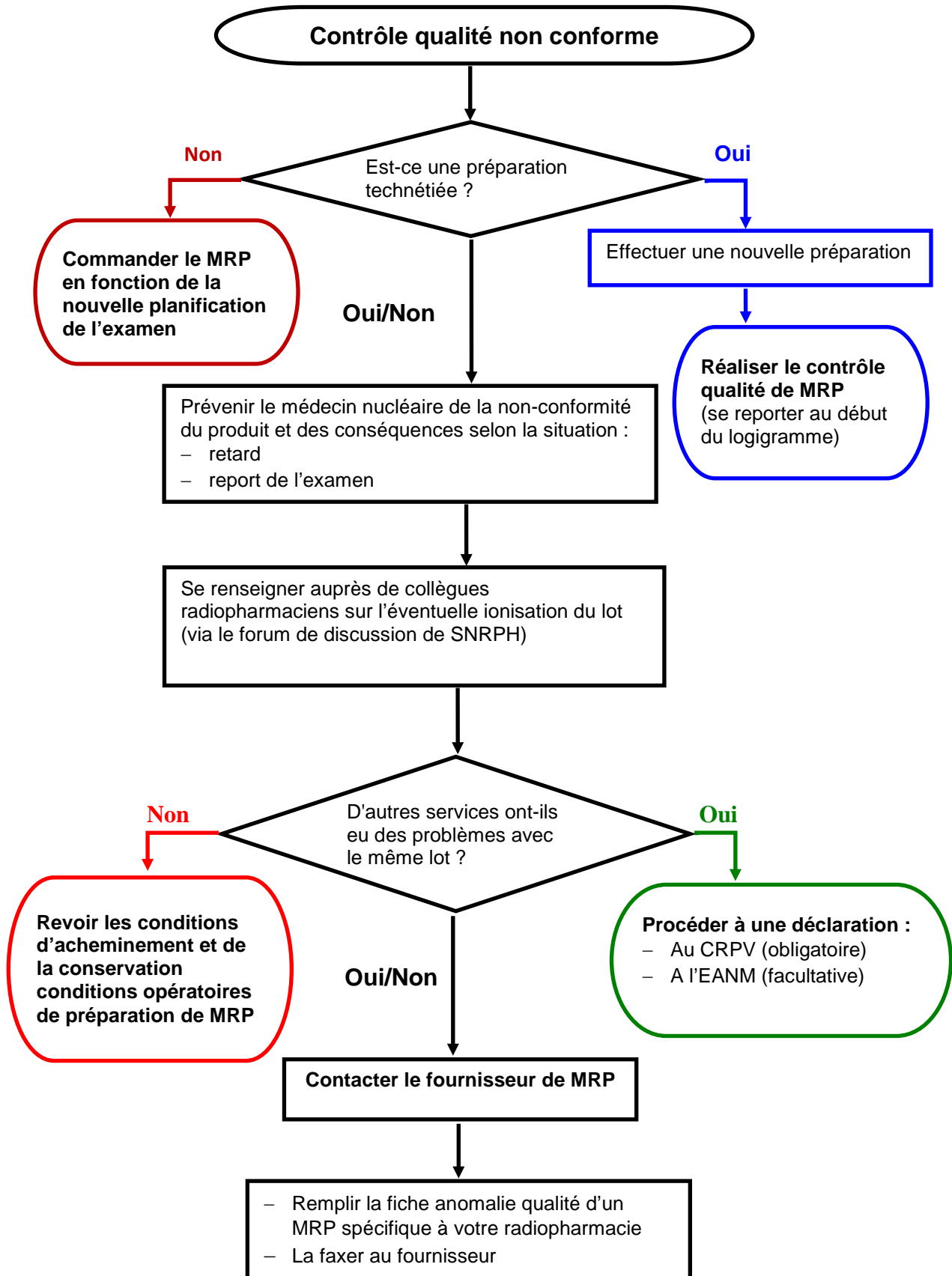
- Au CRPV Oui  Non
- A l'EANM Oui  Non

## Conduite à tenir en cas de contrôle de qualité non conforme





## Conduite à tenir en cas de non-conformité avérée et rejet du MRP



# Chapitre 4

## Sécurité de la radioactivité pharmaceutique

### 4.1. Principes et normes de la radioprotection

Radioprotection : « ensemble des règles, des procédures et des moyens de prévention et de surveillance visant à empêcher ou à réduire les effets nocifs des rayonnements ionisants produits sur des personnes directement ou indirectement, y compris par les atteintes portées à l'environnement » (article 1<sup>er</sup>-I de la loi n°2006-696 du 13 Juin 2006 relative à la transparence et à la sécurité en matière nucléaire).

#### 4.1.1. Réglementation de la radioprotection

La réglementation française de radioprotection a pour objet de mettre en place les outils législatifs et réglementaires permettant d'assurer la protection des personnes confrontées (ou susceptibles de l'être) au risque radiologique qu'il s'agisse du public, des travailleurs, mais aussi désormais des patients exposés pour des raisons médicales aux rayonnements ionisants. Cette réglementation fonde depuis l'origine sur les recommandations internationales qui sont régulièrement édictées essentiellement par la Commission internationale de protection radiologique (CIPR). Cette commission, organisme non gouvernemental, a été créée en 1928 lors du congrès international de radiologie et elle est composée de scientifiques internationaux spécialisés et issus des diverses disciplines scientifiques concernées par la protection contre les rayonnements ionisants (radiobiologie, radiopathologie, dosimétrie,...). La CIPR émet uniquement des recommandations générales sous forme de publications numérotées des notes techniques sur les différents aspects de la radioprotection dans les différents domaines d'applications des sources de rayonnements ionisants (médecine, industrie, recherche, protection de l'environnement...) mais ne produit pas de réglementation, démarche qui reste du ressort des États.

En outre, la France étant membre de l'Union européenne, il existe une étape intermédiaire pour la mise en œuvre de ces recommandations qui servent de base pour l'élaboration des directives européennes de radioprotection. Ces directives doivent ensuite être transposées dans les réglementations nationales de chacun des pays des membres assurant, sur les points essentiels, une homogénéité des réglementations au sein de l'Union européenne. Les dispositions législatives et réglementaires sont regroupées dans le code de la santé publique pour ce qui concerne la radioprotection du public et des patients et dans le code du travail pour les travailleurs.

Ainsi, les recommandations de la CIPR a principalement pour but de protéger la santé des humains. Ses objectifs dans le domaine de la santé sont relativement simples : gérer et contrôler les expositions aux rayonnements ionisants pour empêcher la survenue d'effets déterministes et réduire les effets stochastiques dans la limite du raisonnable [41].

Le système de protection des êtres humains se base sur quatre piliers fondamentaux. Le premier est l'utilisation de modèles anatomiques et physiologiques de l'être humain pour évaluer des doses de rayonnement. Il s'agit ici de construire des modèles plus au moins complexes pour être capable de produire des données dosimétriques adaptées à l'homme.

Le deuxième pilier repose sur des études fondamentales aux niveaux des molécules et des cellules. Ces études sont capitales pour comprendre précisément comment agissent les rayonnements ionisants sur les structures in vivo. Ce grand domaine est très complexe et s'inscrit dans la discipline de radiobiologie déjà abordée dans le premier chapitre de cette thèse.

Une fois qu'un certain nombre de réponse ont été données à cette échelle cellulaire, il est indispensable de tester dans un environnement plus réaliste et en même temps plus complexe d'un point de vue biologiste, l'expérience sur des animaux. Les chercheurs utilisent le plus souvent des animaux comme les rats ou les souris.

Enfin, puisque l'expérimentation sur un être humain sain est strictement interdite, il est alors nécessaire d'avoir recours à des données récoltées, dont l'exposition accidentelle, pour essayer de dégager des tendances de l'impact des rayonnements ionisants sur l'homme. Ces études statistiques sont faites sur des populations plus au moins importantes en nombre et s'appelle de l'épidémiologie. Lorsqu'on parle d'études épidémiologiques dans le domaine des rayonnements ionisants, plusieurs événements catastrophiques peuvent être cités, surtout les populations japonaises qui ont subi les bombardements de Nagasaki et Hiroshima en raison du très grand nombre de personnes irradiés à différentes durées.

#### **4.1.2. Unités et grandeurs utilisées en radioprotection**

Dans la suite, on va définir les deux grandeurs physiques utilisées en radioprotection. Une quantifie la dose reçue l'autre l'effet biologique produit par cette dose. Ces deux grandeurs dosimétrique fournissent une mesure physique, en un point ou dans une région d'intérêt.

##### **La dose absorbée**

La dose absorbée est une quantité mesurable qui représente la quantité d'énergie reçue par unité de masse de matière irradiée. Elle se mesure en joule par kilogrammes. Une unité plus simple a été proposé, par la suite, qui est le Gray (1 Gy = 1 J/kg) du nom du physicien anglais Harold Gray qui a travaillé sur l'absorption des rayonnements  $\gamma$  avec le physicien et chimiste néozélandais Ernest Rutherford [4] à la

fin des années 20. On note  $D_{T,R}$  comme la moyenne de la dose absorbée du rayonnement R pour l'organe ou le tissu T.

### La dose équivalente

Une autre grandeur, appelée dose équivalente, a été créée afin de mieux rendre compte de la nocivité potentielle des rayonnements ionisants sur le corps humain. Cette grandeur tient compte de la nocivité biologique relative par type de rayonnement. En pratique, cela revient à multiplier la dose absorbée par un facteur de pondération empirique,  $W_R$ , qui sera plus élevé si le type de rayonnement produit des dégâts plus grands sur le corps humain. Ainsi, la dose équivalente est calculée par la formule suivante :

$$H_T = W_R \cdot D_{T,R}$$

Elle représente la dose toxique. Par exemple, les particules  $\alpha$  sont plus nocives que les rayonnements  $\gamma$ . On leur attribue donc un coefficient de pondération 20 fois plus supérieur à celui des rayonnements  $\gamma$ . Cette dose équivalente se mesure par une autre unité appelée le Sievert.

Lorsque le champ de rayonnement comporte différents types de rayonnements avec des différentes de  $W_R$  la dose équivalente totale  $HT_{T,R}$  est donnée par :

$$HT_T = \sum_R W_R \cdot D_{T,R}$$

Le [Tableau 11](#) donne les facteurs de pondération pour les rayonnements retenus par la CIPR 60.

Type et énergie de rayonnements	Transfert linéique d'énergie (TLE) $keV \cdot \mu m^{-1}$	Facteur de pondération $W_R$
Photons toutes énergies	0,2-2	1
Electrons et muons toutes énergies		1
Neutrons < 10 keV		5
Neutrons [10-100 keV]	20-80	10
Neutrons [100 keV- 2 MeV]	(fonction de l'énergie)	20
Neutrons [2-20 MeV]		10
Neutrons > 20 MeV		5
Protons > 2 MeV	15-25	5
Particules $\alpha$ , noyaux lourds	60-200	20

**Tableau 11 : Facteurs de pondération pour les rayonnements retenus par la CIPR 60**

### La dose équivalente engagée

Cette grandeur permet de quantifier l'exposition d'un organe ou tissu lors d'une contamination interne. Le radionucléide va irradier l'organe, pendant un temps t correspondant soit à la décroissance complète, soit à l'élimination totale de radionucléide.

La dose équivalente engagée, notée  $HT(t)$ , c'est l'intégrale sur le temps t du débit de dose équivalente à l'organe ou tissu T qui sera reçue par un individu à la suite de

l'incorporation de matière radioactive. Dans cette grandeur, le temps est indiqué en années. Si la valeur de t n'est pas donnée, elle est implicitement, pour les adultes, de 50 années et, pour les enfants, du nombre d'années entre l'âge au moment de l'incorporation et l'âge de 70 ans.

L'unité de la dose équivalente engagée est le Sievert.

### **La dose efficace**

Enfin, une dernière grandeur a été créée et qui est majoritairement utilisée en radioprotection : la dose efficace, notée E. Elle est mesurée également en Sievert et tient compte, en plus de la nocivité biologique relative au type de rayonnement, de la sensibilité de chaque organe aux rayonnements ionisants.

En effet, certains organes sont radiosensibles que d'autres. Par exemple, la moelle osseuse est plus sensible que les poumons et le foie est plus sensible que le cerveau,...La dose efficace permet de rendre compte de cette différence de sensibilité des organes et permet d'exprimer le préjudice subi par un individu à la suite d'une exposition ponctuelle ou globale. Elle est synonyme du risque pour l'individu en cas d'exposition chronique car elle prend en considération différents facteurs tels que la probabilité de cancer et la perte de vie associée, les effets génétiques graves, la perte de qualité de vie... Pour estimer ces effets, il faut utiliser un facteur de pondération tissulaire,  $W_T$ , qui est fonction de la sensibilité propre de chaque organe ou tissu

Ainsi, comme les poumons sont plus radiosensibles que le cerveau, le facteur de pondération,  $W_T$ , utilisé pour définir la dose efficace sera plus élevé. La somme de ces facteurs de pondérations est égale à 1, elle représente l'organisme entier.

Il faut noter que ces facteurs de pondération, appelés pondération tissulaire, tout comme les facteurs de pondération liés au type de rayonnement évoluent dans le temps. Ils font l'objet de révision périodique par la CIPR en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques (Voir le [Tableau 12](#)).

Organe ou tissu	$W_T$	Organe ou tissu	$W_T$
Gonades	0,20	Foie	0,05
Moelle osseuse	0,12	Oesophage	0,05
Côlon	0,12	Thyroïde	0,05
Poumon	0,12	Peau	0,01
Estomac	0,12	Surface de l'os	0,01
Vessie	0,05	Autres	0,05
Sein	0,05	Total	1

**Tableau 12 : Facteurs de pondération tissulaire retenus par la CIPR 60**

Ainsi, la dose équivalente E est la somme des doses équivalentes délivrées à chaque organe ou tissu, pondérée du facteur  $W_T$  et s'écrit :

$$E = \sum_T W_T \cdot H_T = \sum_T W_T \cdot \left( \sum_R W_R \cdot D_{T,R} \right)$$

La dose efficace permet de quantifier et de comparer des irradiations partielles ou hétérogènes complexes sur différents organes ou sur l'organisme entier et ceci quelque que soit la nature du rayonnement. Cette valeur permet de définir en une seule valeur le seuil d'exposition interne et externe à ne pas dépasser.

En pratique, on utilise plutôt la dose efficace pour la radioprotection et la dose équivalente pour les actes médicaux.

### **La dose efficace engagée**

Enfin, la dose efficace engagée représente la somme des doses équivalentes engagées, pondérées pour chaque organe par le facteur de radiosensibilité  $W_T$ .

## **4.2. Risques d'exposition aux rayonnements ionisants**

### **4.2.1. Les modes d'exposition aux rayonnements ionisants**

Exposition et contamination représente deux notions à bien distinguer. Toute personne soumise à l'action des rayonnements ionisants subit une exposition (irradiation). Cette exposition peut être externe lorsque la source radioactive est à l'extérieur de l'organisme ou interne lorsque la source est sur ou dans l'organisme (contamination). Par ailleurs, l'exposition est dite globale si elle concerne l'ensemble de l'organisme ou partielle si seulement une ou plusieurs parties de l'organisme sont exposées. Une exposition externe cesse dès que l'on est plus sur la trajectoire des rayonnements (cas des radiographies).

La contamination survient par dépôt de substances radioactives sur ou dans un milieu. Ce milieu qui est dit contaminé renferme des substances radioactives à un niveau significatif. Dans le cas de la contamination humaine, désignée également contamination corporelle, elle peut être externe si la substance radioactive est déposée sur la peau ou les cheveux ou interne lorsqu'elle est inhalée, ingérée ou si elle migre à travers la peau. L'exposition liée à cette contamination cesse lorsque les substances radioactives ont disparu de l'organisme par élimination naturelle ou décroissance.

### **Exposition externe**

L'exposition est dite « externe » (ou irradiation), lorsque la source émettrice de rayonnements est située à l'extérieur de l'organisme soumis à l'action des rayonnements ionisants, c'est le cas le plus fréquent en milieu professionnel. Cette exposition peut être globale (contamination corporelle), si le rayonnement est émis dans toutes les directions de l'espace, ou localisée si le faisceau est limité par un collimateur. Elle peut être aussi continue, isolée ou intermittente (Figure 30).

Il sera possible de s'en protéger en utilisant trois paramètres : le temps, l'écran et la distance.

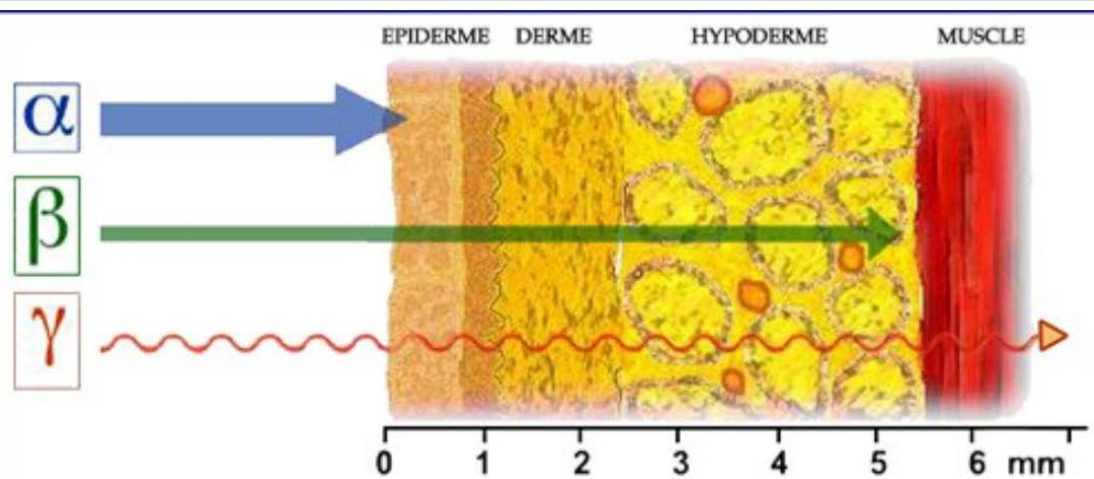


Figure 30 : Pénétration des rayonnements dans l'organisme par exposition externe (Source OMIRIS [3])

### Exposition interne

L'exposition est dite « interne » lorsque la source des rayonnements a pénétré dans l'organisme par inhalation, ingestion ou blessure cutanée (contamination cutanée). Dans ces circonstances, il s'agit de radionucléides utilisés en sources non scellées sous forme liquide, gazeuse ou d'aérosols qui, une fois incorporés, se répartissent dans l'organisme de manière différente selon le métabolisme : l'iode dans la thyroïde, le calcium dans le squelette, le césium dans les muscles, l'uranium dans les reins par exemple,...(Figure 31).

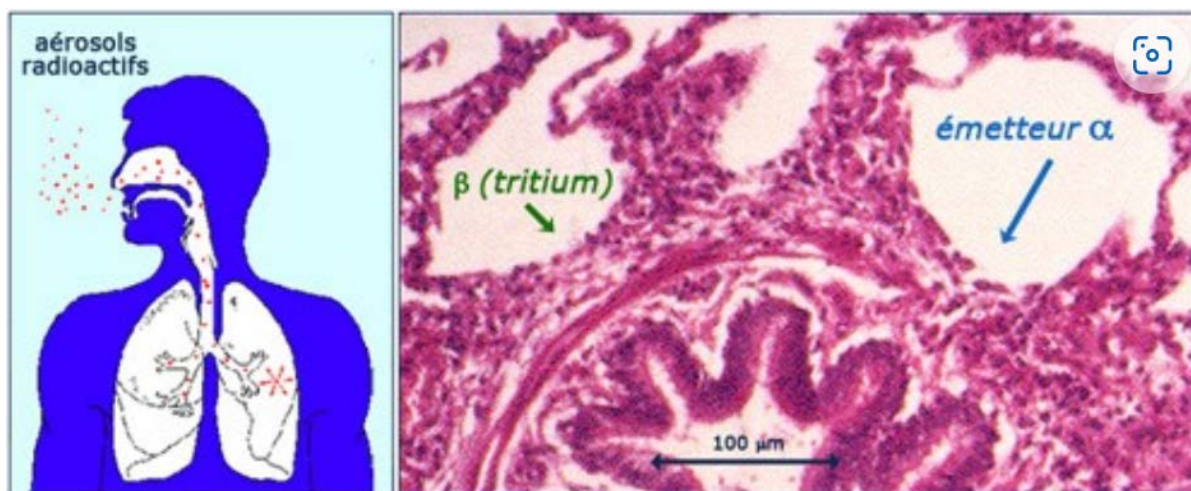


Figure 31 : Contamination interne des poumons par Inhalation (Source K.G.Gerber)

La protection contre la contamination portera sur le respect du règlement intérieur avec notamment le respect de toutes les mesures visant à empêcher le contact direct de l'individu avec les radionucléides (interdiction de boire et manger dans les lieux à risques, port du vêtement de travail,...).

En cas de contamination externe d'un individu, il faut procéder le plus rapidement possible à sa décontamination afin de limiter au maximum la pénétration des radioéléments dans l'organisme. Il est important de garder à l'esprit qu'une

contamination interne est toujours plus difficile à traiter. La recherche d'une contamination sera plus au moins aisée selon le radionucléide et l'étendue de la contamination.

Une contamination cutanée pourra être assez facilement recherchée avec un détecteur muni d'une sonde adaptée au rayonnement émis mais, en revanche, une contamination interne devra, selon les cas, nécessiter des analyses plus approfondies, voire des prélèvements biologiques.

Pour le personnel qui travaille dans le domaine du nucléaire, des contrôles réglementaires sont effectués afin de déceler tout problème d'exposition ou de contamination du travailleur.

En dehors des limites d'exposition réglementaires à respecter et selon le principe d'optimisation, on doit veiller à maintenir en permanence les doses d'exposition à un niveau le plus faible.

### **Période effective**

L'exposition peut être externe ou interne et dans le cas d'une exposition interne, elle va se poursuivre tant que le radionucléide est présent dans l'organisme.

Pour un radionucléide donné, l'élimination se fait de façon physiologique selon la période biologique mais également par décroissance de l'activité selon la période radioactive.

On appelle période effective, la résultante des périodes radioactive et biologique. Cette valeur représente le temps nécessaire pour que l'activité initiale du radionucléide présent dans l'organisme diminue de moitié, suite à son élimination biologique et à la décroissance radioactive. Elle s'écrit :

$$1/T_{eff} = 1/T_{phys} + 1/T_b$$

où  $T_{eff}$  est la période effective,  $T_{phys}$  est la période physique (ou radioactive) et  $T_b$  est la période biologique.

Ainsi, la période effective est le temps nécessaire pour que l'activité initiale du radionucléide diminue de moitié dans l'organisme, suite à l'élimination biologique et à la décroissance radioactive ([Tableau 13](#)).

Radionucléides	Période physique	Période biologique	Période effective
Iode 131	8 jours	30 jours	6 jours
Technétium 99m	6 heures	1 jour	4,8 heures
Tritium	12,3 ans	10 jours	10 jours
Césium 137	10950 jours	150 jours	148 jours
Strontium 90	10220 jours	200 jours	196 jours
Plutonium 239	24400 ans	100 ans	100 ans

**Tableau 13 : Quelques exemples de radionucléides avec leurs périodes**



## 4.2.2. Les effets sanitaires des rayonnements ionisants

### Effet déterministe

Il convient de distinguer les deux types d'effets des rayonnements ionisants sur le corps humain. Le premier est appelé effet déterministe (ou avéré). Il se rencontre très rarement dans la médecine nucléaire diagnostique. Il s'agit des effets qui ne sont absorbés qu'à partir d'un certain seuil de dose absorbée. Ces effets ont 100% de chance de survenir au delà de ce seuil et la gravité des effets déterministes augmente si la dose absorbée augmente.

### Effet stochastique

Le second effet est appelé effet stochastique (ou hypothétique). Ce sont des effets complexes. C'est pour cela, contrairement aux effets déterministes, on y associe une notion de probabilité de survenue en fonction de la dose efficace. On considère aujourd'hui que cette probabilité est a priori proportionnelle à la dose efficace bien que rien n'ait été clairement démontré à ce jour. Par contre, il est admis que la gravité est indépendante de la dose reçue. Les effets stochastiques s'ils apparaissent sont des effets qui se manifestent généralement tardivement.

### Modèle linéaire sans seuil adopté en radioprotection

Pour illustrer et comprendre les effets déterministe et stochastique, on considère le graphe de la [Figure 32](#) qui représente l'évolution de l'excès de risque de développer un cancer en fonction de la dose efficace reçue par un être humain. La ligne en pointillé représente un risque nul. Les quelques points apparaissant sur le graphe sont des points liés aux effets déterministes car il est relativement facile de les mesurer et ils ne sont pas associés à une probabilité. Nous sommes donc sûr que ces points existent car ils ont été observés et sont parfaitement documentés. Il subsiste toute fois une incertitude quant au seuil d'apparition de ces effets déterministes. Globalement ce seuil est très élevé et se situe entre 100 et 200 mSv. Comme la gravité des effets déterministes augmente avec la dose, alors il est naturel que la relation entre ces deux paramètres soit linéaire avec seuil. Cette relation est représentée par la droite rouge sur le graphe.

En ce qui concerne les effets stochastiques qui apparaissent avant le seuil des effets déterministes, il convient d'adopter un autre modèle si on veut établir des règles de radioprotection spécifiques aux faibles doses. Le premier modèle peut être une relation quadratique c.à.d. qu'il suit une loi carrée entre la dose efficace et l'excès de risque de cancer représentée par la courbe bleue sur le graphe. Pour valider ce modèle, il faudrait le confronter aux données épidémiologiques fiables mais ces données manquent.

Pourquoi ne pas considérer un effet bénéfique des faibles doses c.à.d. une diminution d'excès de risque de cancer quand la dose efficace augmente sur une toute petite plage de données. Ce phénomène surprenant, représenté par la courbe rose sur le graphe, s'appelle l'hormésis et il a déjà été observé à l'échelle cellulaire.

Un contre modèle serait de considérer un modèle également linéaire mais avec un seuil tel qu'il est représenté par la courbe orange. Hélas, il n'y a pas de consensus autour de ce modèle.

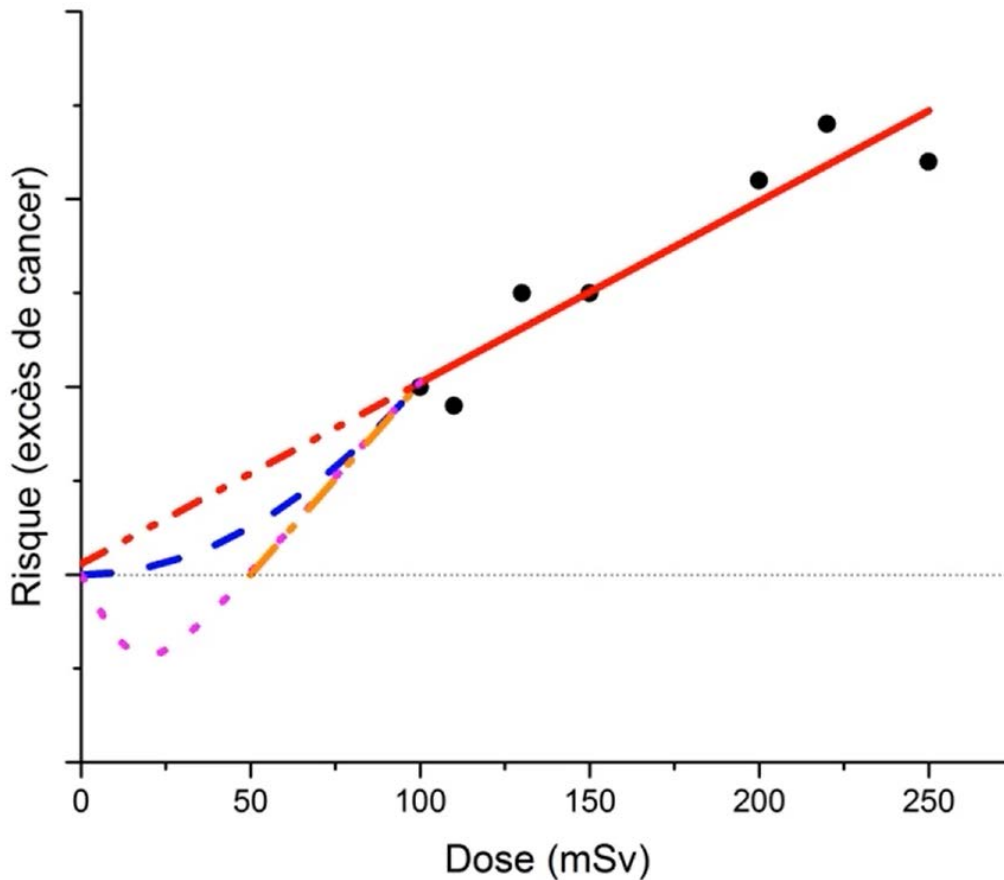


Figure 32 : Modèle représentant la « relation linéaire sans seuil » admise par la CIPR dans le cadre de la gestion du risque de développer un cancer en fonction de la dose efficace [3]

Ainsi, le modèle approuvé et soutenu par la CIPR est un modèle linéaire représenté par la droite rouge en pointillé. Il s'agit volontairement et par principe de précaution d'un modèle qui surestime le risque. Ce modèle, appelé modèle linéaire sans seuil, suppose que la probabilité d'apparition d'un effet stochastique augmente avec la dose efficace à l'instar des effets déterministes. Ce modèle n'a jamais été prouvé scientifiquement de façon robuste et a de plus en plus des crédits.

### 4.2.3. Mesures de protection contre les rayonnements ionisants

#### Protection contre l'exposition externe

##### *Influence de la distance*

La distance pour limiter ou arrêter l'exposition externe est fonction de la nature et de l'énergie du rayonnement.

##### *Cas des particules $\alpha$*

Le parcours des particules  $\alpha$  (à fort transfert linéique d'énergie (TLE)) est rectiligne et il est très réduit, de quelques cm dans l'air à quelque  $\mu m$  dans les tissus.

Une formule empirique permet d'évaluer le parcours R (en cm) d'un rayonnement  $\alpha$  dans l'air mais, d'une façon générale, celui-ci se limitera à quelques centimètres en fonction de l'énergie de rayonnement  $\alpha$  (en MeV) :

$$R = 0,32E^{\frac{3}{2}}$$

Actuellement, il n'y a pas d'utilisation de radionucléides émetteurs  $\alpha$  dans le domaine médical mais certains essais cliniques sont en cours en thérapie.

Dans l'eau et des les tissus mous, le parcours des particules  $\alpha$  est environ 8 fois plus court.

### *Cas des particules $\beta$*

Pour les particules  $\beta^-$ , le parcours des électrons dans la matière est plus important que celui des particules  $\alpha$  mais il reste de l'ordre de quelques mètres dans l'air. Il est généralement très sinueux car les électrons subissent de nombreuses déviations suite aux différentes interactions avec les atomes environnants (ionisations, excitation, freinage). La portée représente la profondeur maximale atteinte par un faisceau d'électrons dans un milieu considéré.

Une formule empirique permet d'évaluer la pénétration d'un rayonnement  $\beta$  dans un milieu s'écrit :

$$R = 0,412E^{\frac{n}{\rho}}$$

où R est la portée en cm,  $n = 1,265 - 0,0954 \ln E$ ,  $\rho$  est la masse volumique de la matière en  $g/cm^3$ , et E est l'énergie du rayonnement  $\beta$  (en MeV).

En radioprotection, on utilise plutôt le terme de portée pour caractériser la profondeur maximale atteinte par un faisceau d'électrons dans un milieu. Le parcours indique la longueur réelle de la trajectoire de l'électron.

Une formule approximative de calcul du débit de dose absorbée à 10 cm (pour  $E_\beta > 300$  keV) est :

$$\dot{D} = 9 \cdot 10^{-7} \cdot A \cdot I / 100$$

où  $\dot{D}$  est le débit de dose absorbée à 10 cm en mGy/h, A est l'activité source en Bq et I est l'intensité d'émission en %.

En exposition externe, on ne considère que les rayonnements  $\beta$  d'énergie  $>100$  keV car ils sont les seuls capables de franchir la couche morte de l'épiderme

A un taux d'émission identique, le débit de la dose absorbée à 10 cm de la source induit par un rayonnement  $\beta$  est beaucoup plus grand que celui engendré par un rayonnement  $\gamma$ . Par conséquent, le suivi de l'exposition des extrémités, notamment des mains, devra être particulièrement surveillé quand les préparateurs manipulent des radionucléides émetteurs  $\beta$ .

Pour les particules  $\beta^+$ , le parcours des positons dans la matière est similaire à celui des électrons et il est possible de calculer le débit de dose absorbée à partir de la

formule précédente. A ce débit de dose, il faudra ajouter le débit de dose des deux rayonnements  $\gamma$  de 511 keV générés par l'annihilation des particules  $\beta^+$  dans la matière.

#### Cas des photons X ou $\gamma$

Les formules données pour le calcul de débit de dose e sont valables que dans le cas d'une source ponctuelle. On considère une source ponctuelle si le point de mesure se trouve à une distance au moins égale à 5 fois la plus grande dimension de la source considérée.

La formule de calcul du débit de dose à 1m est :

$$\dot{D} = 1,3 \cdot 10^{-7} \cdot A \cdot I/100$$

Cette formule empirique de calcul de débit de dose absorbée peut être utilisée pour des rayonnements d'énergie supérieurs à 65 keV. L'erreur de calcul sera variable en fonction de l'énergie mais dans tous les cas celle-ci n'excède pas 30%.

En associant cette formule à la loi de l'inverse du carré de la distance, il est possible de calculer le débit de dose à une distance quelconque d'une source ponctuelle.

On appelle par Kerma l'énergie transférée aux électrons secondaires par des rayonnements non directement ionisants (photons, neutrons) par unité de masse de matière. Ainsi, la formule de calcul utilisant la constante de débit de Kerma s'écrit :

$$\dot{D} = \frac{A \cdot 10^6 \cdot \Gamma_{20} \cdot 3600}{d^2}$$

où  $\Gamma_{20}$  est la constante de débit de Kerma en  $m^2 \cdot Gy \cdot Bq^{-1} \cdot s^{-1}$  et d est la distance en m (Tableau 14).

Radionucléides	$\Gamma_{20}$ dans l'air	Radionucléides	$\Gamma_{20}$ dans l'air
<sup>11</sup> C	$38,7 \cdot 10^{-18}$	<sup>111</sup> In	$21,24 \cdot 10^{-18}$
<sup>13</sup> C	$38,7 \cdot 10^{-18}$	<sup>123</sup> I	$10,03 \cdot 10^{-18}$
<sup>15</sup> O	$38,7 \cdot 10^{-18}$	<sup>125</sup> I	$9,25 \cdot 10^{-18}$
<sup>18</sup> F	$37,57 \cdot 10^{-18}$	<sup>131</sup> I	$14,16 \cdot 10^{-18}$
<sup>51</sup> Cr	$1,08 \cdot 10^{-18}$	<sup>133</sup> Xe	$3,39 \cdot 10^{-18}$
<sup>59</sup> Fe	$40,65 \cdot 10^{-18}$	<sup>137</sup> Cs	$21,77 \cdot 10^{-18}$
<sup>57</sup> Co	$3,80 \cdot 10^{-18}$	<sup>201</sup> Tl	$2,95 \cdot 10^{-18}$
<sup>60</sup> Co	$84,98 \cdot 10^{-18}$	<sup>192</sup> Ir	$30,42 \cdot 10^{-18}$
<sup>67</sup> Ga	$5,25 \cdot 10^{-18}$	<sup>226</sup> Ra	$54,10 \cdot 10^{-18}$
<sup>99m</sup> Tc	$3,93 \cdot 10^{-18}$		

**Tableau 14 : Quelques exemples de radionucléides avec leur valeur de Kerma**

Le débit de dose absorbée obéit à la loi de l'inverse du carré de la distance d suivante :

$$Exposition = 1/d^2$$

$$\dot{D}_1 \cdot (d_1)^2 = \dot{D}_2 \cdot (d_2)^2$$

Ainsi, une des possibilités de protection est d'éloigner l'opérateur des sources radioactives. Soit par une manipulation avec des pinces ou avec l'utilisation de dispositifs télécommandés. Cependant, cette loi est valable pour une source ponctuelle et elle s'applique uniquement pour les rayonnements X et  $\gamma$ .

Le facteur distance est un moyen économique et relativement simple de réduire l'irradiation (en doublant la distance vis à vis de la source, on divise le débit de dose par 4).

### **Influence des écrans**

Il faut utiliser des protections adaptées aux rayonnements contre lesquels on veut se protéger.

#### *Cas des particules $\alpha$*

Ces particules sont très peu pénétrantes, une simple feuille de papier les arrête totalement.

#### *Cas des particules $\beta$*

Pour les particules  $\beta^-$ , le parcours est fonction de l'énergie. Il y aura arrêt du rayonnement lorsque l'épaisseur de l'écran est suffisante. Le choix de la nature de l'écran est donc très important.

Pour se protéger, il faut privilégier des matériaux légers afin de rendre négligeable le rayonnement de freinage (plastique, plexiglas, verre, aluminium). L'énergie de ce rayonnement de freinage croît proportionnellement avec le numéro atomique Z du matériau de l'écran. Toutes les particules  $\beta^-$  d'énergie inférieure à 2 MeV sont arrêtées par 1 cm de plexiglas.

Pour les particules  $\beta^+$ , elles doivent être traitées comme des rayonnements électroniques mais également comme des sources de photons  $\gamma$  de 511 keV (phénomène d'annihilation).

#### *Cas des photons X ou $\gamma$*

Ces rayonnements sont atténués de façon exponentielle avec la relation :

$$\dot{D} = \dot{D}_0 \cdot e^{-\mu_\ell x}$$

où  $\mu_\ell$  est le coefficient d'atténuation et x est l'épaisseur de l'écran (Tableau 15).

Matériaux	100 keV	500 keV	1 MeV	2 MeV
Eau	0,167	0,0966	0,0706	0,0493
Béton	0,382	0,2	0,146	0,103
Plomb	57,1	1,57	0,739	0,494

**Tableau 15 : Quelques valeurs du coefficient  $\mu_\ell$  (en  $\text{cm}^{-1}$ ) en fonction de l'énergie des photons**

On définit la couche de demi-atténuation, ou épaisseur moitié notée CDA ou  $x_{(1/2)}$ , (en cm) comme l'épaisseur de matériau qui permet d'atténuer le débit de dose absorbée d'un facteur 2. Cette valeur n'est valable que pour un matériau donné et une énergie de photons déterminée et s'écrit :

$$x_{(1/2)} = \frac{\ln 2}{\mu_{\ell}}$$

Pour un écran de matériau donné ( $\mu_{\ell}$  connu), on peut calculer l'épaisseur nécessaire à l'atténuation de moitié du débit de dose.

Quelques exemples de couche de demi-atténuation pour le plomb :

- $^{99m}\text{Tc}$  CDA=0,03 mm Pb ;
- $^{99}\text{Mo}$  CDA=6,8 mm Pb.

On peut également calculer le nombre de couches de demi-atténuation nécessaire pour atténuer un débit de dose initiale  $D_0$  à un débit de dose  $D$  à partir de la formule :

$$\dot{D} = \dot{D}_0 / 2^n$$

avec  $n$  le nombre de couches de demi-atténuation. D'où :  $n = \ln(D_0/D) / \ln 2$  (Voir le [Tableau 16](#)).

Nombre épaisseur 1/2	Facteur d'atténuation	Débit de dose
1	2	$D_0/2$
2	4	$D_0/4$
3	8	$D_0/8$
4	16	$D_0/16$
$n$	$2^n$	$D_0/2^n$

**Tableau 16 : CDA et atténuation des faisceaux de photons**

De même, on définit la couche épaisseur dixième  $C_{10}A$  ou  $x_{(1/10)}$ , comme l'épaisseur de matériau qui permet d'atténuer le débit de dose absorbée d'un facteur 10. Cette valeur que pour un matériau donné et une énergie de photons déterminée et s'écrit :

$$x_{(1/10)} = \frac{\ln 10}{\mu_{\ell}}$$

Comme précédemment, on peut également calculer le nombre d'épaisseur dixième nécessaire pour atténuer un débit de dose initiale  $D_0$  à un débit de dose  $D$  à partir de la formule :

$$\dot{D} = \dot{D}_0 / 10^n$$

avec  $n$  le nombre de couches de demi-atténuation. D'où :  $n = \ln(D_0/D) / \ln 10$ . Ainsi, la relation entre  $x_{(1/2)}$  et  $x_{(1/10)}$  est :  $x_{(1/10)} = 3,32 \cdot x_{(1/2)}$  (Voir le [Tableau 17](#)).

Nombre épaisseur 1/10	Facteur d'atténuation	Débit de dose
1	10	$D_0/10$
2	100	$D_0/100$
3	1000	$D_0/1000$
$n$	$10^n$	$D_0/10^n$

**Tableau 17 :  $C_{10}A$  et atténuation des faisceaux de photons**

### ***Influence du temps***

La dose reçue étant directement proportionnelle au temps d'exposition, la rapidité dans l'exécution des gestes limite la durée d'exposition. Soit :

$$D = \dot{D} \cdot t$$

Où D est la dose absorbée,  $\dot{D}$  est le débit de dose et t est le temps.

Quelques moyens permettant de limiter le temps d'exposition sont :

- répéter la manipulation avec des produits inactifs (entraînement aux gestes) ;
- préparation soigneuse de l'intervention ;
- utiliser des systèmes de montage : démontage rapide ;
- prendre en compte les expériences acquises afin d'optimiser sa pratique ;
- partager éventuellement le temps d'intervention entre plusieurs personnes.

### **Protection contre la contamination**

Une contamination est généralement d'origine accidentelle et les conséquences seront de l'étendue de celle-ci et de la nature des radionucléides contaminants. Les individus peuvent se contaminer directement lors de la manipulation des radionucléides ou secondairement suite à une contamination de l'environnement.

#### ***Protection contre la contamination de l'environnement***

L'environnement doit faire l'objet de contrôles réguliers de contamination afin de détecter toute présence anormale de radioactivité. Ces contrôles, qui portent sur les surfaces et l'atmosphère, doivent se faire avec des détecteurs adaptés au radionucléide recherché.

Les locaux dans lesquels sont manipulés des radionucléides doivent être identifiés, individualisés et hiérarchisés par activité décroissant. Ils sont vérifiés en dépression avec un gradient de pression afin de prévenir toute dispersion de la radioactivité.

L'atmosphère est renouvelée en continu afin d'assainir l'air et limiter les conséquences d'une potentielle contamination atmosphérique. Le taux de renouvellement horaire est fonction de la classification des pièces et des risques de contamination associés. Le système de ventilation doit être indépendant du reste du bâtiment afin d'éviter tout recyclage d'air contaminé et le rejet de l'air doit se faire au travers de filtres spécifiques.

L'aménagement des locaux doit satisfaire à certaines exigences. Les surfaces des locaux (sols, murs,...) doivent être lisses, imperméables, sans aspérité et sans joint afin d'être facilement décontaminables. Les effluents liquides potentiellement contaminés doivent être collectés dans des cuves de décroissances.

#### ***Protection contre la contamination corporelle***

La manipulation des sources radioactives notamment des sources non scellées (cas de radiopharmaceutiques) doit se faire dans des enceintes en dépression, ventilées et adaptées aux radionucléides présents et manipulés. Le personnel doit respecter le

règlement intérieur affiché en zone contrôlée. Il devra en outre ne pas boire et manger en zone contrôlée, avoir les ongles courts, retenir ses cheveux par une coiffure adaptée et éviter le port de bagues et bijoux. Il devra porter des vêtements de travail et des gants à usage unique qu'il changera régulièrement et à la moindre suspicion de contamination. En plus des mesures de protection individuelle, le personnel doit se contrôler régulièrement afin de vérifier l'absence de contamination.

En cas de contamination des gants, il existe une technique de retrait du gant contaminé qui limite le risque de contamination de l'individu. Cette méthode qui s'explique également à la prévention d'autres types de décontamination consiste à pincer le gant au niveau de la paume et à le retirer jusqu'au bout des doigts en le retournant à l'envers.

De façon générale, pour le retrait de tout vêtement contaminé, il faut veiller à ne jamais mettre en contact la partie contaminée avec la peau et pour cela, on roule le vêtement sur l'intérieur afin de confiner la radioactivité.

En cas d'accident entraînant la dispersion de substances radioactives dans l'atmosphère, le personnel doit pouvoir disposer d'appareils de protection des voies respiratoires. Il pourra s'agir de masques respiratoires isolants. Le choix du type de masque se faisant selon le niveau de décontamination et les radionucléides impliqués.

### **4.3. Radioprotection en milieu médical**

#### **4.3.1. Radioprotection des patients**

La radioprotection des patients est fondée sur deux principes d'actions définis par la Commission internationale de protection radiologique (CIPR).

Le premier est la justification de l'utilisation d'un rayonnement ionisant sur l'homme. Celui-ci doit être employé si le bénéfice direct compense le risque relatif radiologique, en d'autres mots : la dose efficace. Le second stipule que tout rayonnement ionisant doit être optimisé à un niveau aussi bas que raisonnablement possible contenu des facteurs économiques et sociétaux [42].

#### **Principe de justification**

Quelle est la problématique de la justification de l'emploi des rayonnements ionisants chez des patients ? Il faut se poser plusieurs questions. Quelle est l'utilité de l'examen ? Est-ce que cet examen va changer la démarche diagnostique ou modifier la stratégie thérapeutique ? Est-il déjà fait ? Présente-t-il une information redondante avec d'autres examens déjà pratiqués ? Est-ce réellement le bon examen notamment au regard d'autres techniques disponibles environnantes ? Ou bien est-ce que la question clinique est correctement posée ?

En effet, l'exposition interne du patient est obligatoire, en raison de l'administration d'un médicament radiopharmaceutique pour réaliser l'examen. Le risque qu'elle représente est cependant largement compensé par le bénéfice que retire le patient de



l'examen effectué. Il est difficile de calculer précisément la dose délivrée à un patient, après administration d'un radiopharmaceutique. La dosimétrie varie en fonction de paramètres propres à chacun et inaccessibles en pratique courante (volume, taille, cinétique d'élimination,...). Cette dose peut néanmoins être estimée par des procédures de calcul élaborées par le MIRD (Medical International Dose Committee) à partir d'un corps humain « type »

Pour chaque médicament radiopharmaceutique commercialisé, le résumé des caractéristiques du produit donne la dose équivalente par organe et la dose efficace par unité d'activité administrée. Il est possible de calculer l'exposition du patient à partir de l'activité administrée. Pour les radiopharmaceutiques à visée diagnostique, la dose efficace reste généralement toujours en dessous de 20 mSv.

La radioprotection des patients est principalement du ressort de la personne spécialisée en radiophysique médicale. Ses missions, définies dans l'arrêté du 19 novembre 2009, sont entre autres :

- de s'assurer que les équipements, les données et les procédés de calcul utilisés pour déterminer les activités administrées sont appropriés ;
- de procéder à l'estimation de la dose reçue par les patients ;
- de contribuer à la mise en œuvre de l'assurance qualité et des contrôles de qualité des appareils ;
- de contribuer 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.

Les activités de physique médicale doivent être organisées au sein des établissements de santé selon l'arrêté du 10 novembre 2004. Le plan d'organisation doit permettre de garantir la qualité et la sécurité des soins nécessitant les rayonnements ionisants. En effet, il est nécessaire de disposer de deux salles d'attente séparées, une en zone surveillée pour l'attente des patients avant administration, et l'autre en zone contrôlée pour l'attente des patients auxquels des médicaments radiopharmaceutiques ont été administrés. Cette dernière salle doit être située à l'écart des circulations, être adaptée au nombre des patients pris en charge, avec des espaces distincts pour l'attente des adultes et des enfants.

### **Principe d'optimisation**

Le deuxième principe de radioprotection des patients est l'optimisation. Cette optimisation de l'acte médical, sur un patient, consiste à obtenir une meilleure image diagnostique tout en maintenant une dose au patient aussi faible que possible d'atteindre en restant compatible avec les objectifs de l'examen.

En effet, pour un même objectif diagnostique, on constate une grande variabilité des doses délivrées et donc par souci d'optimisation, des niveaux de référence diagnostiques de dose sont fixées par arrêté du ministère chargé de la santé. Le médecin qui réalise un acte utilisant les rayonnements à des fins de diagnostic doit prendre toutes les mesures nécessaires pour ne pas les dépasser.

Les professionnels de santé qui pratiquent des actes de médecine nucléaire exposant les personnes à des rayonnements ionisants et les professionnels participant à la

réalisation de ces actes doivent bénéficier, dans leurs domaines de compétence, d'une bonne formation théorique et pratique, initiale et continue, relative à la protection des personnes exposées à des fins médicales (article L1333-11 du CSP). Le programme de formation est défini par voie réglementaire et la mise à jour des connaissances dans ce domaine doit être réalisée au minimum tous les dix ans (arrêtées du 18 mai 2004 et du 22 septembre 2006 modifiant l'annexe II de l'arrêté du 18 mai 2004).

### 4.3.2. Radioprotection du personnel et du public

Enfin, le dernier principe d'action en radioprotection qui est la limitation de dose, ne prend son sens que pour les travailleurs et le public [42]. Les limites annuelles de dose efficace et dose équivalente en vigueur, fixées par le décret du 31 mars 2003 sont définies pour le public et pour les travailleurs exposés aux rayonnements ionisants.

#### Limite de dose pour le public

La limite de dose annuelle corps entier est fixé à un 1 mSv pour le public et 20 mSv sous rayonnements ionisants. Ces limites pour le public visent toutes les personnes (et enfants à naître) de la population générale susceptible d'être exposées aux rayonnements ionisants dus à une activité nucléaire (Tableau 18).

Ces limites de dose ne s'appliquent pas lorsque l'exposition aux rayonnements ionisants concerne :

- Des patients au titre d'un diagnostic ou d'un traitement médical dont ils bénéficient ;
- Des personnes qui, en toute connaissance de cause et de leur plein gré, participent à titre privé au soutien et au réconfort de ces patients ;
- Des personnes participant volontairement à des programmes de recherche médicale et biomédicale ;
- Des personnes ou des intervenants en cas de situation d'urgence ;
- Des personnes soumises aux rayonnements ionisants d'origine naturelle.

Exposition	Limite de dose annuelle du public
Organisme entier	1 mSv
Peau	50 mSv
Cristallin	15 mSv

**Tableau 18 : Limites de dose annuelles du public**

#### Limite de dose pour le personnel de médecine nucléaire

En fonction des doses susceptibles d'être reçues en une année, le personnel exposé aux rayonnements ionisants est divisé en deux catégories :

- Catégorie A : les travailleurs qui, dans les conditions habituelles de travail, sont susceptibles de recevoir une dose efficace E dépassant 6 mSv par an (article R.4451-44 du code de travail) ou une dose équivalente dépassant 3/10 de l'une des limites fixées par l'article R. 4451-13 du code de travail ;

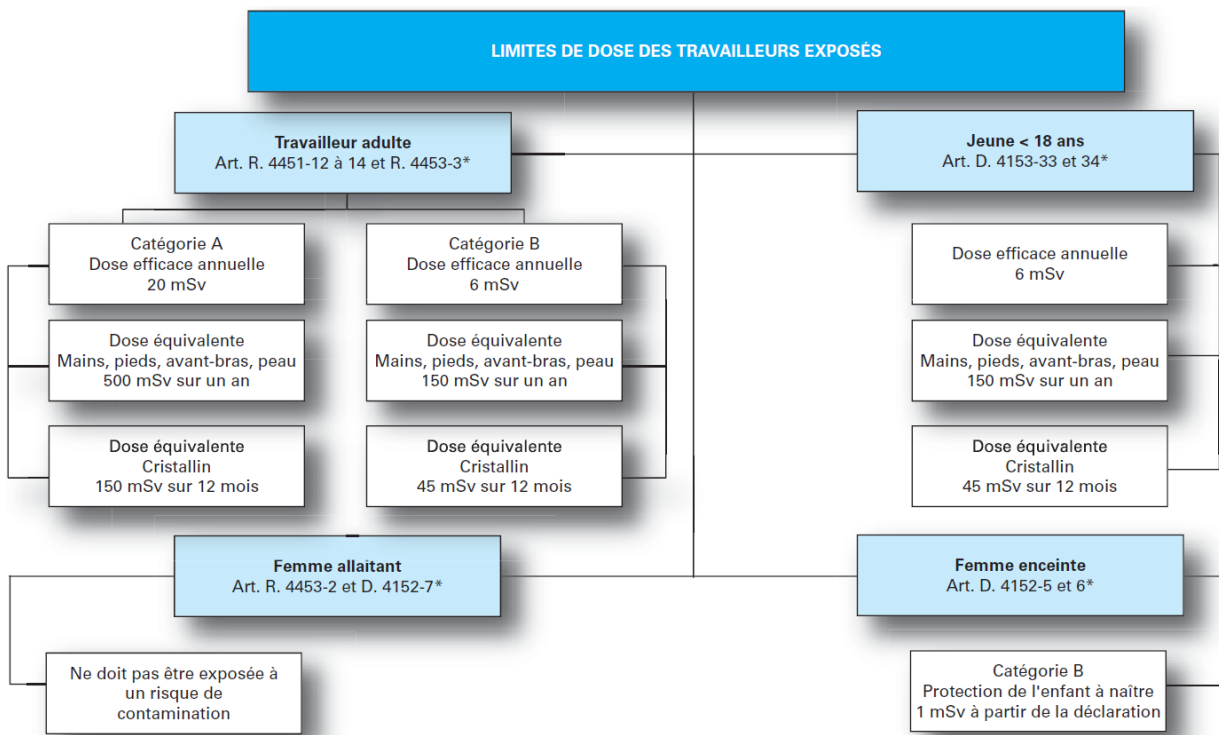
- Catégorie B : les travailleurs qui, dans les conditions normales de travail, sont moins exposés aux rayonnements ionisants et ne relevant pas de la catégorie A. Ils sont classés en catégorie B ( article R. 4445-46 du code de travail).

Les limites de doses à ne pas dépasser sur 12 mois consécutifs sont présentées dans le [Tableau 19](#).

Exposition	Limite de dose annuelle des travailleurs catégorie A	Limite de dose annuelle des travailleurs catégorie B
Organisme entier	20 mSv	6 mSv
Peau	500 mSv	150 mSv
Cristallin	150 mSv	50 mSv
Mains, avant-bras, Pieds, chevilles	500 mSv	150 mSv
Débit de dose max	10 $\mu\text{Sv}/\text{h}$	3 $\mu\text{Sv}/\text{h}$

**Tableau 19 : Limites annuelles de dose pour les travailleurs de catégorie A et B**

Les limites de dose sont fixées par la CIPR qui recommande une dose efficace maximale de 100 mSv sur 5 ans avec en moyenne 20 mSv par an sans dépasser 50 mSv par an ([Figure 33](#)).



**Figure 33 : Limites réglementaires de doses efficaces et de doses équivalents pour les travailleurs en France [43]**

### **Surveillance du personnel**

Chaque travailleur de la catégorie A et B fait l'objet d'un suivi dosimétrique assuré par des mesures individuelles de l'exposition externe (dosimétrie passive) et, le cas échéant par des mesures permettant d'évaluer l'exposition interne.

En effet, la dosimétrie passive (film photographique) est obligatoire pour le personnel de catégorie A et B :

- dosimètre de poitrine : dosimètre obligatoire réglementaire ;
- dosimètre de poignet complémentaire ;
- dosimètre bague : complémentaire.

La durée du port du dosimètre passif est le mois civil pour le personnel de catégorie A, ou le trimestre pour le personnel de catégorie B. En dehors du temps d'exposition, le dosimètre doit être rangé dans un emplacement à l'abri de toute source de rayonnement ou de chaleur. L'emplacement de rangements des films doit comporter en permanence un dosimètre témoins.

En revanche, la dosimétrie active ou opérationnelle (dosimètre électronique) est obligatoire pour le personnel travaillant ou intervenant en zone contrôlée (arrêté du 23 mars 1999). Cette dosimétrie ne se substitue pas à la dosimétrie passive mais lui est complémentaire. Elle mesure et analyse les doses effectivement reçues lors des expositions avec un enregistrement continu et une lecture immédiate (Figure 34).

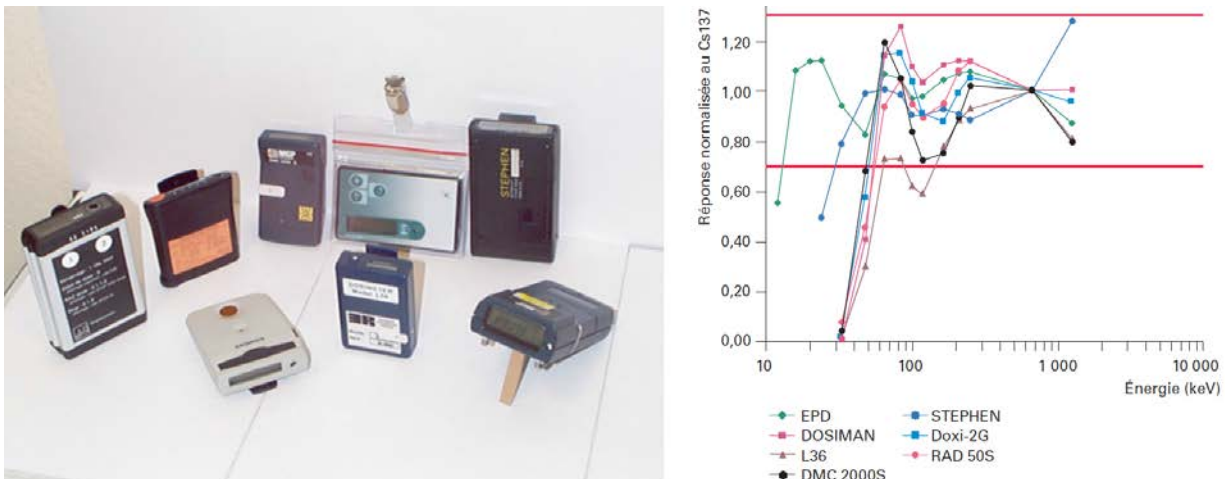


Figure 34 : Exemples de dosimètres électroniques et leur réponse [44]

### 4.3.3. Radioprotection de l'environnement

#### Moyens de protection contre une dissémination

Il existe un risque de dissémination de substances radioactives susceptible d'entraîner une contamination des locaux, de l'atmosphère, et par conséquent les individus.

Les gestes à adopter pour se protéger contre une dissémination :

- effectuer des contrôles d'ambiance : mesurer la contamination de l'air, des locaux des plans de travail à l'aide de contaminamètres.
- contrôler les sources radioactives et d'assurer de l'absence de fuites de rayonnements hors protection plombées
- s'assurer du respect des règles de traitement des déchets radioactifs.

## **Élimination des déchets radioactifs hospitaliers**

Les déchets radioactifs ne peuvent pas être éliminés avec les déchets conventionnels et doivent être séparés des autres déchets hospitaliers. Ils sont triés en différentes catégories selon leur nature (liquides, solides, gaz, déchets piquants ou coupants...), et en différents types selon la période physique des radionucléides qu'ils contiennent (Tableau 20).

Type	Période physique	Exemples
1	Très courte < 6jours	$^{99m}\text{Tc}$ $^{201}\text{Tl}$ $^{123}\text{I}$
2	Courte 6 - 100jours	$^{131}\text{I}$ $^{51}\text{Cr}$
3	Longue > 100 jours	$^{14}\text{C}$ $^{57}\text{Co}$

**Tableau 20 : Exemples de type de déchets**

### ***Gestion des déchets solides***

Les déchets solides sont recueillis dans des poubelles plombées et identifiées avec le type de déchets qu'elles contiennent. L'intérieur des poubelles est protégé par un sac plastique dont le bord est retourné. Après remplissage, les déchets de type 1 et 2 sont stockés au minimum de 10 périodes dans des locaux adéquats afin de laisser décroître leur activité jusqu'à un niveau suffisamment faible (< 2 fois le bruit de fond) pour autoriser leur rejet avec les déchets conventionnels.

Les déchets de types 3 sont recueillis dans des fûts spécifiques fournis par l'ANDRA (Agence nationale pour la gestion des déchets radioactifs) puis sont à faire reprendre par l'ANDRA.

### ***Gestion des déchets liquides***

Comme pour les déchets solides, la gestion des déchets liquides doit tenir compte de l'origine des déchets et de la période des radionucléides qu'ils contiennent.

Les effluents liquides de type 1 et 2 sont dirigés, à partir d'un nombre restreint de points d'évacuation uniquement réservés cet effet, vers un système de plusieurs cuves tampons. Chaque cuve fonctionne alternativement en remplissage, et en stockage de décroissance. La vidange d'une cuve ne peut intervenir qu'après vérification de l'activité volumique des effluents qu'elle contient (activité volumique résiduelle < 10 Bq/L).

Les déchets de type 3 sont recueillis dans des fûts à boudes spécifiques (fournies par l'ANDRA) puis sont à faire reprendre par l'ANDRA.

### ***Gestion des déchets gazeux***

Le rejet des déchets gazeux se fait par une cheminée d'évacuation unique, de dimension suffisante pour éviter tout recyclage, équipée de pièges et de filtres ainsi

qu'un dispositif permettant l'enregistrement de l'activité (radioactive) rejetée dans l'atmosphère.

Les points de rejet des effluents gazeux doivent être en nombre limité.

### ***Gestion des déchets diffus***

Les déchets « diffus » proviennent généralement des matières radioactives éliminées par les patients lorsque ceux-ci ont quitté le service de médecine nucléaire. La centralisation de ce type de déchets radioactifs au niveau d'un service de médecine nucléaire est très difficile car le patient n'est plus dans le service et aucun contrôle de peut être fait directement.

A sa sortie du service des consignes écrites et claires doivent être donnée au patient ou à son service d'accueil pour que se soit géré au mieux ces déchets. Ils pourront être traités sur place ou retournés au service de médecine nucléaire. Malgré toutes les précautions prises et les conseils donnés au patient ce type de déchets est toujours à l'origine de nombreux déclenchement des balises de détection de la radioactivité installées à l'entrée des incinérateurs.

### ***Gestion des sources scellées hors d'usage ou périmées***

La radiopharmacie est amenée à utiliser des sources scellées pour vérifier le bon fonctionnement ses appareils et notamment de l'activimètre. Les principaux radionucléides utilisés sont le  $^{57}\text{Co}$ , le  $^{133}\text{Ba}$  et  $^{137}\text{Cs}$ .

Ces sources nécessitent une gestion particulière car il s'agit généralement de radionucléides de longue période le bon de commande doit être accompagné d'un engagement du fournisseur pour la reprise de la source en fin d'utilisation et d'un visa de l'IRSN qui indique un numéro et une date après acceptation.

Il y a obligation de restituer la source au fournisseur dans un délai de 10 ans après la date du premier visa de l'IRSN (période de validité) (décret n° 2002-460 du 04/04/2002, Article R. 43-46). A l'issue de la période d'utilisation ou si la source est périmée, le fournisseur doit récupérer sans conditions et sur simple demande de l'utilisateur toute sources dont celui-ci n'a plus l'usage ou lorsqu'elle est périmée.

## Conclusions et perspectives

Les produits radiopharmaceutiques sont des médicaments utilisés en médecine nucléaire pour le diagnostic ou le traitement de maladies. Ils sont considérés comme des médicaments spéciaux car leur utilisation et leur préparation sont régies par une réglementation spécifique et doivent toujours être prescrits par un médecin spécialisé. Les produits radiopharmaceutiques utilisés en diagnostics sont relativement peu coûteux, tandis que les produits radiopharmaceutiques en usage thérapeutiques ont tendance à être plus chers.

Les contrôles permettent de vérifier les préparations radiopharmaceutiques et de montrer l'influence positive de la qualité des radiopharmaceutiques sur la qualité des images scintigraphiques. Le technétium 99 métastable en est l'exemple le plus marquant et illustrant

L'importance de la bonne pratique de préparation pour un bon marquage. Concernant l'enceinte de manipulation, la mise en place d'une procédure d'hygiène rigoureuse permet d'améliorer la qualité microbiologique de surface.

La surveillance particulière et microbiologique de l'air des locaux vient compléter le protocole de qualité. Le radiopharmacien a un rôle déterminant dans la mise en œuvre de ces contrôles de qualité.

Le système de contrôle doit devenir pérenne afin d'identifier régulièrement les points à améliorer et rectifier les dérives éventuelles.

Nous avons établi un certain nombre de recommandations:

- Renforcer la traçabilité du circuit des médicaments radiopharmaceutiques depuis l'acquisition jusqu'à leur dispensation ou élimination ;
- Veiller que le mode de conservation des préparations radiopharmaceutiques soit conforme aux règles ;
- Limiter l'utilisation des préparations fractionnées ;
- Respecter les doses d'activité à ajouter lors des préparations

...

## Références bibliographiques

- [1] Yu Oganessian, "Heavy Element Research at Dubna," *Nuclear Physics A*, pp. 109-123, 2004.
- [2] Francis William Aston, "Mass Spectra and Isotopes," *Edward Arnold*, p. Livre, 1948.
- [3] OMIRIS, "CD ROM réalisé sous l'égide de la Fédération des Enseignants en Radiobiologie, Radiopathologie et Radioprotection (FE3R)," 2004.
- [4] Ernest Rutherford, "Radioactive Chang," *Philosophical Magazine*, pp. 576-591, 1903.
- [5] G. BARBIER, "Sources d'exposition aux rayonnements ionisants," *Énergies, Génie nucléaire*, 2014.
- [6] BARRÉ Bertrand, "Radioactivité et réactions nucléaires," *Encyclopédie de l'Environnement*, 2022.
- [7] F. Guérard, "Propriétés et applications de l'astate en médecine nucléaire," *Biomédical - Pharma, Technologies pour la santé*, 2018.
- [8] Tim Lougheed, "Cyclotron production of medical isotopes scales up," *Canadian Medical Association Journal*, p. 947, 2013.
- [9] Justyna Pijarowska-Kruszyna, "Radionuclide generators," *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, pp. 66-78, 2022.
- [10] J.-C and Niel, "Transport des substances radioactives. Sûreté et réglementation," *Énergies, Génie nucléaire*.
- [11] Éric Deutsch, "La radiobiologie, une discipline d'interface," *Cancer/Radiothérapie*, 2011.
- [12] P. Dubois, "Historique de l'imagerie en médecine nucléaire," *IRBM*, pp. 40-46, 2009.
- [13] Mayfield Brain & spine, "Single photon emission computed tomography scan.," Mar. 2019.
- [14] E. Blanc-Autran, "Radiopharmaceutiques à visée diagnostique pour la réalisation d'examens scintigraphiques," *RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE : Principes et techniques - Radioprotection*, pp. 35-30, 2021.
- [15] Gérald Bonardel, "La scintigraphie osseuse," *Revue du Podologue*, pp. 24-27, 2013.
- [16] Alex Calizzano, "Place actuelle et perspectives futures de la scintigraphie de perfusion myocardique," *Médecine Nucléaire*, pp. 604-609, 2007.
- [17] M. Hadzic, "Articles gratuits La tomographie par émission de positons : quoi ? comment ?," *Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle*, pp. 242-245, 2018.
- [18] National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering (NIBIB). Nuclear Medicine, "Nuclear Medicine," 2016.
- [19] E. Blanc-Autran, "Radiopharmaceutiques à visée diagnostique : tomographie à émission de positons," *RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE : Principes et techniques - Radioprotection*, pp. 35-300, 2021.
- [20] F. Vaylet, "Bilan d'extension du cancer bronchique par la tomographie à émission de positons au 18-fluorodéoxyglucose (FDG-TEP)," *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, pp. 212-220, 2010.



- [21] International Atomic Energy Agency., "Image quality and quality control in diagnostic nuclear medicine."
- [22] F. Kraeber-Boder, "Radiopharmaceutiques à visée thérapeutique : indications, précautions d'emploi et principaux résultats," *RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE : Principes et techniques - Radioprotection*, pp. 35-320, 2013.
- [23] A. Tremoureux, "Peut on éviter l'iode radioactif pour les cancers thyroïdiens différences à faible risque ?," *Annales Françaises d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale*, p. A169, 2014.
- [24] C. Collet, "Synthèse de nouveaux [18F]fluoro-sucres pour le radiomarquage de peptides : application en imagerie TEP," *Médecine Nucléaire*, p. 159, 2014.
- [25] M. D. Desruet, "Préparations magistrales en radiopharmacie : contraintes liées à la mise en place.," *Médecine Nucléaire* 34, p. 620–624, 2010.
- [26] Dominique Desuzinges, "Les radiopharmaceutiques et la radiopharmacie : aspects réglementaires et techniques," *Ecole Nationale de La Santé Publique (ENSP)*, pp. 1-52, 2000.
- [27] P. Payoux, "Radiopharmaceutiques et réglementations.," *Médecine Nucléaire*, pp. 33(3):122-127, 2009.
- [28] S. Brillouet, "Ciblage peptidique en oncologie nucléaire : intérêt de la modélisation moléculaire," *Médecine Nucléaire*, pp. 289-294, 2010.
- [29] O. Couturier, "Imagerie phénotypique et peptides radiomarqués au gallium-68 : au-delà des analogues de la somatostatine," *Médecine Nucléaire*, pp. 299-306, 2010.
- [30] C. Bailly, "Comparaison entre imagerie métabolique et imagerie phénotypique dans un modèle murin de myélome multiple," *Médecine Nucléaire*, p. 171, 2017.
- [31] European Medicines Agency, *Radiopharmaceuticals. Directives 65/65/EEC, 75/318/EEC as amended, Directive 89/343/EEC.*, June 1991.
- [32] Nic Gillings, "Guideline on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals.," *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*, pp. 6-8, 2021.
- [33] DEQM, "Direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé," *Pharmacopée européenne, 8ème édition*, 2014.
- [34] Y. Barbier, "Barbier Y Biechlin-Chassel ML, Galy Y, LaoLes radiopharmaceutiques. Guide pratique du contrôle de qualité en médecine nucléaire," *EDP Science*, p. 344, 2009.
- [35] SFPC, "Société Française de la Pharmacie Clinique," *Référentiel de radiopharmacie*, 2000.
- [36] A. Theoblad, "Sampson's Textbook of Radiopharmacy," 4th ed. London : Pharmaceutical Press, p. (201) 725, 2010.
- [37] C. Wastiel, "Contrôle chromatographique des médicaments radiopharmaceutiques marqués au 99mTc," *Institute for Radiation Physics – University Hospital Center, Lausanne.*, 2011.
- [38] I. Zolle, "Technitium-99m Pharmaceuticals Preparation and Quality Control In Nuclear Medicine.," Ed. Springer, p. 345, 2007.
- [39] D. Bruel, "Société française de radiopharmacie. Guide de surveillance de l'environnement des unités de préparation de médicaments radiopharmaceutiques de la société française de radiopharmacie.," *Le pharmacien hospitalier*, pp. 46(1) : 45-52, 2011.
- [40] "Guide : La chromatographie sur Couche Mince (CCM)," *Site Interchim*, 2019.
- [41] Jean-Claude Nénot, "Recommandations 2007 ," *PUBLICATION 103 DE LA CIPR*, pp. 1-417, 2007.

- [42] B. Auber, "Radioprotection des patients et du personnel," *RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE : Principes et techniques - Radioprotection*, pp. 35-92, 2014.
- [43] Jean-Pierre VIDA Alain BIAU, "Protection contre les dangers des rayonnements ionisants," *Génie nucléaire*, 2009.
- [44] "Rapport IPSN SDOS 2000-011."
- [45] K. Vermeulen, "Design and Challenges of Radiopharmaceuticals," *Seminars in Nuclear Medicine*, pp. 49(5) : 339-356, 2019.
- [46] Mark Allen, "Cognitivefx. fMRI vs. SPECT Scan for the Brain: Know Your Options.," 23 May 2022.
- [47] "What is a PET scan?," *Macquarie Medical Imaging*.

# Annexes

## Annexe 1 : Tableau périodique des éléments chimiques

**Tableau périodique des éléments**

Groupe → I A

Période ↓

états d'oxydation  
1<sup>re</sup> énergie d'ionisation (en kJ/mol)  
électronégativité (Pauling)  
configuration électronique  
électrons par niveau d'énergie

nom de l'élément (gaz, liquide ou solide à 0°C et 101,3 kPa)  
numéro atomique  
symbole chimique  
masse atomique relative [ou celle de l'isotope le plus stable] (CIAAW "Atomic Weights 2013" + rev. 2015)

II B    IV B    V B    VI B    VII B    O

13    14    15    16    17    18

1	2											13	14	15	16	17	18	
Hydrogène 1 1,007975	Hélium 2 4,002602											Bore 5 10,811	Carbone 6 12,0106	Azote 7 14,00643	Oxygène 8 15,9994	Fluor 9 18,99840316	Néon 10 20,1797	
Lithium 3 6,938	Béryllium 4 9,0121831											Aluminium 13 26,9815385	Silicium 14 28,0855	Phosphore 15 30,97376200	Soufre 16 32,067	Chlore 17 35,453	Argon 18 39,948	
Sodium 11 22,98976928	Magnésium 12 24,305	III A	IV A	V A	VI A	VII A	VIII				IX	X	II B	12				
Potassium 19 39,0983	Calcium 20 40,078	Scandium 21 44,955908	Titane 22 47,867	Vanadium 23 50,9415	Chrome 24 51,9961	Manganèse 25 54,938044	Fer 26 55,845	Cobalt 27 58,933194	Nickel 28 58,6934	Cuivre 29 63,546	Zinc 30 65,38	Gallium 31 69,723	Germanium 32 72,630	Arsenic 33 74,9216	Sélénium 34 78,9718	Brome 35 79,904	Krypton 36 83,798	
Rubidium 37 85,4678	Strontium 38 87,62	Yttrium 39 88,90584	Zirconium 40 91,224	Niobium 41 92,90637	Molybdène 42 95,95	Téchnétium 43 [98]	Ruthénium 44 101,07	Rhodium 45 102,90550	Palladium 46 106,42	Argent 47 107,8682	Cadmium 48 112,414	Indium 49 114,818	Étain 50 118,710	Antimoine 51 121,760	Tellure 52 127,60	Iode 53 126,90447	Xénon 54 131,29	
Césium 55 132,905451	Baryum 56 137,327	Lanthanides 57-71		Hafnium 72 178,49	Tantale 73 180,94788	Tungstène 74 183,84	Rhénium 75 186,207	Osmium 76 190,23	Iridium 77 192,222	Platine 78 195,084	Or 79 196,966569	Mercure 80 200,592	Thallium 81 204,3835	Plomb 82 207,2	Bismuth 83 208,98040	Polonium 84 [209]	Astato 85 [210]	Radon 86 [222]
Francium 87 [223]	Radium 88 [226]	Actinides 89-103		Rutherfordium 104 [261]	Dubnium 105 [262]	Seaborgium 106 [263]	Bohrium 107 [264]	Hassium 108 [265]	Meitnérium 109 [266]	Darmstadtium 110 [267]	Roentgenium 111 [268]	Copernicium 112 [269]	Nihonium 113 [270]	Flerovium 114 [271]	Moscovium 115 [272]	Livermorium 116 [273]	Tennessee 117 [274]	Oganesson 118 [276]
		Lanthane 57 138,90547	Cérium 58 140,116	Praséodyme 59 140,90766	Néodyme 60 144,242	Prométhium 61 [145]	Samarium 62 150,36	Europium 63 151,964	Gadolinium 64 157,25	Terbium 65 158,92535	Dysprosium 66 162,500	Holmium 67 164,93032	Erbium 68 167,259	Thulium 69 168,93422	Ytterbium 70 173,054	Lutécium 71 174,9668		
		Actinium 89 [227]	Thorium 90 232,0377	Protactinium 91 231,03888	Uranium 92 238,02891	Neptunium 93 [237]	Plutonium 94 [244]	Americium 95 [243]	Curium 96 [247]	Berkélium 97 [247]	Californium 98 [251]	Einsteinium 99 [252]	Fermium 100 [257]	Mendelevium 101 [258]	Nobélium 102 [259]	Lawrencium 103 [260]		

Métaux

Alcalins    Alcalino-terreux    Lanthanides    Actinides    Métaux de transition    Métaux pauvres    Métalloïdes    Autres non-métaux    Halogènes    Gaz nobles    Non classés

Origine

primordial    désintégration d'autres éléments    synthétique

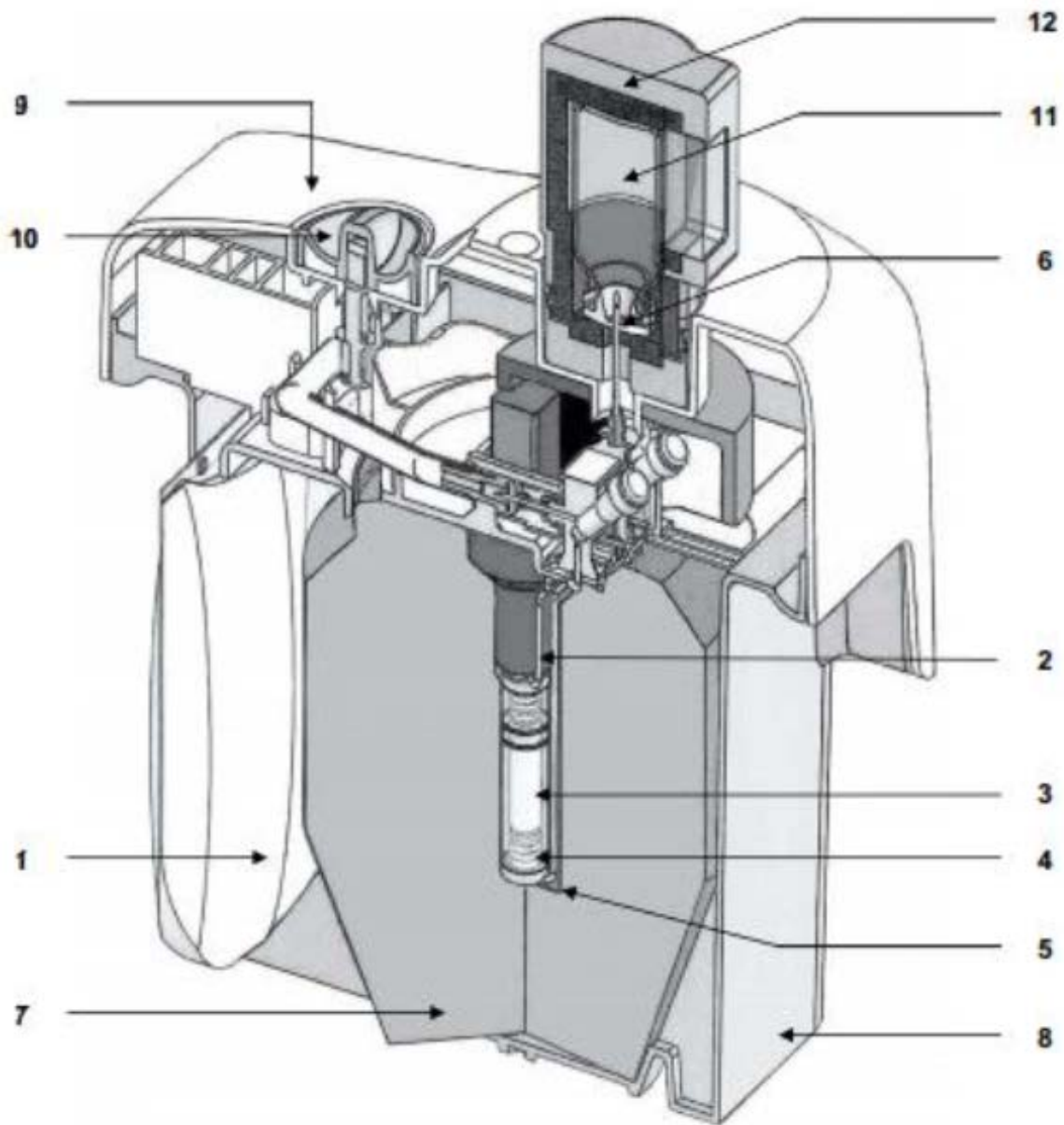
Tableau périodique des éléments du 28 novembre 2016 (source Wikipédia)

## Annexe 2 : Protocole des zonages radiologiques

Les modalités de délimitation et de signalisation des zones délimitées sont définies dans l'arrêté du 28 janvier 2020 modifiant l'arrêté du 15 mai 2006 relatif aux conditions de délimitation et de signalisation des zones surveillées et contrôlées, compte tenu de l'exposition aux rayonnements ionisants ainsi qu'aux règles d'hygiène, de sécurité et d'entretien qui y sont imposées.

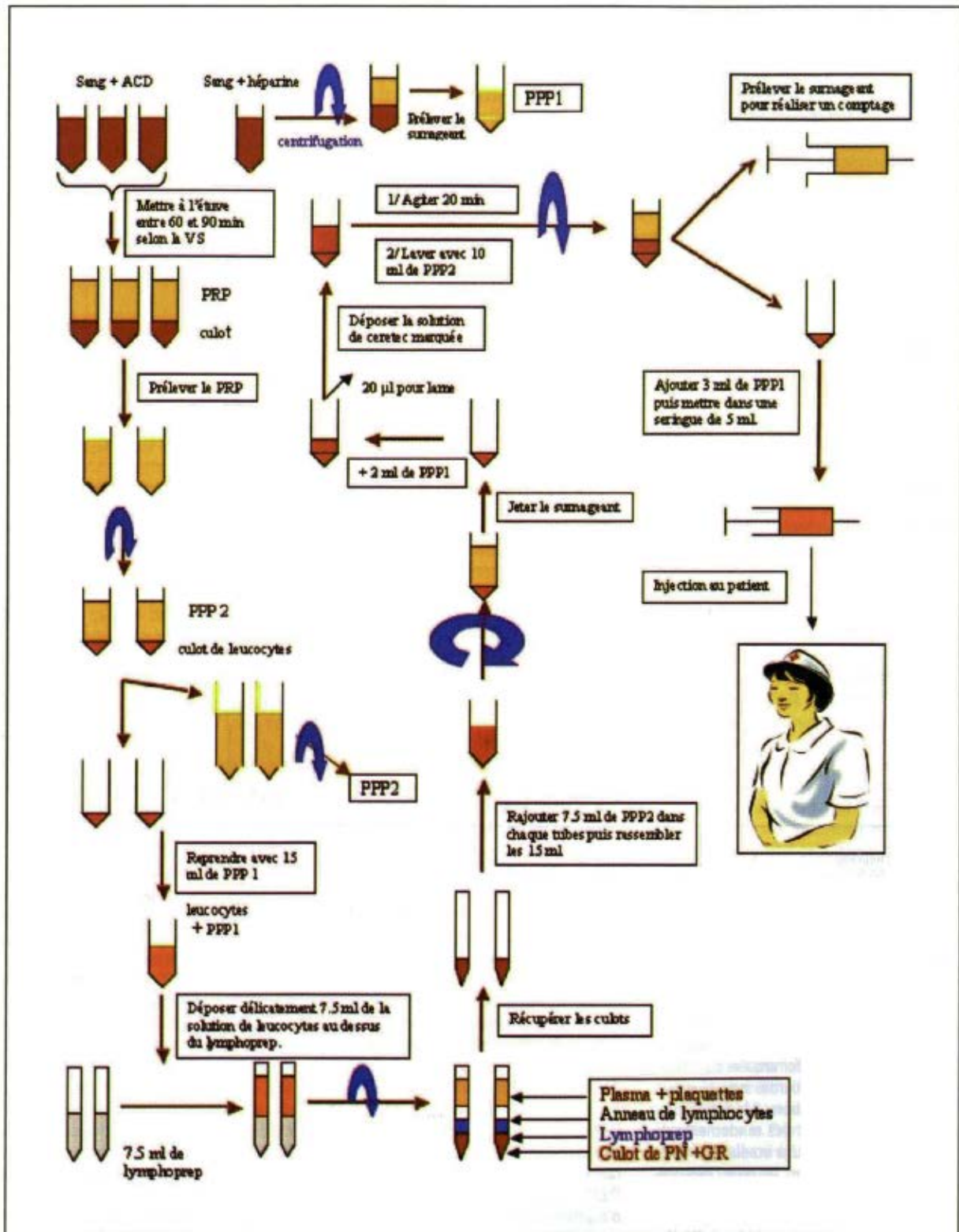
ZONE CONTRÔLÉE										
ZONE NON DÉLIMITÉE	ZONE SURVEILLÉE BLEUE	ZONE CONTRÔLÉE VERTE	ZONE CONTRÔLÉE JAUNE	ZONE CONTRÔLÉE ORANGE	ZONE CONTRÔLÉE ROUGE	ZONE				
< 80 µSv / mois	De 80 µSv/mois à 1,25 mSv / mois	De 1,25 mSv/mois à 4 mSv / mois	De 4 mSv/mois à 2 mSv / heure	de 2 à 100 mSv/h	> 100 mSv/h	Débit de dose				
	<1	<1	De 1 à 80	De 80 à 4000	> 4000	LDCA ou LPCA				
	Séjour réglementé pour les travailleurs exposés	Séjour réglementé pour les travailleurs exposés (Dosimétrie opérationnelle + dosimétrie passive)	Séjour réglementé Pour l'ensemble des travailleurs	Enregistrement nominatif obligatoire	Enregistrement nominatif obligatoire	Condition s. d'accès				
						Délimitation				
	Dosimétrie à lecture différée (obligatoire)	Dosimétrie opérationnelle et dosimétrie à lecture différée (obligatoire)	Dosimétrie opérationnelle et dosimétrie à lecture différée (obligatoire)	Dosimétrie opérationnelle et dosimétrie à lecture différée (obligatoire)	Dosimétrie opérationnelle et dosimétrie à lecture différée (obligatoire)	Dosimétrie				
ZONE RADIOLOGIQUE CONTAMINÉE OU AVEC RISQUE PROBABLE DE CONTAMINATION										
CLASSE	CLASSE 1	CLASSE 2		CLASSE 3			CLASSE 4			CLASSE 5
SOUS-CLASSE	/	a	b	a	b	c	a	b	c	/
Dosimétrie à lecture différée	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dosimétrie opérationnelle		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Interdiction de boire ou manger zone radiologique contaminée ou avec risque probable de contamination uniquement		X	X	X	X	X		X	X	X
Port d'une tenue universelle zone radiologique contaminée ou avec risque probable de contamination uniquement		X	X	X	X	X		X	X	X
Contrôle individuel à la sortie zone radiologique contaminée ou avec risque probable de contamination uniquement		X	X	X	X	X		X	X	X
Contrôle du matériel à la sortie zone radiologique contaminée ou avec risque probable de contamination uniquement		X	X	X	X	X		X	X	X

Annexe 3 : Schéma du générateur de  $^{99m}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$



1	Poche de solution pour élution	Blindage cylindro-conique en plomb ou en tungstène	7
2	Aiguille de connexion	Coque inférieure en plastique	8
3	Colonne chromatographique en verre	Coque supérieure en plastique	9
4	Bouchon en silicone + frites en acier inoxydable	Robinet	10
5	Aiguille de sortie en acier inoxydable	Flacon d'élution	11
6	Aiguille d'élution	Conteneur d'élution	12

## Annexe 4 : Marquage des polynucléaires par $^{99m}\text{Tc}$ -Cérétec



Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2021/2022

**Nom: MEJDEDDINE**  
**Prénom: Mohammed**

**Titre de la thèse : La qualité des préparations radiopharmaceutiques marqués au technétium métastable**

**Mots-clés:** Radiopharmacie, Radiopharmaceutique, Qualité, radioprotection, sécurité

---

**Résumé:**

Les médicaments radiopharmaceutiques utilisés dans les services de médecine nucléaire sont des médicaments qui contiennent des radionucléides artificiels, employés à des fins diagnostiques ou thérapeutiques. Ils se présentent soit sous forme de spécialités pharmaceutiques livrées prêtes à l'emploi, soit sous forme des préparations radiopharmaceutiques réalisées à partir de trousse et radionucléides.

Les produits radiopharmaceutiques doivent se conformer à la fois aux normes de la qualité pharmaceutique, de la radioprotection et des autorités compétentes. Les précautions appropriées d'asepsie doivent être prises afin de satisfaire aux exigences des bonnes pratiques professionnelles de la fabrication pharmaceutique.

L'objectif de cette étude est de mettre en évidence l'importance de la sécurisation du circuit des préparations radiopharmaceutiques au sein de la radiopharmacie, et plus précisément l'étape du contrôle qualité. L'accent sera mis, en particulier, au contrôle qualité des radiopharmaceutiques marqués au technétium métastable qui sont les plus fréquemment utilisés en médecine nucléaire ainsi qu'à la conduite à tenir en cas de contrôle de qualité non conforme. Les règles et moyens de protections contre les effets nocifs des rayonnements ionisants en milieu médical sont également présentés.

**Membres du jury:**

**Président** : Dr. Youness KARROUT, Maître de Conférences, Pharmacien- HDR, Pharmacotechnie Industrielle, Faculté de pharmacie, Université de Lille.

**Directeur de thèse** : Dr. Youness KARROUT, Maître de Conférences, Pharmacien- HDR, Pharmacotechnie Industrielle, Faculté de pharmacie, Université de Lille.

**Assesseur(s)** : Dr. Mohamed SKIBA, Maître de Conférences, Pharmacien- HDR, Pharmacie Galénique, Faculté de pharmacie, Université de Rouen.

**Membre extérieur** : Dr. Monsieur Zakaria CHAKIB, Docteur en Pharmacie, La grande Pharmacie de Paris, Valenciennes